

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Новосибирский государственный аграрный университет»

*На правах рукописи*

**НАЗАРЕНКО АНДРЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**

**ИЗМЕНЧИВОСТЬ И СОПРЯЖЕННОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ  
ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ СВИНЕЙ  
КЕМЕРОВСКОЙ ПОРОДЫ**

4.2.5. Разведение, селекция, генетика и биотехнология животных

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

**Научный руководитель:**  
доктор биологических наук, профессор,  
Короткевич Ольга Сергеевна

Новосибирск 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1 Обзор литературы	11
1.1 Биологическая роль металлов-микроэлементов в живых системах	11
1.1.1 Значение меди для макроорганизма	13
1.1.2 Значение железа для макроорганизма	15
1.1.3 Значение цинка для макроорганизма	17
1.1.4 Значение марганца для макроорганизма	18
1.2 Биологическая роль экополлютантов в организме животных	20
1.2.1 Влияние кадмия на организм животных	21
1.3 Экотоксикологическая характеристика тяжелых металлов	27
1.3.1 Региональный фон эколого-геологических условий и источники загрязнения тяжелыми металлами	27
1.3.2 Особенности обмена тяжелых металлов в организме животных	35
1.4 Значение гематологических, биохимических и микроэлементных показателей при оценке интеръера животных	44
2 Материалы и методы исследований	47
3 Результаты исследований	54
3.1 Содержание и изменчивость концентрации тяжелых металлов в органах, скелетной мускулатуре и щетине свиней	54
3.1.1 Уровень меди и ее изменчивость в органах, мышечной ткани и щетине свиней	54
3.1.2 Содержание и изменчивость железа в органах, мышечной ткани и щетине свиней	57
3.1.3 Аккумуляция и изменчивость уровня цинка в органах, мышечной ткани и щетине свиней	60
3.1.4 Концентрация и изменчивость марганца в органах, мышечной ткани и щетине свиней	63
3.1.5 Накопление и изменчивость кадмия в органах и щетине свиней	67

3.1.6 Аккумуляция тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине свиней	69
3.2 Межпородные и межвидовые различия в аккумуляции тяжелых металлов в органах и волосе животных	74
3.3 Гематологический и биохимический статус свиней кемеровской породы	77
3.4 Корреляции между содержанием тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине свиней кемеровской породы	80
3.4.1 Ассоциации тяжелых металлов в пределах каждого органа, мышечной ткани и щетины	80
3.4.2 Корреляция между концентрациями тяжелых металлов в органах и скелетной мускулатуре свиней	83
3.4.3 Связь между содержанием тяжелых металлов в органах и мышечной ткани и уровнем химических элементов в щетине свиней	84
3.5 Связь уровня тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине с биохимическими показателями	86
3.6 Ассоциации между живой массой и содержанием тяжелых металлов в органах свиней	88
3.7 Связь уровня микроэлементов в копытном роге с концентрацией цинка в почках	89
4 Обсуждение результатов исследований	91
Заключение	101
Предложения	104
Библиографический список	105

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Свиноводство является одной из наиболее быстрорастущих отраслей животноводства, позволяющей относительно быстро увеличить производство мясной продукции. Решить проблему увеличения объемов мясной продукции, можно только уделив основное внимание развитию свиноводства, как наиболее скороспелой и технологичной отрасли [10, 30].

Производство свинины в нашей стране выросло на 28,2% (с 2016–2021 гг.) и составило 4,3 млн т [6]. Подобных темпов прироста невозможно было бы добиться без сокращения объемов импорта, простимулировав, таким образом, собственный аграрно-промышленный комплекс (АПК). По прогнозам [6], производство свинины к 2025 году составит 5 млн т.

В связи с этим ключевым вектором развития АПК представляется обеспечение населения полноценной и экологически безопасной мясной продукцией собственного производства в постоянно изменяющихся экологических условиях [103, 107]. Это должно быть на уровне национальной идеи страны, отвечающей ее интересам в сфере агропромышленного комплекса [9]. Экономическая нерентабельность не должна быть единственным основанием для уничтожения локальных пород животных, потому что они могут быть разделены на три категории: научные, культурные и экономико-биологические. Локальные породы имеют научное значение, представляя собой отдельные популяции, которые могут быть полезны для изучения генетического фонда и эволюции видов. Они также являются культурно значимыми, поскольку могут быть связаны с историческими и традиционными практиками местного населения. Наконец, локальные породы представляют экономико-биологическое значение, поскольку они могут быть адаптированы к местным условиям и более устойчивы к изменениям окружающей среды. Таким образом, решение об уничтожении локальных пород должно приниматься с учетом не только экономических факторов, но и их научной, культурной и потенциальной экономико-биологической ценности [5, 41].

Если в рационах животных присутствует недостаток или избыток одного или нескольких химических элементов, то это прямым образом может сказаться на развитии, здоровье и продуктивности. Поскольку животные наиболее чувствительны к подобного рода дисбалансам, то изменение уровня одного элемента влечет за собой изменение концентрации других. При этом идет нарушение метаболизма, в ходе которого ассимиляционные и диссимиляционные процессы перестают работать должным образом.

**Степень разработанности темы.** Оценка безопасности окружающей среды и ее компонентов, а также экологически безопасных продуктов питания для человека, основанная на предельно допустимой концентрации, не отражает полного объективного влияния на организм животного [47, 52]. В данной ситуации основой диагностики тератогенного воздействия среды на макроорганизм может служить система оценки содержания химических элементов в органах и тканях, составляющая в совокупности элементный статус [58]. Однако до настоящего времени не существует официально признанных референсных диапазонных значений ни по одному химическому элементу в органах и тканях животных с учетом их направления продуктивности, породной принадлежности, географических и экологических условий [38]. Более того, многие вопросы, связанные с ассоциацией биохимических, гематологических, а также макро- и микроэлементных показателей между собой в органах и тканях остаются малоизученными.

Поэтому необходимо проводить комплексные исследования интерьера животных, включая элементный статус, а также поиск и подбор подходящих биологических маркеров биоиндикации накопления тяжелых металлов в органах и тканях свиней с целью получения экологически чистой продукции.

Работа выполнялась в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований «Закономерности депонирования и изменчивости тяжелых металлов в органах и тканях свиней Западной Сибири» (проект № 20-316-90029)

и в рамках госбюджетной тематики «Изучение генофонда и фенофонда пород сельскохозяйственных животных в Сибири» (РК 01201362239).

**Цель и задачи исследований.** Изучение содержания и изменчивости уровня меди, железа, цинка, марганца и кадмия в органах, мышечной ткани, копытном роге и щетине свиней кемеровской породы и установление связи между ними и интерьерными признаками, а также сравнение микроэлементного профиля с другими породами и видами животных.

В связи с поставленной целью были сформулированы задачи исследований:

1. Определить содержание и изменчивость уровня тяжелых металлов (Cu, Fe, Zn, Mn, Cd) в печени, мышечной ткани, почках, селезенке и щетине свиней кемеровской породы.

2. Изучить межпородные (свиньи) и межвидовые (свиньи, овцы, крупный рогатый скот) различия в аккумуляции некоторых тяжелых металлов в органах и мышечной ткани.

3. Выявить корреляции между концентрациями меди, железа, цинка, марганца и кадмия в органах, мышечной ткани и щетине свиней. Изучить связь между концентрацией некоторых тяжелых металлов в органах и мышечной ткани с другими интерьерными показателями, а также живой массой животных.

4. Провести поиск прижизненных неинвазивных маркеров накопления микроэлементов в органах свиней в условиях Западной Сибири.

**Научная новизна исследований.** Установлены средние уровни, доверительные интервалы и изменчивость концентрации тяжелых металлов (Cu, Fe, Zn, Mn, Cd) в печени, мышечной ткани, почках, селезенке и щетине свиней кемеровской породы в условиях Западной Сибири.

