

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ 15 МАЯ 2020
**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС ПРИ ОСТРОМ
ОТРАВЛЕНИИ СУЛЬФАТОМ КАДМИЯ**

Стосман К.И.^{1,2}, Сивак К.В.²

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического агентства», 192019, Санкт-Петербург, ул.*

Бехтерева, д.1, тел/факс: (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru

²*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-
исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.*

15/17, тел: (812) 499-15-90, e-mail: office@influenza.spb.ru

Резюме. Цель работы. Выявить возможные иммунологические нарушения, развивающиеся при остром отравлении сульфатом кадмия.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 20 беспородных крысах-самцах с массой тела 200-230 г. Для моделирования острого отравления использовали сульфат кадмия, который вводили животным однократно внутрибрюшинно в дозе 4 мг/кг. Для количественной оценки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов использовали меченые мышиные моноклональные антитела против CD45, CD3, CD4 и CD8 антигенов крыс (BD Pharmingen, США). Уровень апоптотических клеток оценивали с помощью окрашивания с использованием меченого флюоресцеинизотиоцианатом аннексин V и пропидиум йодида. Цитометрию проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur™ (Becton Dickinson, США). Концентрацию TNF-α и INF-γ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Результаты экспериментальной работы показали, что острое отравление сульфатом кадмия приводило к уменьшению массы и массовых коэффициентов, к истончению коркового слоя тимуса. В крови наблюдались лимфопения, моноцитоз, базофилия и эозинофилия, снижение CD4+ Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, повышение CD8+ цитотоксических Т-клеток. Не выявлено значимого влияния токсиканта на количество мононуклеаров, вступивших в стадию апоптоза, на уровень провоспалительных цитокинов TNF-α и INF-γ, на фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов и на их абсолютное количество в крови. Увеличение ИСЛМ и ИА, снижение ИСЛЭ.

Заключение. Острое отравление сульфатом кадмия приводит к развитию лимфопении, моноцитопении, базофилии и эозинофилии. Наблюдается инволюция тимуса, истончению его коркового слоя, снижение Т-хелперов (CD4+) и повышение

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ 15 МАЯ 2020
цитотоксических Т-клеток (CD8+), что сопровождается падением иммунорегуляторного
индекса. Увеличение ИСЛМ и ИА, снижение ИСЛЭ свидетельствуют о нарушении
иммунологической реактивности организма.

Ключевые слова: сульфат кадмия, иммунная система, острое отравление,
гематологические индексы

IMMUNOTOXIC EFFECT OF ACUTE CADMIUM SULFATE EXPOSURE IN RATS

Stosman K.I.^{1,2}, Sivak K.V.²

¹*«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency, 192019, St.-Petersburg,
Russian Federation, st. Bekhtereva, 1, tel/fax: (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru*

²*Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia, 197376, St.-
Petersburg, st. Professor Popov, 15/17, tel: (812) 499-15-90, e-mail: office@influenza.spb.ru*

Abstract. Purpose of this study. Identify possible immunotoxic effect of acute cadmium sulfate exposure in rats.

Materials and methods. The 20 male Wistar rats weighing between 200-230 g. were used in this study. Animals received a single intraperitoneally injection of cadmium sulfate at dose 4 mg/kg. PE labeled anti-rat CD45, FITC labeled anti-rat CD3, APC labeled anti-rat CD4, PerCP labeled anti-rat CD8a antigens were used to quantify T-helper cells and cytotoxic T-lymphocytes (BD Pharmingen, USA). Apoptotic cell levels were assessed by staining using FITC-labeled annexin V and propidium iodide. Cytometry was performed on a BD FACSCaliburTM flow cytometer (Becton Dickinson, USA). The TNF- α and INF- γ concentration was determined by ELLISA.

Results. The results of experimental study showed that acute cadmium sulfate exposure leads to a decrease in the thymus mass and mass coefficients, to a thinning and a reduction in the lymphocytes number in the cortical layer. Lymphopenia, monocytosis, basophilia, eosinophilia, decrease in CD4⁺ T-lymphocyte count and immunoregulatory index, increase in CD8⁺ T-cells were observed. There was no significant effect of the toxicant on the apoptotic mononuclear cells number, on the level of TNF- α and INF- γ , on the phagocytic and metabolic activity of neutrophils and on their absolute amount in the blood. We noticed an increase in ISLM and IA, a decrease in ISLE.

