

**ИММУНОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС ПРИ
ВВЕДЕНИИ ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТОВ**

Титова С. А. ¹,
Гетте Ирина Федоровна ²,
Тонкушина М. О. ¹,
Остроушко А. А. ¹

¹ ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт естественных науки и математики, г. Екатеринбург, Россия.

² ФБГУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН), Лаборатория морфологии и биохимии, г. Екатеринбург, Россия.

**IMMUNOMORPHOMETRIC INDICES OF RATS AFTER
ADMINISTRATION OF POLYOXOMETALATES**

Titova S. A. ^a,
Gette I. F. ^b,
Tonkushina M. O. ^a,
Ostroushko A. A. ^a

^a Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS), Laboratory of Morphology and Biochemistry. Ekaterinburg, Russia.

Резюме

Действие наночастиц, содержащих оксиды металлов, может вызывать как усиление пролиферации, так и гибель иммунокомпетентных клеток. Полиоксометаллаты (ПОМ) – наночастицы, содержащие оксиды железа (III) и молибдена, предназначенные для направленного транспорта лекарственных препаратов. Наночастицы могут вызывать эффекты, отличающиеся от действия смеси содержащихся в наночастицах соединений. **Цель работы** – исследовать влияние ПОМ и смеси компонентов ПОМ (дериватов) на морфометрические показатели тимуса, селезенки, количество лейкоцитов крови и их предшественников в костном мозге. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 25 половозрелых самцах крыс Вистар, поделённых на 5 равных групп: животным в 1 и 2 группах вводили внутримышечно ПОМ однократно и семикратно, животным в 3 и 4 группах вводили дериваты также однократно и семикратно, первая группа оставлена интактной. Однократная доза ПОМ или дериватов составляла 0,15 мг/100 г массы. Подсчитывали корково-мозговой индекс тимуса и морфометрические показатели селезенки (площадь стромы, белой пульпы, лимфоидных фолликулов, ширину мантийной и маргинальной зон лимфоидных фолликулов). На основании морфометрических параметров рассчитывали коэффициенты, используемые для интегральной оценки морфометрических изменений селезенки: стромально-паренхиматозное отношение (СПО), фолликулярный коэффициент (ФК) и лимфоидный коэффициент. Определяли количество лейкоцитов и их фракций в периферической крови, количество предшественников лейкоцитов в костном мозге. **Результаты исследования.** При сравнении показателей крыс, получавших ПОМ и дериваты, с параметрами интактных крыс было установлено: отсутствие достоверных различий соотношения коркового и мозгового вещества тимуса; увеличение СПО в группе 3, СПО, ФК и ширины маргинальной зоны в группе 5. В группах 2-5 обнаружена лейкопения за счет дефицита гранулоцитов. При введении дериватов в группах 4-5 также снизилось количество лимфоцитов. В костном мозге в группах 3 и 5 выявлено увеличение количества клеток моноцитарного ряда. **Выводы.** Изменение в периферическом органе иммуноэза, а именно гиперплазия лимфатического аппарата селезенки, наблюдается в большей степени при действии отдельных компонентов наночастиц (дериватов), чем при действии полиоксометаллатов. Действие ПОМ и дериватов в меньшей степени проявляется в отношении центральных органов иммунной системы: тимуса и костного мозга. Компенсация дефицита лейкоцитов в крови происходит преимущественно за счет лейкоэза в селезенке.

Ключевые слова: тимус, селезенка, костный мозг, миелограмма, морфометрия, лейкоциты, полиоксометаллаты.