Выявлены разнонаправленные корреляции между концентрацией химических элементов и интерьерными показателями, а также живой массой свиней кемеровской породы. Установлены межпородные и межвидовые различия в степени аккумуляции тяжелых металлов в органах и мышечной ткани животных.

Разработаны способы определения содержания цинка в почках по концентрации отдельных химических элементов в копытном роге (патент РФ № 2761031 от 02.12.2021)[76].

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Данные о содержании и изменчивости концентрации тяжелых металлов в органах и тканях сельскохозяйственных животных позволяют познать структуру организма, формообразовательные процессы в онтогенезе, выявить факторы, воздействующие на них, что можно использовать в селекционно-племенной работе по совершенствованию продуктивных и племенных качеств.

Полученные корреляции между концентрациями некоторых микроэлементов в органах и скелетной мускулатуре и их содержанием в волосе позволяют рекомендовать волосяной покров в качестве потенциального биоиндикатора элементного статуса организма животных.

Установленные межпородные и межвидовые различия в депонировании железа и марганца в волосе и почках животных указывают на определенную роль наследственности в аккумуляции тяжелых металлов.

Кроме того, исследование может иметь важное историческое значение, поскольку оно позволит сохранить информацию об элементном статусе свиней кемеровской породы для будущих исследований в направлении комплексного изучения генофонда и фенофонда пород и видов сельскохозяйственных животных.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой послужили работы отечественных и зарубежных учёных в области биологических и сельскохозяйственных наук. Определение концентрации химических элементов в органах и мышечной ткани животных производилось методом атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной и электротермической атомизацией. Для установления содержания тяжелых металлов в копытном роге и щетине использовали метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной аргонной плазмой.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Средние показатели, доверительные интервалы и изменчивость концентрации тяжелых металлов в органах и скелетной мускулатуре могут быть использованы в качестве характеристики интерьера по элементному статусу свиней кемеровской породы в условиях Западной Сибири.
2. Уровни некоторых химических элементов в копытном роге могут быть использованы для прогнозирования содержания цинка в почках свиней.
3. Содержание цинка и железа в органах коррелирует с живой массой животных.
4. Породная и видовая принадлежность влияет на накопление микроэлементов в почках и волосе животных.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследований.**

Проведено больше 1 тыс. исследований проб органов, мышечной ткани, копытного рога и щетины свиней, которые были выполнены согласно методике, утверждённой на учёном совете биолого-технологического факультета (ныне Институт экологической и пищевой биотехнологии — ИЭиПБ) ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ. Обработка результатов исследований проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Соответствие эмпирических распределений нормальному оценивали с применением критерия Шапиро-Уилка. Среднюю арифметическую и стандартное отклонение определяли для выборок с нормальным и ненормальным распределениями с помощью метода, предложенного S.P. Hozo et al. [255]. В качестве непараметрических методов использовали критерий Краскела-Уоллиса.

Основные результаты исследований были представлены на конференциях: научно-практической конференции преподавателей, студентов, магистрантов и аспирантов Новосибирского ГАУ «Актуальные проблемы агропромышленного комплекса» (Новосибирск, 2016-2017), XX Международной научно-практической конференции «Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Монголии, Сибирского региона, Казахстана и Болгарии»



(Новосибирск, 2017), XIV Международной научно-практической конференции «Пища. Экология. Качество» (Новосибирск, 2017), Международной конференции «33. Joint Annual Meeting of the German Society for Minerals and Trace Elements (GMS) with Zinc-UK and Zinc-Net COST Training School Zinc and other Transition Metals in Health and Disease» (Германия, 2017), 56-й Международной научной студенческой конференции «МНСК-2018: Сельскохозяйственные науки» (Новосибирск, 2018), Национальной (всероссийской) научной конференции «Теория и практика современной аграрной науки» (Новосибирск, 2018), VII Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Горно-Алтайского государственного университета «Актуальные проблемы сельского хозяйства горных территорий» (Горно-Алтайск, 2019), IV Всероссийской (национальной) научной конференции «Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий» (Новосибирск, 2019), International Scientific and Practical Conference «BIO Web of Conferences» (Тюмень, 2021), научно-практической конференции научного общества студентов и аспирантов биолого-технологического факультета «Проблемы биологии, зоотехнии и биотехнологии» (Новосибирск, 2021).

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, – 4 статьи в журналах «Вестник НГАУ» и «Главный зоотехник»; в изданиях из списка Web of Science и Scopus – 2 работы в журнале «Trace Elements and Electrolytes» и сборнике трудов конференции BIO Web of Conferences. Получен патент на изобретение.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 4 рисунка. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов исследований, обсуждения результатов исследований, предложений, библиографического списка. Библиографический список включает 477

источников, из которых 122 представлены отечественными и 355 зарубежными наименованиями.

**Личный вклад диссертанта.** Автор принимал непосредственное участие в постановке целей и задач исследований, командировках для взятия биоматериала, проведении подготовительных этапов для лабораторных исследований и самих исследованиях, обработке полученных данных и их анализе, выступлениях на конференциях и подготовке печатных работ, за исключением случаев, оговоренных в диссертации и автореферате.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю признательность научному руководителю доктору биологических наук, профессору Короткевич Ольге Сергеевне за помощь и поддержку при выполнении работы, благодарность всему коллективу аналитического центра коллективного пользования Института геологии и минералогии им. В.С. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук (АЦКП ИГМ СО РАН) и коллективу кафедры ветеринарной генетики и биотехнологии за предоставленную возможность и помощь при проведении работы, за ценные советы.

## **1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Биологическая роль металлов-микроэлементов в живых системах**

Элементы присутствуют в природе в разных формах, и эти элементы жизненно необходимы для организма. Микроэлементы очень важны для функций клетки на биологическом, химическом и молекулярном уровнях [127, 180]. Большинство из них опосредуют критически важные биохимические реакции, действуя в качестве кофактора или катализатора многих ферментов. Они также действуют как центры построения стабилизирующих структур, таких как ферменты и белки. Накопление металлов или дефицит этих элементов может стимулировать альтернативный путь развития заболеваний. Взаимодействие между микроэлементами также может действовать как каркас, на котором лежит этиопатогенез многих нарушений питания. Микроэлементы относятся к элементам, которые встречаются в естественной и искусственной окружающей среде в небольших количествах. Когда они присутствуют в достаточных биодоступных концентрациях, являются токсичными для живого организма [456].

Такие элементы, как железо, цинк и селен, являются важными компонентами ферментов и гормонов, где они притягивают или отнимают молекулы и способствуют их превращению в конкретные конечные продукты. Немногие элементы отдают или принимают электроны в окислительно-восстановительных реакциях, что приводит к генерации и использованию метаболической энергии и оказывает влияние на структурную стабильность и импорт определенных биологических молекул [194, 220]. Железо участвует в связывании, транспортировке и высвобождении кислорода у высших животных. Некоторые из микроэлементов контролируют важные биологические процессы, облегчая связывание молекул с их рецепторными участками на клеточной мембране, изменяя структуру или ионную природу последней [265, 270].

В связи с вышесказанным можно отметить, что микроэлементы необходимы для правильного функционирования организма людей и животных,

в том числе свиней, как избыточное, так и недостаточное потребление этих элементов вредно для здоровья и производственного потенциала [297]. Некоторые элементы, включая тяжелые металлы и металлоиды, всегда присутствуют в печени и часто необходимы для здоровья, даже если они токсичны в высоких концентрациях. Может произойти нарушение функции нескольких систем органов, и даже смертность из-за неправильного количества микроэлементов и/или токсичных элементов [205]. Потребление минералов и, следовательно, хранение элементов в ткани печени может меняться со временем из-за изменения стратегии кормления и изменений количества и типов минералов, используемых в кормах. Кроме того, поглощение элементов из окружающей среды может измениться из-за погодных особенностей, методов хозяйственного управления и землепользования [107, 293, 320].