Conclusion. Acute cadmium sulfate exposure leads to the development of lymphopenia, monocytopenia, basophilia and eosinophilia. There is an involution of the thymus, a thinning of its cortical layer, reduction in T-helpers (CD4⁺) and an increase in T-lymphocytes (CD8⁺),

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ 15 МАЯ 2020
decrease of the ratio CD4+/CD8+. An increase in ISLM and IA, a decrease in ISLE indicates a violation of the immunological reactivity.

Keywords: cadmium sulfate, immune system, acute exposure, hematological indices

Введение

Среди большого числа химических веществ, представляющих опасность для здоровья человека, особое место занимают ионы тяжёлых металлов, так как они не разлагаются, включаются в пищевые цепи и аккумулируются в организме. Одним из распространенных загрязнителей воздуха, воды и почвы в крупных промышленных городах является токсичный микроэлемент кадмий. Он используется в ядерной энергетике, электронной и радиотехнической промышленности, при производстве аккумуляторов, различных сплавов и красок, в качестве стабилизирующей добавки при получении пластмасс. Этот тяжёлый металл обладает прямым повреждающим действием на организм человека и относится к числу высокотоксичных металлов – к 1 классу токсичности. Действуя на самые разные органы и системы, он обладает высокой способностью к накоплению в организме. По современным оценкам его выведение происходит очень медленно в течение 25 – 30 лет [1]. Кадмий снижает активность пищеварительных ферментов, содержание в крови железа, кальция, фосфора, является конкурентом цинка, угнетает синтез гликогена печени, нарушает функцию поджелудочной железы [2]. Даже при минимальном его содержании в окружающей среде и при достижении критической концентрации этот тяжёлый металл или его соединения способны инициировать токсический процесс, проявляющийся поражением дыхательной системы, почек, иммуносупрессией и канцерогенезом [1].

Иммунная система как сложная многокомпонентная сеть, состоящая из активно пролиферирующих клеток, наиболее чувствительна к действию подобных токсикантов, которые способны нарушать ее регуляторные функции [3]. Известно, что тяжелые металлы характеризуются высокой иммунотоксичностью [4]. Так, среди населения, проживающего в промышленных городах центральной части России вблизи металлургических, нефтеперерабатывающих, цементных заводов, заводов по производству минеральных удобрений, горнодобывающих и перерабатывающих предприятий, наблюдается повышенная частота заболеваний бронхолегочной системы аллергического генеза (бронхиальная астма, бронхоаллергозы, аллергические вазомоторные риниты и синуситы и др.), увеличение числа онкологических заболеваний [5]. Кадмий и его соединения вызывают развитие гиперчувствительности замедленного типа, аутоиммунные реакции [6]. В исследованиях на мышах Balb/c показано, что

однократное введение хлорида кадмия в дозе 1,8 мг/кг приводит к выраженному повреждению тимуса и спленомегалии, к обеднению клеточного состава селезенки и коры тимуса, ингибирует клеточный пролиферативный ответ, активирует апоптоз через 48 часов после экспозиции [7]. В экспериментах *in vitro* выявлено, что в низких концентрациях (5, 25, 50 и 100 мМ) хлорид кадмия увеличивает экспрессию генов IL-1 и TNF- α , а при более высоких количествах кадмия этот эффект менее заметен [8].

Научных работ, посвященных изучению нарушения функции системы иммунитета при острых отравлениях, крайне мало. В связи с этим, целью нашей работы явилось выявить возможные иммунологические изменения, развивающиеся при острых отравлениях сульфатом кадмия.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, полученными из сертифицированного питомника ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» РАН (Ленинградская область) [9]. Работа выполнена на 20 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200-230 г. Животные были разделены на 2 группы: 1 группа – особи, которым вводили в дозу для инъекций (1 мл/кг); 2 группа – особи, которым однократно внутрибрюшинно вводили сульфат кадмия в дозе 4 мг/кг. Каждая группа состояла из 10 особей. Через 4 дня после введения токсиканта забирали кровь для исследований. Этот срок выбран на основании данных токсикокинетики и захватывает позднюю токсикогенную и раннюю соматогенную фазы отравления.