Abstract

The impact of nanoparticles containing metal oxides can cause both increased proliferation and death of immunocompetent cells. Polyoxometalates (POM) are nanoparticles containing iron (III) and molybdenum oxides. POMS are intended for targeted transport of drugs. Nanoparticles may produce effects that differ from those of the mixture of compounds contained in the nanoparticles. **The aim** of the work is to investigate the effect of POM and a mixture of POM components (derivatives) on the morphometric parameters of the thymus, spleen, the number of blood leukocytes and their precursors in the bone marrow. **Materials and methods.** The study was conducted on 25 mature male Wistar rats divided into 5 equal groups: animals in groups 1 and 2 were injected intramuscularly with POM once and seven times, animals in groups 3 and 4 were injected with derivatives also once and seven times, the first group was left intact. A single dose of POM or derivatives was 0.15 mg / 100 g of body weight. The cortical-medullar index of the thymus and morphometric parameters of the spleen (area of the stroma, white pulp, lymphoid follicles, and width of the mantle and marginal zones of lymphoid follicles) were calculated. Based on the morphometric parameters, the coefficients used for the integral assessment of morphometric changes in the spleen were calculated: stromal-parenchymatous ratio (SPR), follicular coefficient (FC), and lymphoid coefficient (LC). The number of leukocytes and their fractions in the peripheral blood, the number of leukocyte precursors in the bone marrow were determined. **Research results.** When comparing the parameters of rats given POM and derivatives with the parameters of intact rats, the following was established: no reliable differences in the ratio of the cortex and medulla of the thymus; an increase in the SPR in group 3, SPR, FC and the width of the marginal zone in group 5. In groups 2-5, leukopenia was detected due to a deficiency of granulocytes. When derivatives were administered, the number of lymphocytes also decreased in groups 4-5. An increase in the number of monocytic cells was detected in the bone marrow in groups 3 and 5. **Conclusions.** Changes in the peripheral organ of immunopoiesis, namely hyperplasia of the lymphatic apparatus of the spleen, are observed to a greater extent under the action of individual components of nanoparticles (derivatives) than under the action of polyoxometalates. The action of POM and derivatives is less pronounced in the central organs of the immune system: the thymus and bone marrow. Compensation of the leukocyte deficiency in the blood occurs mainly due to leukopoiesis in the spleen.

Keywords: thymus, spleen, bone marrow, myelogram, morphometry, leukocytes, polyoxometalates.

1 Введение

Исследование действия наночастиц на органы иммунной системы необходимо для прогнозирования иммунорезистентности и воспалительной реакции организма. Влияние наночастиц на структуру и функции органов иммунной системы зависит от химической природы наночастиц, их размера, растворимости, способа и длительности экспозиции, что может быть причиной противоречивости результатов исследований, представленных в различных публикациях [2, 4-7]. В ряде экспериментов показано, что введение наночастиц с оксидами меди и алюминия, сопровождается накоплением металлов в органах, подавлением пролиферации и апоптозом иммунокомпетентных клеток в тимусе, селезенке, лимфоузлах и в крови [2, 4]. В других исследованиях при введении наноматериалов, содержащих золото, оксиды железа, кадмия, выявлены усиление пролиферации и дифференцировки лимфоцитов в селезенке и тимусе, увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов в крови [5, 6, 7], что авторы расценивают как провоспалительное действие наночастиц.

Нанокластерный полиоксометаллат $\{\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}\}$ (ПОМ) – соединение, молекулы которого представляют собой наноразмерную сферическую структуру, образованную кислородными полиэдрами молибдена и железа, и стабилизирующими лигандами. Химическая формула ПОМ: $[\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}\text{O}_{252}(\text{CH}_3\text{COO})_{12}\{\text{Mo}_2\text{O}_7(\text{H}_2\text{O})\}_2\{\text{H}_2\text{Mo}_2\text{O}_8(\text{H}_2\text{O})\}(\text{H}_2\text{O})_{91}]\cdot 150\text{H}_2\text{O}$. ПОМ не проявляет выраженной токсичности, не накапливаются в печени, почках, головном мозге, но влияние ПОМ на органы иммунной системы исследовано недостаточно [3]. Действие соединений, организованных в наночастицы, может отличаться от действия смеси отдельных компонентов ПОМ.

Цель работы – исследовать влияние ПОМ и смеси компонентов ПОМ (дериватов) на морфометрические показатели тимуса, селезенки, количество лейкоцитов крови и их предшественников в костном мозге.