Многие авторы предложили различные классификации химических элементов — микроэлементов, считающихся необходимыми для нормального развития и роста. Классификация, предложенная Frieden (1981), которая разделила тяжелые металлы на следовые, ультра-следовые и микроэлементы в зависимости от их содержания, обнаруженного в тканях. Основные микроэлементы: бор, кобальт, медь, йод, железо, марганец, молибден и цинк. Вероятные незаменимые микроэлементы: хром, фтор, никель, селен и ванадий. Физически активные микроэлементы: бром, литий, кремний, олово и титан [204].

Некоторые из этих металлов действуют как функциональные составляющие одной трети известных ферментов [287]. В настоящее время установлено, хелаты металлов, например,  $\text{Cu}_2^+$ ,  $\text{Zn}_2^+$  и  $\text{Mn}_2^+$  с аминокислотами и пептидами могут повысить биодоступность этих микроэлементов, что приведет к улучшению таких параметров, как рост, воспроизводство и общее состояние здоровья, когда они в других случаях недоступны в количествах, достаточных для удовлетворения потребностей животных. Хром, который считается важным элементом, может вызывать явления интоксикации, когда организмы подвергаются воздействию высоких концентраций или при аккумуляции

определенных доз этого элемента в течение очень длительного периода времени. В более общем смысле баланс между токсичной и полезной концентрацией варьируется от элемента к элементу и от организма к организму.

### **1.1.1. Значение меди для макроорганизма**

Медь играет очень важную роль в метаболизме, в основном потому, что она позволяет многим важным ферментам функционировать должным образом [240]. Кислые условия способствуют растворимости, которая включает ионы меди в форме двухвалентной меди в пищевую цепь. Токсикоз меди у растений очень редок по сравнению с ее дефицитом, тогда как у животных и человека токсикоз обычно вызывается концентрациями в окружающей среде [241]. Медь накапливается в печени, мозге и почках больше, чем в остальном организме. Более 90% меди в плазме связано с церулоплазмином, а 60% красных кровяных телец (эритроцитов) связано с супероксиддисмутазой [457].

В крови млекопитающих медь в основном распределяется между эритроцитами и в плазме. В эритроцитах 60% меди находится в виде супероксиддисмутазы медно-цинкового металлофермента, остальные 40% слабо связаны с другими белками и аминокислотами. Медь выполняет избранную биохимическую функцию в синтезе гемоглобина (Hb), метаболизме соединительной ткани и развитии костей. Синтез триптофана осуществляется в присутствии меди. Помимо этого, медь как церулоплазмин помогает транспортировать железо к клеткам [444]. В целом этот металл участвует в клеточном дыхании, сердечной деятельности, формировании костей, развитии соединительной ткани, кератинизации и пигментации тканей, а также в миелинизации спинного мозга [338]. Медь оказывает прямое влияние на метаболизм железа и, таким образом, косвенно влияет на биосинтез гемоглобина. Первым экспериментально наблюдаемым признаком дефицита меди была анемия у крыс. В этих ранних исследованиях регенерация гемоглобина использовалась для оценки биодоступности различных соединений

меди, а в более поздние годы — для оценки комплексов коппер-аминокислота и медь-пептид. Общие эффекты меди, стимулирующие рост, хорошо известны и подробно рассмотрены в других источниках.

Дефицит меди в рационе в течение длительного периода, особенно на стадиях активного роста, приводит к анемии, задержке роста, дефектному ороговению и пигментации волос, гипотермии, умственной отсталости, изменениям в скелетной системе и дегенеративным изменениям эластина аорты. Избыточное количество меди из пищи или из любых других источников быстро вызывает тошноту, рвоту, диарею, обильное потоотделение и нарушение функции почек. Когда уровни меди усваиваются очень медленно, они вызывают цирроз печени, гепатит, тремор, психические расстройства [364].

Таким образом, медь необходима для клеточного дыхания, защиты от свободных радикалов, функции нейротрансмиттеров и биосинтеза тканей. Она обеспечивает широкий спектр ферментативной активности во многих важных физиологических процессах. Несмотря на это, в высоких концентрациях медь может быть очень токсичной [370]. В литературе существует много данных о медь-зависимых заболеваниях, которые возникают у млекопитающих в результате дефицита или избытка ионов этого металла [371].

Связь меди с ферментами влияет на ряд ключевых физиологических процессов: экспорт железа из печени к клеткам, производство нейроэндокринных пептидов и нейромедиаторов, пигментации, свертывании крови, участия в окислительно-восстановительной системе (связи с аминокислотами  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-SCH_3$ ). Благодаря связям, которые возникают между ионами меди и значительным количеством ферментов, происходит контроль широкого спектра клеточных процессов: окислительное фосфорилирование, детоксикация активных форм кислорода, двусторонняя передача ионов железа через плазматические мембраны, переработка коллагена, эластина и нейропептидов [206].

Медные мутации, недостаточное поступление в организм, нарушения всасывания и нарушения транспорта в организме может привести к гипертрофии сердца, развитию анемии, задержке в росте, остеопороз, снижение веса, повышение уровня холестерина, болезни кожи, а также нарушение иммунного ответа [376]. Результаты исследований некоторых ученых свидетельствуют, что соединения меди взаимодействуют непосредственно с ДНК. Основным белок плазмы крови, связывающийся с медью (церулоплазмин), катализирует окисление железа, обуславливает инактивацию окисления оксида азота и некоторых биогенных аминов (катехоламинов и серотонина). Дефицит меди снижает активность ферментов и негативно влияет на большинство физиологических процессов [379].

### **1.1.2 Значение железа для макроорганизма**

Железо присутствует в огромных количествах по всей земной коре, а также в значительной степени доступно из царства растений. Кислотная среда способствует растворимости железа в виде ионов в трехвалентной или двухвалентной форме. Гем является основным железосодержащим соединением. Он содержится в гемоглобине, миоглобине, цитохроме, в то время как ферменты, связанные с железом – это цитохром А, В, С, F, цитохром С редуктаза, каталазы, пероксидазы, ксантиноксидазы, триптофан пирролаза, сукцинатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и витамин В<sub>4</sub> [450].

Фитаты и оксалаты снижают всасывание железа в ЖКТ. Железо всасывается из пищи, когда это необходимо, и транспортная форма железа известна как ферритин. Гемосидерин – это золотисто-коричневый пигмент, обнаруживаемый в клетках ретикулоэндотелиальной системы, который представляет собой денатурированную форму ферритина [205]. Метаболизм железа уникален, поскольку он поддерживает гомеостаз, регулируя абсорбцию железа, но не выведение. Когда запасы железа в организме истощаются, абсорбция увеличивается [450]. Дефицит такого важного микроэлемента

вызывает тяжелые заболевания, наиболее важным из которых является железодефицитная анемия. [317], которая может привести к сердечной недостаточности [215].

При резком повышении содержания железа в организме возникает тошнота, рвота, диарея и поражение печени. Вследствие роста концентрации железа развиваются нарушения функций гемоглобина, токсические изменения в печени, селезенке, головном мозге, угнетение клеточного и гуморального иммунитета, деактивация антиоксидантной системы, увеличение риска онкообразования [298]. При хроническом накоплении железа в организме наблюдается печеночная недостаточность, диабет, атрофия яичек, артрит, кардиомиопатия, периферическая нейропатия и гиперпигментация [133]. Дефицит уровня железа в организме ведет к снижению функций иммунной системы, что проявляется уменьшением насыщенности тканей гранулоцитами и макрофагами, угнетением фагоцитоза и ответа лимфоцитов на стимуляцию антигенами, снижением уровня образования антител [299].

Печеночный пептид гепсидин является важным системным гормоном, регулирующим железо. Он регулирует всасывание железа в кишечнике, концентрацию железа в плазме и распределение железа в тканях, вызывая деградацию его рецептора и ферропортина, экспортера клеточного железа. Ферропортин экспортирует железо в плазму из поглощающих энтероцитов, из макрофагов, которые рециркулируют железо из стареющих эритроцитов, и из гепатоцитов, хранящих железо. Дефицит гепсидина вызывает гемохроматоз (хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением железа в организме, может вызвать нарушение нормальной работы органов и тканей, что может иметь серьёзные последствия для здоровья [211]. Недавно было обнаружено, что железо может играть роль в канцерогенезе пищевода [146].