Количество лимфоцитов и нейтрофилов в крови определяли на гематологическом анализаторе (Abacus Junior Vet, Австрия). Подсчитывали индекс Кребса (отношение общего количества (%) нейтрофилов к лимфоцитам); лейкоцитарный индекс интоксикации (отношение (%) суммы палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов к сумме лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов); ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ) (отношение количества (%) моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов к уровню сегментоядерных нейтрофилов); индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ); индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ); индекс алергизации (ИА) по формуле:
$$ИА = \frac{(\text{лимф.}\% + 10 \times (\text{эоз.}\% - 1))}{\text{нейтр.}\% + \text{мон.}\% + \text{баз.}\%}$$

Для оценки субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов) использовали меченые мышинные моноклональные антитела против CD45, CD3, CD4 и CD8 антигенов крыс (PE labeled anti-rat CD45, FITC labeled anti-rat CD3, APC labeled anti-rat CD4, PerCP labeled anti-rat CD8a, BD Pharmingen). Количество апоптотических клеток оценивали с помощью стандартной процедуры

окрашивания с использованием меченного флюоресцеинизотиоцианатом аннексин V и пропидиум йодида в суспензии мононуклеарных клеток крови, выделенных в градиенте плотности Lympholite-Rat (Cedarlane, Канада). Цитометрию проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur™ (Becton Dickinson, США) с использованием универсальной программы CellQuestPro. В каждой пробе просчитывали не менее 10000 клеток. Определение концентрации TNF- α и INF- γ в исследуемых образцах сыворотки проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов (Cusabio, Китай). Бактерицидную и фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали согласно методу [10]. Учет полученных результатов осуществляли на планшетном спектрофотометре Synergy2 (BioTek Instr. Inc., США).

Для обработки результатов использовали пакет статистических программ «GraphPadPrism 6.0» (США). Проверка на нормальность распределения проводили методом Шапиро-Уилка. Отличия между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Одним из основных органов-мишеней токсического действия кадмия является тимус, клетки которого наиболее чувствительны к действию токсиканта [11]. Через 4 дня после введения сульфата кадмия масса тимуса и его массовые коэффициенты были существенно снижены по сравнению со значениями в норме (рисунок 1). Данные параметры являются косвенным показателем содержания ядросодержащих клеток в органе, в определенной степени характеризуют процессы апоптоза тимоцитов и миграцию их в циркулирующую кровь.

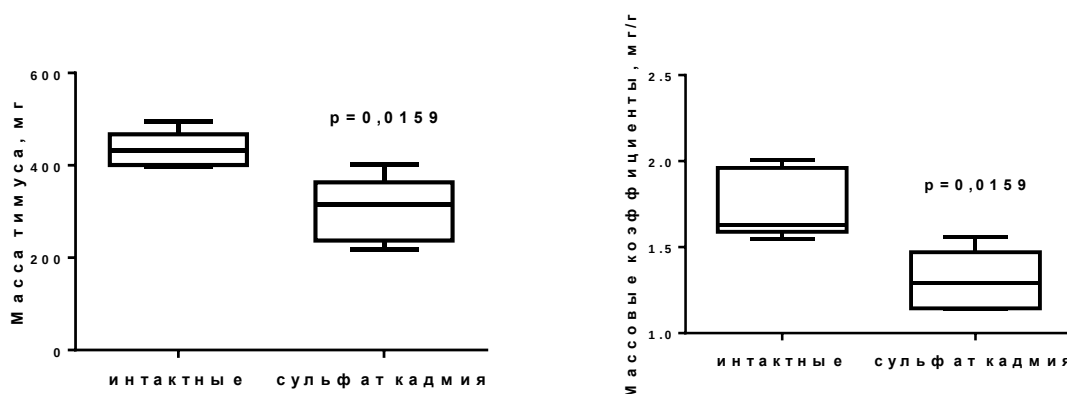


Рисунок 1 – Масса (мг) и массовые коэффициенты тимуса (мг/г) у крыс через 4 дня после острого отравления сульфатом кадмия

По данным макроскопического исследования тимуса видимых морфологических различий между животными из обеих экспериментальных групп не было выявлено. Орган имел треугольную форму, беловатый цвет и чуть плотноватую консистенцию. При

микроскопии наблюдалось уменьшение количества лимфоцитов в корковом слое, его истончение и преобладание мозгового слоя (рисунок 2). Изменения в мозговом веществе тимуса были менее выражены. Это объясняется тем, что мозговое вещество тимуса обладает большей устойчивостью к формированию инволютивных изменений под влиянием разного рода негативных воздействий [12].