ПОМ изготовили в соответствии с методом Müller et al., 1998, описанном в публикации [3]. Для инъекций использовали водный раствор ПОМ 1 мг/мл. Дериваты ПОМ получали посредством увеличения pH с последующей нейтрализацией раствора; конечная концентрация дериватов составляла 1 мг/мл. В эксперименте использовано 25 крыс-самцов Wistar возрастом 3 месяца и массой 250-350 г. Обращение с животными соответствовало Директиве Совета ЕС 2010/63/EU и Протоколу этического комитета ИИФ УрО РАН (№-D-PM-2015-27). Выделили группы животных по 5 крыс в группе: 1 – интактная; 2 – ПОМ 1 сутки; 3 – ПОМ 7 суток; 4 – дериваты 1 сутки; 5 – дериваты 7 суток. Раствор ПОМ или дериватов вводили внутримышечно однократно или семикратно из расчета 0,15 мг/100 г массы тела в однократной дозе. Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом. Гематологические показатели определяли в крови из хвостовой вены на анализаторе Celly 70 Biocode Hysel. Мазок костного мозга из бедренной кости фиксировали по Май-Грюнвальду, окрашивали по

Романовскому-Гимза. Для фиксации тимуса и селезенки использовали 10% формалин, обезвоживание в батарее спиртов и заливку в парафин, для изготовления срезов - микротом Leica SM 2000R (Leica Microsystems, Германия), окрашивание гематоксилином и эозином. Подсчет морфометрических показателей проводили при увеличении в 40 и 100 раз с использованием светового микроскопа Leica DM2500, камеры Leica DFC420 и программного пакета анализа изображений Leica Application Suite (Leica Microsystems, Германия). Определяли площадь коркового и мозгового вещества тимуса и рассчитывали корково-мозговой индекс. В селезенке подсчитывали площадь стромы (СТ), белой пульпы (БП) и лимфоидных фолликулов (ЛФ), ширину периартериальных лимфоидных муфт (ПАЛМ), площадь мантийной и маргинальной зон ЛФ. Рассчитывали стромально-паренхиматозное отношение (СПО), фолликулярный коэффициент (ФК) и лимфоидный коэффициент (ЛК) по формулам: $СПО = (СТ/БП) \times 100$, $ФК = (БП \times ЛФ) / 1000000000$, где делитель взят произвольно с целью получения удобных для восприятия числовых значений, $ЛК = ЛФ/ПАЛМ$ [1]. Данные представлены в виде среднее $\pm$ ошибка среднего. Для выявления достоверных отличий между группами использовали U-критерий Мана-Уитни, отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При сравнении корково-мозгового индекса (КМИ) тимуса крыс, получавших ПОМ и дериваты наночастиц, не обнаружено достоверных отличий от КМИ интактных крыс (таблица 1), что указывает на отсутствие Т-клеточной активации.

При подсчете морфометрических показателей селезенки у крыс, получивших 7 инъекций ПОМ (группа 3), установлено только снижение коэффициента СПО относительно нормы (таблица 1). Семикратное введение дериватов (группа 5) сопровождалось увеличением площади белой пульпы и, соответственно, снижением СПО, более выраженным, чем у животных группы 3. Уменьшение коэффициента СПО связано с гиперплазией белой пульпы, подвергающейся действию ПОМ и их дериватов. Более интенсивное действие дериватов по сравнению с действием ПОМ подтверждается увеличением фолликулярного коэффициента в группе 5 относительно показателя интактных крыс и крыс группы 3, поскольку ФК отражает общий объем лимфатического аппарата селезенки [1]. У крыс, получавших ПОМ и дериваты, не обнаружено достоверных отличий от нормы показателя ЛК, соответствующего соотношению зон В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, а также изменения ширины мантийной зоны, где происходит кооперация Т- и В-лимфоцитов и накопление В-лимфоцитов памяти. В то же время при семикратном действии дериватов увеличилась относительно нормы ширина маргинальной зоны – область взаимодействия Т- и В-лимфоцитов и презентации антигенов макрофагами [1].