### 1.1.3 Значение цинка для макроорганизма

Металлический цинк — металл, имеющий амфотерную природу. Следовательно, он ионизирован либо в кислотной, либо в щелочной форме. Фосфаты, кальций и медь, конкурируют с цинком за абсорбцию из тонкого кишечника. Выводится цинк через поджелудочную железу и кишечник. Другой способ выведения — через проксимальные каналцы и потовые железы. Функция цинка в клетках и тканях зависит от металлопротеиназы, и эти ферменты связаны с репродуктивной, неврологической, иммунной, дерматологической системами и ЖКТ. Это важно для нормального сперматогенеза и созревания, геномной целостности сперматозоидов, нормального органогенеза, правильного функционирования нейромедиаторов, правильного развития тимуса, правильной эпителизации при заживлении ран, вкусовых ощущений и секреции поджелудочной железы и желудочных ферментов.

Биохимически они могут быть классифицированы как те, которые участвуют в синтезе и деградации нуклеиновых кислот и белков, метаболизме алкоголя, углеводном, липидном и белковом обмене. Они включают трансферазы, гидразы, лизаторы, изомеризуют оксидоредуктазы и факторы транскрипции. Наиболее важными ферментами для цинка являются щелочные фосфаты, алкогольдегидрогеназа, карбоангидраза, глутамат и лактазодегидрогеназа, а также РНК-полимеразы. Симптомы дефицита включают нарушение энергетического обмена, алкогольную интоксикацию, ацидоз, блокировку биосинтеза белка, реакцию трансмутации, блокирующую разрушение клеток супероксидными радикалами [409].

Цинк играет важную роль в пролиферации, дифференцировке и метаболической активности клеток. Эти модификации будут происходить в присутствии многих цинк-связывающих белков. Внутриклеточный цинк гомеостатически поддерживается на чрезвычайно низком уровне либо за счет секвестрации во внутриклеточных везикулах, либо за счет связывания с

внутриклеточной металлопротеиназой и низкомолекулярными лигандами [200]. Их реакция вызывает задержку роста, алопецию, дерматит, иммунологическую дисфункцию, психологические расстройства, атрофию гонад, нарушение сперматогенеза, врожденный порок развития, кератогенез, нарушения вкуса и замедленное заживление ран. Генетическим заболеванием, связанным с метаболизмом цинка, является энтеропатический акродерматит, который представляет собой аутосомно-рецессивный дефект, при котором отсутствует абсорбция цинка [442]. Цинк также поддерживает нормальный рост и развитие во время беременности и в онтогенезе [172].

Цинк играет важную роль в пролиферации, дифференцировке и метаболической функции клеток млекопитающих. Различные внеклеточные сигналы, например, окислительно-восстановительный стресс, цитокины и факторы роста, стимулируют высвобождение цинка из металлотионеина или воздействуют на транспорт цинка, который изменяет внутриклеточный уровень подвижного реактивного цинка. Затем цинк связывается и активирует факторы транскрипции, чувствительные к металлам, или напрямую взаимодействует с внутриклеточными сигнальными молекулами, чтобы модулировать экспрессию генов, чувствительных к цинку, и регулировать пути передачи специфических сигналов. Мутации, активирующие ген H-Ras, являются онкогенными в большинстве клеток и приводят к злокачественной трансформации, и этот путь передачи сигналов Ras ингибируется цинком [200].

#### **1.1.4. Значение марганца для макроорганизма**

Марганец является одним из двенадцати самых распространенных элементов на земле и имеет решающее значение для целого ряда биологических и физиологических процессов, действуя в качестве кофактора в активных центрах различных ферментов [332]. Он участвует в многочисленных клеточных процессах, обеспечивая нормальный метаболизм аминокислот, белков и липидов, поддержании иммунной защиты, регуляции уровня сахара и

витаминов, моделировании энергетического гомеостаза и сигнальной трансдукции [329]. Этот окислительно-восстановительный активный металл является ключевым кофактором металлоферментов (оксидаз и дегидрогеназ, ДНК и РНК-полимераз, киназ, декарбоксилаз) [334]. Марганец действует как активатор ферментов и как компонент металлоферментов. Они играют большую роль в окислительном фосфорилировании, метаболизме жирных кислот и холестерина, метаболизме мукополисахаридов и цикле мочевины [395]. Марганец содержится во всех тканях млекопитающих в концентрациях от 0,3 до 2,9 мкг марганца/г. Ткани, богатые митохондриями и пигментами (например, сетчатка, темная кожа), как правило, имеют высокие концентрации марганца. В костях, печени, поджелудочной железе и почках концентрация марганца обычно выше, чем в других тканях. Самый большой тканевый запас марганца находится в кости [153]. В костях, печени, поджелудочной железе и почках концентрация марганца обычно выше, чем в других тканях. Самый большой запас микроэлемента находится в костях [340].

Из данных литературы известно, что при заболеваниях, поражающих печень, уровень марганца значительно возрастает в других органах [340]. Ионы марганца могут преодолевать барьер плаценты во время беременности, играя свою биологическую роль в развитии плода. Чрезмерное накопление марганца вызывает нейротоксический влив, что негативно отражается на интеллекте и памяти, а клинические признаки и симптомы напоминают синдром дефицита внимания и болезнь Паркинсона [341, 342, 344]. Доказано, что влияние марганца существенно изменяет функцию сердечно-сосудистой системы. Внутривенное введение этого элемента в высоких дозах вызывает снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления, увеличение P-R и интервалов QRS, расширение кровеносных сосудов [335, 345, 346].

Некоторые из ферментов, которые накапливаются вместе с магнием, – это аргиназа, диаминооксидаза, пируваткарбоксилаза, фосфоглюкомутаза, сукцинатдегидрогеназа, глутаминсинтетаза, супероксиддисмутаза. Их дефицит

вызывает нарушения свертываемости крови из-за увеличения протромбинового времени, в то время как накопление в течение длительного периода вызывает анорексию, апатию, головные боли, судороги ног, нарушение речи, энцефалит-подобный синдром. Также может возникнуть психоз [449].

## **1.2. Биологическая роль экотоллютантов в организме животных**

Загрязнение тяжелыми металлами и металлоидами стало серьезной проблемой в сельском хозяйстве. Опасность токсичных элементов заключается не только в возникновении острого отравления, но и в постепенной аккумуляции в органах и тканях домашних животных [139]. В организм животного тяжелые металлы попадают в основном через органы пищеварения [318], хотя в регионах со значительным загрязнением воздуха их поступление через легкие также может быть существенным [419]. Содержание тяжелых металлов во многих живых организмах может быть важным индикатором общего состояния загрязнения окружающей среды [125].

Тяжелые металлы обладают высокой способностью к различным химическим и биохимическим реакциям. Многие из них имеют переменную валентность и участвуют в окислительно-восстановительных процессах [377, 348]. Тяжелые металлы и их соединения, как и другие химические соединения, способны перемещаться и перераспределяться в среде обитания [414]. Тяжелые металлы влияют на ход воспалительных процессов, изменяющих количество и соотношение В и Т лимфоцитов, стимулируют образование цитокинов и иммуноглобулинов [350]. Они изменяют гематологические показатели, при их влиянии снижается гематокрит и уменьшается количество эритроцитов [169].

В результате взаимных превращений между проглоченными металлами или их соединениями и химическими веществами различных тканей и органов могут образовываться новые соединения металлов, которые имеют разные свойства и по-разному ведут себя в организме. Эти токсиканты могут выборочно накапливаться в определенных органах и оставаться в них длительное время.