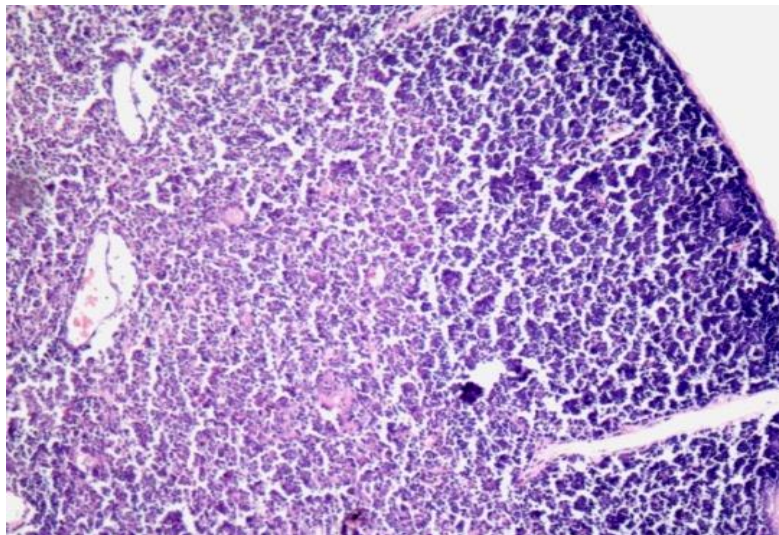


Рисунок 2 – Тимус крыс через 4 дня после острого отравления сульфатом кадмия.

Гематоксилин-Эозин. Ув. х 200.

Тимус является центральным органом иммунной системы, где происходит Т-лимфопоэз, негативная и позитивная селекция лимфоцитов, выработка цитокинов. Его редукция приводит к снижению функциональной активности Т-клеток, а также их численности в кровотоке. Было показано, что у животных после однократного введения сульфата кадмия наблюдались лимфопения, моноцитопения, базофилия, эозинофилия, а абсолютное и относительное количество нейтрофилов значимо не изменялось (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние острого отравления сульфатом кадмия на гематологические показатели крови

Изучаемые показатели	Экспериментальные группы (n=10)/доза, М±m	
	Интактные	Кадмия сульфат, 4 мг/кг
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	4,30±0,25	4,43±0,11
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	4,76±0,44	3,02±0,51*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,40±0,16	2,00±0,30
Сегментоядерные нейтрофилы, %	15,70±1,25	12,80±0,94
Эозинофилы, %	0,30±0,15	4,10±0,60*
Базофилы, %	0,20±0,13	4,30±0,63*
Моноциты, %	3,00±0,26	2,00±0,21*
Лимфоциты, %	79,40±1,28	76,20±1,05*
Индекс Кребса, ус.ед	0,22±0,02	0,20±0,01
Лейкоцитарный индекс интоксикации, ус.ед	0,21±0,02	0,18±0,01

Индекс Г.Д. Даштаянца, усл.ед	0,30±0,04	0,32±0,04
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, усл.ед	28,43±2,66	42,00±4,14*
Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов, усл.ед	80,37±1,76	26,08±3,68*
Индекс аллергизации, усл.ед.	3,75±0,29	6,25±0,49*

Примечания: * – значимые различия по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

Известно, что при острых отравлениях снижаются показатели неспецифической реактивности организма, происходят функциональные изменения в периферической крови, нарушения механизмов иммунной защиты, направленные на адаптацию к новым условиям существования [13]. В качестве маркеров иммунологической реактивности, свидетельствующих о ее нарушениях, используют ряд интегральных гематологических индексов: индекс Кребса (ИК), характеризующий активность фагоцитарных реакций и факторов специфического иммунитета, их участие в поддержании общей реактивности организма; лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), свидетельствующий об активности процессов фагоцитоза и пролиферации нейтрофилов; ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ), который характеризует скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, продолжительность их циркуляции в кровяном русле; индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), которая отражает баланс между лимфоцитами и моноцитами, взаимоотношения аффекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса; индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), косвенно отражающего процессы гиперчувствительности немедленного и замедленного типа; индекс аллергизации (ИА).