Изменения гематологических показателей после действия ПОМ и дериватов проявляются в виде дефицита общего количества лейкоцитов, особенно выраженного при семикратном действии дериватов (таблица 2). Недостаток

лейкоцитов после введения ПОМ происходит за счет уменьшения фракции гранулоцитов, а после введения дериватов – за счет уменьшения лимфоцитарной и гранулоцитарной фракций. Дефицит гранулоцитов, вероятно, связан с активацией нетоза в ответ на введение чужеродного материала. Дериваты, помимо нетоза, могут, вероятно, также вызывать апоптоз лимфоцитов [3]. Гиперплазия лимфоидного аппарата селезенки, особенно выраженная в группе 5, может быть компенсаторным ответом на уменьшение количества лимфоцитов в крови после введения дериватов. При подсчете миелограммы установлено отсутствие достоверных изменений количества предшественников лимфоцитов, нейтрофилов и гранулоцитов относительно нормы у крыс, получавших ПОМ и дериваты (таблица 2). Количество клеток моноцитарного ряда в костном мозге животных после семи инъекций ПОМ и дериватов увеличилось, что, вероятно, позволило поддержать в норме количество моноцитов в крови крыс в группах 3 и 5.

2 Выводы

1. Изменение в периферическом органе иммунопэза, а именно гиперплазия лимфатического аппарата селезенки, наблюдается в большей степени при действии отдельных компонентов наночастиц (дериватов), чем при действии полиоксометаллатов.
 2. Действие ПОМ и дериватов в меньшей степени проявляется в отношении центральных органов иммунной системы: тимуса и костного мозга.
 3. Компенсация дефицита лейкоцитов при введении ПОМ и их дериватов в крови происходит преимущественно за счет лейкопоза в селезенке.
- Работа выполнена в рамках бюджетной темы ИИФ УрО РАН, № гос. Регистрации 122020900136-4, а также в рамках государственного задания по науке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 123031300049-8).*

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Морфометрические показатели тимуса и селезёнки.**Table 1.** Morphometric parameters of the thymus and spleen.

Группы/ Показатели Groups/ Parameters	1 Интакт- ная Intact	2 ПОМ 1 сутки POM 1 day	3 ПОМ 7 суток POM 7 days	4 Дериваты 1 сутки Derivatives 1 day	5 Дериваты 7 суток Derivatives 7 days
КМИ TCI	5,24 ±0,66	3,93 ±0,53	7,50 ±1,94	3,81 ±0,80	6,38 ±1,25
БП, мм ² WP, mm ²	1,012 ±0,058	0,900 ±0,129	1,091 ±0,177	0,774 ±0,131	2,188 ±0,131 * **
СПО SPR	539,7 ±33,0	640,4 ±97,8	393,4 ±43,1 *	669,4 ±95,8	226,0 ±8,1 * **
ФК FC	85,00 ±22,99	83,03 ±17,80	157,55 ±49,24	60,95 ±15,68	364,57 ±26,50 * **
ЛК LC	1652,5 ±295,5	1696,2 ±204,2	2712,6 ±379,0	1083,6 ±184,5	1787,6 ±120,5
Мантийная зона ЛФ, $\mu\text{m} \cdot 10^3$ Mantle zone of LF, $\mu\text{m} \cdot 10^3$	44,42 ±2,62	35,63 ±6,12	64,20 ±14,43	41,47 ±5,83	50,43 ±7,02
Маргинальная зона ЛФ, $\mu\text{m} \cdot 10^3$ Marginal zone of LF, $\mu\text{m} \cdot 10^3$	42,08 ±25,80	59,81 ±18,85	71,37 ±23,77	37,64 ±13,21	111,34 ±4,25 *

КМИ – корково-мозговой индекс тимуса. Показатели в селезенке: БП – площадь белой пульпы; СПО – стромально-паренхиматозное отношение; ФК – фолликулярный коэффициент; ЛК – лимфоидный коэффициент; ЛФ – лимфоидный фолликул. ПОМ – полиоксометаллаты. * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой дериваты соответствующего срока.