Таким образом, накопление металла в том или ином органе может быть проявлением сильнейшей интоксикации организма животного [29, 48]. Общий для тяжелых металлов результат негативного действия – накопление продуктов пероксидного окисления, при этом одни из них (железо, медь, хром) стимулируют пероксидные процессы, а другие (кадмий, свинец, ртуть) – ингибируют активность антиоксидантных ферментов. Они вытесняют жизненно важные питательные минералы с их первоначального места, тем самым препятствуя их биологической функции [419, 438].

### **1.2.1. Влияние кадмия на организм животных**

Кадмий считается одним из самых токсичных элементов в окружающей среде с широким диапазоном органной токсичности и длительным периодом полувыведения [379]. Промышленная переработка и интенсивные методы ведения сельского хозяйства, приводящие к загрязнению кормов и воды, являются источниками воздействия кадмия на сельскохозяйственных животных. Во многих регионах высокие концентрации кадмия в почве являются результатом интенсификации методов ведения сельского хозяйства или промышленных процессов. Однако также встречаются природные географические районы с высокими концентрациями кадмия в почве [157].

У большинства животных нагрузка кадмия при рождении низкая. Кадмий накапливается с течением времени, прежде всего, в почках и печени. Кадмий не имеет известной биологической функции, но имитирует действия других двухвалентных металлов, которые необходимы для различных биологических функций [129]. Биодоступность, удержание и, следовательно, токсичность кадмия зависят от нескольких факторов, таких как состояние питания (низкие запасы железа в организме) и многоплодная беременность, состояние здоровья или заболевания. Кадмий обладает способностью проникать через различные биологические мембраны и, будучи внутриклеточным, связываться с лигандами с исключительной аффинностью. Wilkinson et al. [462] представляют подробный

обзор накопления потенциально токсичных металлов, в том числе кадмия, у выращиваемых животных. Они могут проглатывать кадмий, потребляя загрязненные травы или почву, в результате естественного или искусственного заражения.

Общеизвестно, что антагонизм между металлами существенно влияет на абсорбцию кадмия. Между кадмием и цинком существуют сложные взаимодействия, при этом кадмий увеличивает накопление цинка. Кроме того, на всасывание кадмия в желудочно-кишечном тракте сильно влияет статус железа, что позволяет предположить, что кадмий и железо абсорбируются из кишечного всасывания посредством аналогичного механизма [367]. Кадмий проникает через различные мембраны, используя механизмы транспорта других элементов, включая кальций [329]. Кадмий признан наиболее важным металлом для индукции металлотионеина (MT) в почках животных [399]. В кровотоке кадмий присутствует в виде Cd-MT и Cd-альбумина в плазме и Cd-MT в эритроцитах. Cd-MT фильтруется почками и повторно всасывается в проксимальных канальцах, где комплекс разрушается, что приводит к необратимому повреждению канальцевых клеток, особенно когда система детоксикации перегружена.

Кадмий главным образом хранится в печени и почках, на которые приходится половина общих запасов кадмия в организме, а остальное – в костях, поджелудочной железе, надпочечниках и плаценте. Основные патологические изменения при хроническом отравлении кадмием выявляют в почках (нарушение функции) и костях (остеопороз и остеомаляция) [245]. Ткани с высоким уровнем депонирования кадмия обладают большей способностью к переводу его в связанную форму и соответственно могут выполнять функцию защиты более чувствительных органов от его негативного действия. В почечных канальцах значительное количество кадмия временно находится в свободном состоянии, поэтому почки наиболее чувствительны к патогенному действию этого тяжелого металла. Под влиянием высоких доз кадмия выведение белка с

мочой возрастает, что может вызвать нарушение белкового обмена [268]. Скорость экскреции кадмия, в первую очередь с мочой, ниже, чем скорость поглощения, что подчеркивает необходимость для животных детоксикации и накопления избыточного кадмия.

Уровни кадмия в тканях во многом зависят от его содержания в рационе. Концентрации кадмия увеличиваются как в печени, так и в почках у овец и крупного рогатого скота после введения экзогенного кадмия [400]. Кроме того, существует взаимодействие между кадмием и рядом микроэлементов. Исследования Rogowska et al. Показали, что в течение 96 дней добавка кадмия (10 мг/кг массы тела) увеличивала концентрацию микроэлемента в почках (1,13 мг/кг) у потребляющих его овец по сравнению с контрольными животными (0,192 мг/кг). Концентрация кадмия в почках была значительно ниже у животных, получавших препарат, состоящий из Ca, P, витамина E, Mg, Na, Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Se, I, Cl и биотехнологических продуктов, что подчеркивает защитные свойства влияния минерального статуса на абсорбцию кадмия.

Токсичность кадмия у сельскохозяйственных животных была описана, но только в экспериментальных исследованиях. Данных о природной токсичности кадмия у сельскохозяйственных животных нет. Острая токсичность кадмия возникает, если воздействие (которое зависит как от концентрации, так и от продолжительности) превышает способность печени связывать кадмий с МТ. Powell et al. [385] подтвердил краткосрочный эффект высокого воздействия кадмия на растущий крупный рогатый скот и токсичность кадмия в более высоких дозах, основываясь на экспериментальном введении кадмия телятам-самцам (голштинские и джерсейские). При мощности дозы 2560 мг Cd / кг в рационе телята не набирали вес, и все животные умерли в течение 8 недель. Очень сильная задержка роста наблюдалась, когда телятам давали высокие дозы кадмия (640 мг кадмия / кг рациона), и один из четырех телят погибал через шесть недель. В обеих этих группах у животных наблюдались клинические признаки токсичности кадмия, которые развивались в течение периода от 16 до

64 дней. К ним относятся плохой внешний вид, грубая шерсть, сухая чешуйчатая кожа, обезвоживание, поражения во рту, отек, болезненность и увеличение суставов, нарушение зрения, сильное истощение и некоторая атрофия мышц задних конечностей. Подавленная скорость роста наблюдалась у телят, которым вводили рацион 160 мг Cd/кг (0,73 кг/день) по сравнению с контролем (1,04 кг/день). Скорость роста также снижалась, когда телят скармливали рационом из 40 мг Cd / кг (0,87 по сравнению с 1,04 кг / день для Cd и контрольной группы, соответственно), однако это не было статистически значимым.

Исследования, проведенные в Нидерландах, показывают, что воздействие низких концентраций кадмия может отрицательно сказаться на воспроизводстве животных [306]. В исследовании, сравнивающем репродуктивную способность дойных коров в районах с долгосрочным воздействием загрязнения кадмием и без него, было обнаружено больше родовых осложнений для коров. Метаболизм кадмия тесно связан с обменом кальция, железа и цинка [355]. В присутствии кадмия замедляется всасывание кальция в кишечнике и усиливается выведение его с мочой, что приводит к нарушению кальцификации в костной ткани. Кадмий подавляет всасывание железа, связывая и блокируя ферритин в слизистой оболочке кишечника, вследствие чего в крови уменьшается концентрация гемоглобина и снижается гематокрит [377]. Негативное действие кадмия на обмен цинка и меди связано с их конкуренцией за связывание с металлотионеинами — соединениями, ответственными за депонирование и транспорт указанных микроэлементов [245]. О влиянии кадмия на концентрацию кальция и состав костей сельскохозяйственных животных в литературе не сообщалось. Работа на мышах предполагает, что деформации костей являются результатом отложения кадмия в костной ткани, что приводит к вмешательству в процессы кальцификации, декальцификации и ремоделирования кости [458]. Кроме того, было показано, кадмий оказывает ингибирующее действие на стимулируемый витамином D транспорт кальция у крыс [132]. Исследования повышенного потребления цинка с пищей у самцов крыс, хронически



подвергавшихся воздействию кадмия, показывают, что добавление цинка может оказывать защитное влияние на биомеханические свойства костной ткани и, таким образом, уменьшать переломы костей [151].

Кадмий является мощным ингибитором метаболизма меди, проявляя гораздо более сильный антагонистический эффект в экспериментальных исследованиях, чем молибден или цинк. У овец кадмиевая диета приводил к снижению концентрации меди в печени. Увеличение содержания молибдена (до 15,45 мг/кг СВ) уменьшало накопление кадмия (при скармливании в дозе 4 мг/кг СВ) в тканях. В нескольких исследованиях снижение содержания меди было связано с повышенными концентрациями кадмия [154].