На фоне острого отравления ряд рассчитанных показателей (ИК, ЛИИ и ЯИ) статистически значимо не изменялся. Данный факт может быть следствием отсутствия выраженного негативного влияния токсиканта на количество и на функциональную активность нейтрофилов, на отсутствие эндогенной интоксикации в организме. Величина ИСЛМ у животных, которым вводили сульфат кадмия, была повышена почти на 50%, что явилось следствием снижения уровня моноцитов, отмечалось уменьшение ИСЛЭ (в 3 раза). Увеличение содержания в крови базофилов и эозинофилов – клеток, имеющих патогенетического значения при аллергических процессах, отразилось и на ИА. Введение сульфата кадмия животным привело к росту этого показателя на 50 – 60%, что свидетельствует о повышении уровня аллергенов и флогогенов (факторов, вызывающих повреждение тканей) в организме.

Анализ иммунологических показателей выявил, что в поздней токсикогенной и ранней соматогенной фазах острого отравления формируются определенные иммунологические сдвиги. Так, в крови животных, которым вводили сульфат кадмия, отмечено снижение абсолютного количества лимфоцитов. Относительное содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов было понижено на 20%, а CD8⁺ цитотоксических Т-клеток

повышено на 40%, что соответственно приводило почти к 2-х кратному падению значения иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) (таблица 2). Такой дисбаланс эффекторных и цитотоксических клеток при остром отравлении сульфатом кадмия позволяет предположить о неполноценности Т-хелперного звена иммунной защиты и активации супрессорной активности цитотоксических лимфоцитов, вероятно, из-за нарушения кальций и цинк-зависимых энзиматических и метаболических реакций в клетках иммунной системы.

Таблица 2 – Влияние острого отравления сульфатом кадмия на показатели системы иммунитета крыс

Изучаемые показатели	Экспериментальные группы (n=10)/доза, М±m	
	Интактные	Кадмия сульфат, 4 мг/кг
CD3+CD45+CD4+, %	62,80±1,01	52,43±2,51*
CD3+CD45+CD8+, %	31,13±0,92	44,52±2,21*
CD4+/CD8+	2,03±0,08	1,21±0,12*
Мононуклеары в стадии раннего апоптоза, %	5,34±1,02	6,02±1,83
Мононуклеары в стадии позднего апоптоза, %	17,01±1,81	16,13±1,92
TNF-α, пг/мл	39,34±3,91	51,41±5,62
INF-γ, пг/мл	14,72±2,11	16,12±2,53
Фагоцитарная активность нейтрофилов	0,47±0,05	0,36±0,05
Стимулированный НСТ-тест, оп.пл.	0,56±0,03	0,52±0,03
Спонтанный НСТ-тест, оп.пл.	0,41±0,02	0,39±0,02
Индекс стимуляции, ед.изм.	1,37±0,04	1,33±0,04

Примечания: * – различия значимы по критерию Манна-Уитни, p<0,05

Количество мононуклеаров, вступивших в стадию апоптоза, одного из ключевых процессов регуляции иммунной системы и, в значительной степени реализации ее эффекторных функций при остром отравлении, оставалось в пределах нормальных значений. Определялась незначительная тенденция к увеличению уровня фактора некроза опухоли (TNF-α) – основного цитокина, индуцирующего один из путей запуска программируемой клеточной гибели. Содержание другого провоспалительного цитокина интерферона-γ (INF-γ), источником которого служат в основном активированные Т-лимфоциты (как хелперные, так и цитотоксические Т-клетки) у животных из опытной группы и у интактных не отличалось. Учитывая дефицит Т-лимфоцитов в крови нельзя исключить того, что источником цитокинов могут быть и другие популяции иммуоцитов. Отсутствие изменений в продукции цитокинов может свидетельствовать о достаточной сбалансированности синтеза TNF-α и INF-γ другими типами иммуокомпетентных клеток (гранулоцитами, фибробластами, дендритными клетками и др.).