TCI – thymus cortex index. Splenic parameters: WP – white pulp area; SPR – stromal-parenchymatous ratio; FC – follicular coefficient; LC – lymphoid coefficient; LF – lymphoid follicle. POM – polyoxometalates. * – $p < 0.05$ compared to the intact group; ** – $p < 0.05$ compared to the derivative group of the corresponding period.

Таблица 2. Лейкоциты в крови (тыс/мкл) и предшественники лейкоцитов в костном мозге (миллион клеток/100 г массы тела).

Table 2. Leukocytes in the blood (thousand / μ l) and leukocyte precursors in the bone marrow (million cells / 100 g body weight).

Группы/ Показатели Groups/ Parameters	1 Интактная Intact	2 ПОМ 1 сутки POM 1 day	3 ПОМ 7 суток POM 7 days	4 Дериваты 1 сутки Derivatives 1 day	5 Дериваты 7 суток Derivatives 7 days
Лейкоциты в крови Leukocytes in the blood	10,65 $\pm 0,80$	6,21 $\pm 0,53$ *	6,23 $\pm 0,81$ *	4,70 $\pm 0,42$ *	3,34 $\pm 0,78$ * **
Лимфоциты в крови Lymphocytes in the blood	4,10 $\pm 0,25$	4,50 $\pm 0,40$	4,22 $\pm 0,47$	2,47 $\pm 0,34$ * **	1,92 $\pm 0,53$ * **
Моноциты в крови Monocytes in the blood	0,51 $\pm 0,17$	0,58 $\pm 0,07$	0,56 $\pm 0,11$	0,38 $\pm 0,24$	0,13 $\pm 0,07$
Гранулоциты в крови Granulocytes in blood	6,00 $\pm 0,70$	1,08 $\pm 0,08$ *	1,48 $\pm 0,40$ *	1,83 $\pm 0,37$ *	1,27 $\pm 0,23$ *
Лимфоидный ряд в КМ Lymphoid series in BM	102,9 $\pm 3,9$	93,0 $\pm 9,7$	115,2 $\pm 9,5$	103,6 $\pm 9,0$	111,5 $\pm 14,1$
Моноцитарный ряд в КМ Monocytic series in BM	11,9 $\pm 1,1$	14,6 $\pm 1,5$	22,1 $\pm 2,7$ *	15,5 $\pm 2,3$	18,3 $\pm 1,6$ *
Нейтрофильный ряд в КМ Neutrophilic series in BM	66,6 $\pm 2,9$	60,8 $\pm 6,7$	62,7 $\pm 5,1$	56,5 $\pm 4,3$	68,7 $\pm 10,5$
Гранулоциты в КМ Granulocytes in BM	73,0 $\pm 3,0$	65,8 $\pm 7,2$	71,1 $\pm 4,9$	62,9 $\pm 5,1$	74,8 $\pm 11,9$

КМ – костный мозг; ПОМ – полиоксометаллаты. * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой Дериваты соответствующего срока.

BM – bone marrow; POM – polyoxometalates. * – $p < 0.05$ compared to the intact group; ** – $p < 0.05$ compared to the Derivatives group of the corresponding period.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Титова Светлана Андреевна, аспирант, младший научный сотрудник;

адрес: 620049 Екатеринбург, Первомайская, 106;

телефон: 8(909)0195322;

e-mail: i.goette@yandex.ru

Titova Svetlana Andreevna, postgraduate student, junior researcher;

address: 620049 Yekaterinburg, Pervomayskaya, 106;

telephone: 8(909)0195322;

e-mail: i.goette@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Гетте Ирина Федоровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;

Gette Irina Fedorovna, PhD (Biology), senior researcher;

Тонкушина Маргарита Олеговна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник;

Tonkushina Margarita Olegovna, PhD (Chemistry), senior researcher;

Остроушко Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник;

Ostroushko Alexander Alexandrovich, Doctor of Chemical Sciences, professor, chief researcher.