Показано, селен играет роль в токсичности кадмия. Считается, что Se обладает способностью изменять связывание кадмия с металлом на белки с более высокой массой, что позволяет металлу связывать важные элементы, включая Zn и Cu. Parizek J. [374] описал защитный эффект селена против кадмия, вводимого одновременно. Снижение токсичности было связано с повышением концентрации как кадмия, так и селена в крови и плазме крови. Tomza-Marciniak A. et al. [440] продемонстрировали обратную зависимость между селеном и кадмием у крупного рогатого скота в незагрязненной территории Польши, подчеркнув связь между тяжелыми металлами и микроэлементами даже при низких концентрациях кадмия.

Peraza M.A. et al. [381] предположили, что токсичность кадмия может нарушить метаболизм Zn. Рацион с недостаточным содержанием цинка может способствовать развитию токсичности кадмия при более низком его воздействии. Кадмий оказывает ингибирующее действие на Zn-содержащие ферменты, включая карбоксипептидазу и  $\alpha$ -маннозидазу, и может заменять Zn в биомолекулах. Добавление Zn (100 ppm) к рациону, содержащему 40 или 160 ppm кадмия, имеет тенденцию к увеличению потребления корма, прироста веса, концентрации гемоглобина и цинка в крови.

Одним из факторов токсического действия кадмия является усиление образования продуктов пероксидного окисления липидов [159], которые оказывают деструктивное влияние на клеточные мембраны и биополимеры. Кадмий ингибирует активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, инактивирует глутатион [301]. Способность кадмия генерировать свободные радикалы усиливает синтез цитокинов (небольшие молекулы, которые играют ключевую роль в управлении широким спектром процессов в организме.) и хемокинов (группа небольших молекул, которые играют важную роль в управлении миграцией клеток, особенно лейкоцитов, в организм). Соединения кадмия вызывают онкологические заболевания, разрушение цепи ДНК, хромосомные aberrации. Введенный в организм в низких дозах кадмий стимулирует апоптоз клеток, при увеличении дозы кадмия в клетках начинаются некротические изменения. Cd влияет на трансмембранную передачу гормональных сигналов в клетках. Он изменяет активность протеинкиназы и митоген-протеинкиназы, нарушает метаболизм циклического АМФ. При контакте с митохондриями Кадмий на 70–80% ингибирует клеточное дыхание и полностью подавляет окислительное фосфорилирование [379].

В небольших дозах кадмий умеренно стимулирует иммунитет [332]. При высокой концентрации или при хроническом воздействии соединения кадмия подавляют иммунную функцию [368] уменьшая образование специфических антител, хотя неспецифический иммунитет при этом усиливается [369]. Кадмий подавляет фагоцитарную активность [156]. В целом в различных отраслях животноводства отмечают снижение продуктивности животных при воздействии ионов кадмия [177]. Повышение продуктивности при использовании хелатных соединений, имеющих способность связывать ионы тяжелых металлов, является косвенным подтверждением этого [267]. Экспериментальные исследования показали способность кадмия изменять статус микроэлементов и защитный эффект организма, однако остаются пробелы

в знаниях о влиянии этих взаимодействий на здоровье и продуктивность сельскохозяйственных животных.

### **1.3. Экотоксикологическая характеристика тяжелых металлов**

#### **1.3.1. Региональный фон эколого-геологических условий и источники загрязнения тяжелыми металлами**

Ученая общественность оценивает современное состояние планеты как глобальный экологический кризис [49]. На данном этапе экологические условия в РФ занимают ведущее место среди факторов, формирующих здоровье [27]. Резко возросла роль антропогенных факторов в преобразовании природы. Производственная деятельность человека сопровождается глобальным накоплением в окружающей среде вредных веществ. Значительное негативное влияние на окружающую среду осуществляют промышленные предприятия. Выбросы и сбросы промышленных предприятий и тепловых электростанций, автотранспорта, химизация сельского хозяйства приводят к росту содержания тяжелых металлов в воздухе, воде и почве токсичных концентраций [244, 272, 274, 279, 401, 415]. При сохранении существующих объемов техногенных выбросов уже через 100-200 лет остро встанет вопрос сохранения всего живого на нашей планете и поэтому внимание ученых и производителей к техногенным, токсическим факторам во внешней среде вполне обоснованно [96].

По итогам 2010 года, по темпам роста промышленного производства Россия вышла на 2-е место среди стран «Большой восьмёрки», уступив только Японии. Громадный риск на территории РФ представляют более 4 тыс. предприятий, располагающих значительными запасами опасных химических веществ. Загрязнение Pb, W, Cu, Cd, Ni, Ba, Mn, Zn, Fe, V и Sb имеет ярко выраженный техногенный характер [7].

В качестве приоритетных загрязнителей Агентством по охране окружающей среды выделены восемь тяжелых металлов: Cd, Cu, As, Ni, Hg, Pb, Zn и Cr [118]. Их соединения наиболее токсичны, быстро аккумулируются в

биомассе, природных объектах, по трофическим цепям поступают в организм животных и человека, распределяются и депонируются практически во всех органах, медленно выводятся, негативно влияют на биохимические, гематологические и физиологические показатели организма, оказывают суммарный генотоксический эффект [31].

Все источники поступления поллютантов можно разделить на природные и антропогенные. В атмосферном воздухе тяжелые металлы находятся в составе органических и неорганических соединений в виде пыли и аэрозолей, а также в газообразной элементной форме (ртуть). В атмосферных аэрозолях они имеются преимущественно в составе мельчайших частиц [351], из которых попадают в организм через органы дыхания. С более крупной фракции аэрозольных частиц (10-100 мкм) тяжелые металлы всасываются через слизистые оболочки. Распространение и уровень загрязнения атмосферы зависят от мощности источника, условий выбросов и метеорологической обстановки. В выбросах тяжелые металлы находятся, главным образом, в нерастворимой форме. С расстоянием самые крупные частицы оседают, доля растворимых соединений металлов увеличивается, и устанавливается баланс между растворимой и нерастворимыми формами. По мере удаления от источника загрязнения соотношение в атмосфере различных форм металлов меняется, поскольку с расстоянием растет доля водорастворимых соединений.

Кадмий — широко распространенный антропогенный загрязнитель. Он поступает в окружающую среду с продуктами горения, при производстве аккумуляторов, сплавов металлов, красок, пластмасс, стекла. Важнейшие источники загрязнения окружающей среды кадмием — сжигание угля и нефтепродуктов, металлургия [436]. Значительные выбросы кадмия в атмосферу, почву и воду происходят во время лесных пожаров.

Основные источники поступления в окружающую среду свинца — выбросы автотранспорта (при использовании этилированного бензина) [114], утилизация аккумуляторов, горное производство, металлургия. Доля автотранспорта в

валовом загрязнении свинцом достигает 80%. Даже после прекращения использования этилированного бензина содержание свинца в почвах промышленных регионов и возле автомобильных трасс в дальнейшем будет оставаться высоким, что связано с низкой растворимостью большинства его соединений [17]. В крупных городах с интенсивным автомобильным движением концентрация свинца в атмосферных аэрозолях в десятки раз превышает фоновую, пыль может содержать до 1 мг/кг свинца. Значительное количество свинца находится на свалках в отработанных аккумуляторах [31].

Источником существенного загрязнения окружающей среды ртутью является утилизация приборов, содержащих ртуть. Несколько меньше соединений ртути выделяется при сжигании угля и обработке металлов. Проходя через пищевые цепи, ртуть переходит в различные химические соединения и изменяет свою токсичность [126, 404].