Сульфат кадмия не оказал статистически значимого влияния на фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов. В тоже время, у животных после однократного введения токсиканта наблюдалась тенденция к снижению фагоцитарной активности. Вероятно, это может быть связано с тем, что среди нейтрофильных гранулоцитов увеличилось количество молодых незрелых форм, не способных к полноценной реализации своих функций.

Все выявленные в исследовании изменения свидетельствуют о нарушении иммунологической реактивности организма, формирующейся в поздней токсикогенной и ранней соматогенной фазе острого отравления сульфатом кадмия.

Заключение. Полученные результаты показывают, что острая кадмиевая интоксикация приводит к лимфопении, моноцитопении, базофилии и эозинофилии. Отмечаются разнонаправленные изменения относительного содержания Т-хелперов (снижение) и цитотоксических Т-клеток (повышение), что сопровождается значительным падением иммунорегуляторного индекса. Апоптоз мононуклеаров и провоспалительные цитокины TNF- α и INF- γ , а также фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов не индуцировались на 4-е сутки после однократного введения сульфата кадмия. Наблюдались изменения интегральных гемато- и иммунологических показателей: увеличение ИСЛМ и ИА, снижение ИСЛЭ, а также инволюция тимуса, истончению его коркового слоя.

Литература

1. Галикеева А.Ш., Булгакова А.И., Ларионова Т.К., Галикеев М.Ф. Взаимосвязь содержания кадмия в биологических средах организма с воспалительно-дистрофическими изменениями в пародонте // Клиническая медицина. – 2008. – №6. – Т.3 – С. 14 – 16.
2. Нефедова О. О., Задесенец И. П., Гальперин А. И. Влияние соединений кадмия и свинца на морфогенез внутренних органов в онтогенезе. Вісник проблем біології і медицини. – 2017 – Вип.4, том 3 (141). – С. 61–65.
3. Нотова С.В., Мирошникова С.А., Лебедев С.В. Изучение уровня тяжелых металлов в организме при различных патологических состояниях, связанных с нарушением функционирования иммунной системы // Вестник ОГУ. – 2009. – №6. – С. 496-498.
4. Зайцева Н.В., Дианова Д.Г., Долгих О.В. Особенности реактивности лимфоцитов в условиях экспозиции тяжелыми металлами // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. –2012. – Т. 10, №2. – С. 129–132.

5. Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / Под ред. В.М. Захарова. – М.: Акрополь, Общественная палата РФ, 2007. – 192 с.

6. Descotes J. Immunotoxicology of cadmium. Cadmium in the human environment. In Toxicology and Carcinogenicity //International Agency for Research of Cancer. – 1992.

7. Pathak N., Khandelwal S. Role of oxidative stress and apoptosis in cadmium induced thymic atrophy and splenomegaly in mice // Toxicol Lett. – 2007. – Vol. 169. – P. 95-108.

8. Marth E, Barth S, Jelovcan S. Influence of cadmium on the immune system. Description of stimulating reactions // Cent. Eur. J. Public Health. – 2000. – Vol. 8, №1. – P. 40-44.

9. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., 2012.48 с.

10. Chereshev V.A., Shilov Ju.I., Cheresheva M.V., Platova L.A., Badanina O.N., Osotov S.V., Ponomareva T.B. Effects of polyoxidonium on phagocytic cell functions. Experimental and clinical estimation of potential inclusion of polyoxidonium in complex therapy in penetrating eye injury // Rus. J. Immunol. – 2000. – Vol. 5, № 1. – С. 39–52.

11. Krichah R., Ben Rhouma K., Hallègue D., Tébourbi O., Joulin V., Couton D., Sakly M. Acute cadmium administration induces apoptosis in rat thymus and testicle, but not liver // Polish Journal of Environmental Studies. – 2003. –Vol. 12, № 5. – P. 589-594.

12. Залавина С. В., Машак А. Н., Елясин П. А., Лопушинская А. А., Васильева О. В., Овсянко Е. В., Литвинова Т. А., Аристова Е. С. Морфология тимуса плода в условиях кадмиоза и его коррекции (экспериментальное исследование) // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2 – 47 с.

13. Лужников Е.А. Неотложная клиническая токсикология (руководство для врачей). М.: Медпрактика. 2007. – 608 с.