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ
ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТОВ

IMMUNOMORPHOMETRIC INDICES OF RATS AFTER ADMINISTRATION
OF POLYOXOMETALATES

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНОМОРФОМЕТРИЯ И НАНОЧАСТИЦЫ
IMMUNOMORPHOMETRY AND NANOPARTICLES

Ключевые слова: тимус, селезенка, костный мозг, миелограмма, морфометрия, лейкоциты, полиоксометаллаты.

Keywords: thymus, spleen, bone marrow, myelogram, morphometry, leukocytes, polyoxometalates.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезёнки // <i>Universum: медицина и фармакология</i> . – 2015. – № 5-6. – С. 18.	Volkov V.P. New algorithm of the morphometric assessment of functional immunomorphology of the spleen. <i>Universum: Medicine and Pharmacology</i> , 2015, no. 5-6, pp. 18.	https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-algoritm-morfometricheskoy-otsenki-funktsionalnoy-immunomorfologii-selezyonki (дата обращения: 24.03.2025).
2	Шарафутдинова Л.А., Синельников К.Н., Валиуллин В.В. Токсическое влияние наночастиц диоксида титана на морфологические характеристики тимуса // <i>Казанский медицинский</i>	Sharafutdinova L.A., Sinel'nikov K.N., Valiullin V.V. Toxic effect of titanium dioxide nanoparticles on morphological characteristics of thymus. <i>Kazan medical journal</i> , 2018, V. 99, no. 6, pp. 947-953.	https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskoe-vliyanie-nanochastits-dioksida-titana-na-morfologicheskie-harakteristiki-timusa (дата обращения: 24.03.2025). DOI: 10.17816/ KMJ2018-947.

	журнал. – 2018. – Т.99, № 6. – С. 947-953.		
3	Danilova I.G., Gette I.F., Medvedeva S.YU., Belousova A.V., Tonkushina M.O., Ostroushko A.A. Influence of iron-molybdenum Nanocluster polyoxometallates on the apoptosis of blood leukocytes and the level of heat-shock proteins in the cells of thymus and spleen in rats. <i>Nanotechnologies in Russia</i> , 2016, V. 11, no. 9-10, pp. 653-662.	—	https://doi.org/10.1134/S1995078016050049
4	Devanabanda M., Sana S.S., Madduri R., Kim S.C., Iravani S., Varma R.S., Vadde R. Immunomodulatory effects of copper nanoparticles against mitogen-stimulated rat splenic and thymic	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691523008232?via%3Dihub doi: 10.1016/j.fct.2023.114420.

	lymphocytes. <i>Food Chem Toxicol</i> , 2024, V. 184.		
5	Li H., Huang T., Wang Y., Pan B., Zhang L., Zhang Q., Niu Q. Toxicity of alumina nanoparticles in the immune system of mice. <i>Nanomedicine (Lond)</i> , 2020, V.15, no.9, pp.927-946.	—	doi: 10.2217/nnm-2020-0009.
6	Park E.J., Oh S.Y, Kim Y., Yoon C., Lee B.S, Kim S.D, Kim J.S. Distribution and immunotoxicity by intravenous injection of iron nanoparticles in a murine model. <i>J. Appl Toxicol.</i> , 2016, V.36. no. 3, pp. 414-423.	—	doi: 10.1002/jat.3232
7	Tulinska J., Masanova V., Liskova A., Mikusova M.L., Rollerova E, Krivosikova Z., Stefikova K., Uhnakova I., Ursinyova M., Babickova	—	doi:10.1016/j.fct.2019.110954.

	J., Babelova A., Busova M., Tothova L., Wsolova L., Dusinska M., Sojka M., Horvathova M., Alacova R., Vecera Z., Mikuska P., Coufalik P., Krumal K., Capka L., Docekal B. Six-week inhalation of CdO nanoparticles in mice: The effects on immune response, oxidative stress, antioxidative defense, fibrotic response, and bones. <i>Food Chem Toxicol</i> , 2020, V.136.		
--	--	--	--