В антропогенном загрязнении окружающей среды существенную роль играют цементные заводы, для которых характерны два вида выбросов: пыль и продукты сгорания топлива [373]. Цементная пыль вредна с точки зрения опасности заболеваний силикозом, хотя тяжелые металлы в ней также имеются. Продукты горения содержат гораздо большее количество разнообразных вредных соединений. Итак, кроме пылевого загрязнения, важной экологической проблемой при производстве цемента выбросы печей для обжига клинкера [417]. При этом в атмосферу поступают тяжелые металлы, оксиды и окислы азота и серы, летучие органические соединения, CO, CO<sub>2</sub>, аммиак, HCl и др. [282]. Выбросы хлоросодержащих углеводородов (диоксинов, фуранов) также имеются, однако их концентрация обычно невысока [412, 413]. Соединения, имеющиеся в выбросах цементных заводов, попадают в почву, растения и организм животных [323, 391]. Продукты сгорания органического топлива во многих случаях активируют процессы пероксидного окисления в органах и тканях, что в свою очередь вызывает нарушение многих звеньев обмена веществ [296].

В водной среде металлы находятся в трех формах: взвешенные частицы, коллоидные частицы и растворимые соединения [61]. В донных отложениях тяжелые металлы могут депонироваться на многие годы и вызывать загрязнение воды в водоеме при изменении гидрохимической ситуации или проведении хозяйственных работ. Токсичность имеющихся в воде металлов зависит также от ее кислотности и жесткости, содержания органики. Повторное использование сточных вод без удаления солей тяжелых металлов, приводит к их аккумуляции в почвах.

Имеющиеся в почвах тяжелые металлы могут иметь как естественное происхождение, так и быть следствием человеческой деятельности, в частности промышленного и аграрного производства. Содержание тяжелых металлов в почвах колеблется в широких пределах, в зависимости от региона, мобильность ионов тяжелых металлов зависит от климатических, почвенных и других условий [382, 448]. Тяжелые металлы накапливаются, как правило, в поверхностном слое почвы (до 20 см), где они имеются как в ионизированной форме, так и в связанной с почвенными поглощающими комплексами [43].

Загрязнение почв тяжелыми металлами существенно возросло за последние десятилетия [452]. Основной путь поступления химических элементов в почвы промышленных центров – атмосферный. Однако, уже на небольшом отдалении от городов относительная роль источников загрязнения почв тяжелыми металлами может измениться и наибольшую опасность будут представлять сточные воды, отходы свалок, удобрения. При загрязнении почв в агроэкосистемах тяжелые металлы в дальнейшем могут аккумулироваться в растениях и попадать в пищу [164].

Значительное загрязнение почв тяжелыми металлами имеет место на территориях, прилегающих к шахтам, рудникам, металлургическим предприятиям, электростанциям, свалкам. Одним из главных загрязнителей почв являются бытовые отходы, особенно крупных городов [420]. Значительное загрязнение кадмием, свинцом и цинком грунтам наносят выбросы автомобилей.

Содержание этих металлов в почве на расстоянии 10 и 200 м от дороги отличается в 5–10 раз.

Баланс тяжелых металлов в почвах связан с интенсивностью течения таких биогеохимических процессов как сорбция и растворимость, которые зависят от типа сорбента, количества формы внесенных соединений металлов, его редокс-потенциала, концентрации других химических соединений [396]. Интенсивность сорбции тяжелых металлов почвами главным образом зависит от pH среды [399], причем для кадмия и свинца этот эффект выражен в большей степени, чем для других микроэлементов, например, меди, значительная часть которой связана с органическими комплексами. При снижении pH почвы металлы переходят в ионную форму в последовательности: кадмий, свинец, медь [428]. В уменьшении токсичности тяжелых металлов в окружающей среде особенно важна роль биосорбентов [269, 303, 369].

Металлы могут адсорбироваться на поверхности почвенных коллоидных частиц путем неспецифического связывания вследствие действия электростатических сил, или вследствие образования между ними специфических химических связей. Эти процессы играют важную роль для транспортировки и использования растениями меди, свинца и кадмия [39]. Присутствие веществ с хелатирующими свойствами (цитрат, оксалат и некоторые другие соединения) подавляет интенсивность сорбции микроэлементов. Некоторые тяжелые металлы, например, ртуть, свинец и олово, за действия почвенных бактерий и грибов могут переходить в алкилированные соединения, значительно более токсичные от их оксидов и солей. Главным фактором, определяющим доступность тяжелых металлов для растений, является pH почвы, с повышением которого усвоение растениями металлов уменьшается. Хелатные соединения тяжелых металлов лучше усваиваются растениями [184], вхождение тяжелых металлов в состав хелатных соединений меняет особенности их распределения в живых организмах [471]. В усвоении

растениями тяжелых металлов важную роль играют симбиотические и патогенные микроорганизмы (бактерии, простейшие, грибы) [217, 294, 295].

Загрязнение г. Новосибирска и прилегающих районов носит мозаичный характер и представлено главным образом As, Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Sn, Zn. Наиболее сильно загрязняются санитарные зоны вокруг промышленных предприятий, автотранспортные магистрали, долины мелких рек. Тяжелые металлы поступают в организм человека и животных в избыточном количестве в основном с пылью из воздуха и с растительной продукцией, получаемой на загрязненных землях. По балльной системе Н.А. Рослякова и др. [93], учитывающей вклад конкретной антропогенной составляющей в функционирование ландшафта, установлено, г. Новосибирск и Новосибирский район подвержены максимальному, вплоть до катастрофического, антропогенному влиянию. Наиболее распространенной группой токсичных, трудноокисляемых загрязнителей сточных и природных вод являются тяжелые металлы [19]. Воды рек Новосибирской области характеризуются 3-5-м классом загрязнения. В донных осадках бассейна р. Оби к элементам-накопителям относится большой спектр рудогенных элементов Салаира – Cd, Zn, Co и др. [93]. Почвы города Новосибирска и соседних районов области имеют низкую буферность по отношению к антропогенному загрязнению химическими элементами на фоне большого дефицита элементов минерального питания для выращиваемых культур. В почвах повышено количество Zn, Co, В, Мо, Ве, As, Cr, Ni, Br, Pb, Cd. В вегетативной же массе растений, в зерне овса и пшеницы на территории Приобья и Присалаирья ниже оптимального уровня содержание Zn, Co, Мо, I, F. Питьевые воды не способны восполнять дефицит микроэлементов. Причина – в обедненности природной воды Zn, Мо, Co, Ni, I, F и жесткой технологии ее очистки [42]. Таким образом, в биогеохимическом районе в рационе питания населения и животных возможен избыток Fe, Mn, Pb, Cd, умеренный недостаток Zn, Cu, Co, сильный дефицит I, F. Это является одной, из



причин широкого распространения в Новосибирске агломерации эндемического зоба, кариеса, диабета, полового недоразвития детей и других заболеваний [1].

Кемеровская область по праву считается одним из районов экологического бедствия. Для нее характерны все основные составляющие, которые определяют антропогенное влияние промышленности на окружающую природную среду: крупные масштабы выработки земельных ресурсов, высокая степень концентрации добывающих объектов в юго-западной и западной частях области, сложная структура и логистика промышленности высокого класса вредности (добыча полезных ископаемых, металлургия и химическое производство, а также электрогазовое производство наряду с обеспечением и распределением воды). И квинтэссенцией, аккумулирующей все негативные эффекты местности, является г. Новокузнецк. В нем добываются такие полезные ископаемые, как каменный и бурый уголь, золото, фосфориты и другие минеральные ресурсы. Подобное наличие природных богатств позволяет назвать Кузбасс уникальным регионом России. Но, как было отмечено ранее, у региона имеется ряд экологических проблем, приводящих к целой цепочке взаимосвязанных негативных явлений. Например, из-за ведения открытых разработок из недр в атмосферу высвобождается колоссальное количество микродисперсных частиц пыли, содержащих радио-, макро- и микроэлементы. Перенос этих пылевых фракций на дальние расстояния по розам ветров создает локальные проблемы [46, 120]. Для местного населения это означает только одно – введение режима «черного неба» из-за ядовитого смога, приводящего к росту онкологических и инфекционных заболеваний [20].

Таким же образом загрязняются грунтовые и сточные воды, остаются непригодными для использования обширные участки земли, появляются пустоты и эрозия почв, в связи с чем изменяется полностью естественный ландшафт районов, в частности, и региона в целом. Во всех трех представленных средах, так или иначе, присутствуют негативные аспекты антропогенной нагрузки [46, 120]:

Атмосферное загрязнение характеризуется поступлением паров, газов ( $\text{CO}_2$ , оксиды азота и углерода, сероводород и метан), мелкодисперсных твердых (зола, сажа, угольная и породная пыль) и жидких веществ. Неотъемлемыми компонентами всего этого являются география и климат региона, территория которого насыщена горными грядами и котловинами, которые препятствуют рассеиванию поллютантов, в связи с чем промышленные выбросы осаждаются на склонах и низменностях [20, 120].

Согласно данным за 2019 год, промышленные предприятия Кемеровской области выбросили загрязняющих веществ в атмосферу в количестве 1,760 млн т., т.е. около трети от общей концентрации поллютантов Сибирского ФО (федерального округа) (5,632 млн тонн). Другие регионы характеризуются следующими показателями: Северо-Кавказский ФО — 0,165 млн т., Южный ФО — 0,885 млн т., Центральный ФО — 1,603 млн т., Северо-Западный ФО — 1,748 млн т., Приволжский ФО — 2,509 млн т., Уральский ФО — 3,655 млн т., Дальневосточный ФО — 1,099 млн т. [95].

Таким образом можно сделать простой вывод о том, что на данный момент в нашей стране не существует экологически «благополучных» регионов и уж тем более районов, в которых отсутствует антропогенная нагрузка на естественные биогеоценозы, а тем более на сельскохозяйственных животных, хоть и содержащихся на закрытых специализированных комплексах, но все также подверженных влиянию многочисленных факторов среды, опосредованно влияющих на них.

«Согласно данным «Стратегии социально-экономического развития Кемеровской области до 2035 года», принятой в декабре 2018 года, добыча угля в структуре валового регионального продукта имеет наибольший удельный вес — 32,8%, и примерно 65% добывается открытым способом. По итогам 2017 года уголь добывали 42 шахты и 51 разрез. В отрасли было занято более 100 тыс. человек. Переработкой и обогащением угля занимались 54 углеобогадательные

фабрики и установки. Из всего российского угля, отправленного на экспорт в 2017 году, 73% или 135,8 млн тонн были добыты в Кузбассе» [20, 108].

Добыча открытым способом приводит к деградации рек, озер и прудов, поскольку химические компоненты, содержащиеся в шахтовых хранилищах, просачиваются через почву и попадают в грунтовые воды, вследствие чего гибнет флора и фауна водоемов. Особенно это характерно для ликвидированных шахт [46, 120].

Но не все так плохо, как может показаться. Правительство региона знает о своих проблемах и пытается их решить в долгосрочной перспективе, несмотря на давление «сверху», которое предписывает увеличить добычу полезных ископаемых, а в связи с этим и экспорт природных ресурсов в условиях неблагоприятной экономической обстановки. Так была разработана и принята Государственная программа Кемеровской области — Кузбасса «Экология, недропользование и рациональное водопользование» на 2017–2024 годы, направленная на снижение антропогенной нагрузки на регион при учете оптимальных темпов разработки и выработки месторождений [91].

### **1.3.2. Особенности обмена тяжелых металлов в организме животных**

В связи с активным развитием многих отраслей производства и бурной урбанизации наша планета подвергается значительной антропогенно-техногенной нагрузке за счет увеличения количества химических элементов в воздухе, водоемах, почвах, живых организмах и растениях. В основном загрязнение происходит при функционировании тепловых электростанций, химических производств, черной и цветной металлургии, выбросов автотранспорта, машиностроения, добыче и переработке минерального сырья. В процессе технологической переработки эти поллютанты в твердом, жидком и газообразном состояниях попадают в окружающую среду, что ведет к формированию искусственных биогеохимических провинций [74].

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами оказывает отрицательный эффект на функционирование экосистем и состояние живых организмов в соответствии с уровнем их молярной токсичности, отличающимся для организмов различных видов [15, 57]. Ртуть, кадмий и свинец относят к наиболее опасным тяжелым металлам. Продукты сгорания органического топлива наряду с цементной пылью [89] относятся к наиболее тяжелым продуктам, попадающим в атмосферу при деятельности цементных заводов [13]. При сжигании в высокотемпературных печах этих заводов топлива различного состава, вероятность увеличения в выбросах опасных веществ, в том числе тяжелых металлов, растет. Распространение и уровень загрязнения атмосферы зависят от мощности источника, условий выбросов и метеорологической обстановки [174].

С удалением от источников загрязнения происходит быстрое уменьшение концентраций металлов в воздухе, вследствие чего зона их интенсивного воздействия, в которой имеет место превышение ПДК относительно небольшая (на порядки в километровой зоне, до десяти раз — в десятикилометровой). В выбросах тяжелые металлы находятся, главным образом, в нерастворимой форме. Из воздуха они попадают в почву и водные объекты [13, 465]. В водной среде больше тяжелых металлов обнаруживают в донных отложениях и взвешенных частицах, меньше — в планктоне, бентосе и организме рыб [54].

Миграционные процессы тяжелых металлов в отдельных звеньях трофической цепи [15, 16], а также их аккумуляции в органах и тканях сельскохозяйственных животных является актуальной проблемой теоретических исследований и имеют важное прикладное значение [59]. В организме животных отравление токсичными тяжелыми металлами может происходить как в форме острого отравления, так и постепенной аккумуляции в органах и тканях [7]. Негативное действие различных тяжелых металлов проявляется преимущественно в накоплении продуктов пероксидного окисления путем

стимуляции пероксидных процессов и ингибирования активности антиоксидантных ферментов [347].

Свинец преимущественно попадает в организм животных через пищеварительный тракт, кадмий во многих случаях – через органы дыхания [460, 472]. Для водоплавающей птицы важным источником поступления в организм тяжелых металлов является трава пастбищ, вода и придонный ил водоемов. При высокой концентрации в окружающей среде тяжелых металлов, у водоплавающей птицы снижается интенсивность роста, возникают нарушения опорно-двигательного аппарата, гистопатологические изменения в органах и тканях [8, 135].

Подытоживая все вышесказанное, можно утверждать, что химические элементы активно принимают участие в поддержании гомеостаза всего организма [104]. Повышение же концентрации моно- и бинарных смесей тяжелых металлов в окружающей среде сопровождается негативными последствиями и рисками для здоровья [445]. Именно поэтому, понимание механизмов их воздействия на организм и возникновения экологически обусловленных заболеваний является актуальным вопросом, так как сведения относительно влияния тяжелых металлов в аномальных концентрациях одиночные и иногда противоречивые [386]. Учитывая данные, описывающие увеличение содержания ионов тяжелых металлов в тканях и моче в условиях техногенных микроэлементозов, особого внимания для исследования заслуживает гематогенное и прямое контактное воздействие этих поллютантов.

Ионы металлов в организме входят в группу незаменимых неорганических элементов — металлов, которые постоянно циркулируют в организме в необходимых концентрациях (от 1–3 до 10–12 % от массы тела). Спектр их разнообразия достигает около 80 единиц из всех известных химических элементов [203]. Среди многочисленных элементов небелкового происхождения выделяют эссенциальные, условно-эссенциальные и кандидаты на эссенциальность. Данная градация напрямую зависит от их содержания и

функций в организме. Также ученые классифицируют их как необходимые, необязательные и ядовитые для организма металлы-микроэлементы. Большинство металлов являются незаменимыми, хотя они и присутствуют в организме в малом количестве [193]. От их концентрации зависит много факторов, которые необходимы для нормального функционирования организма: обмен веществ, стимуляция активности молекул ферментов, клеточное дыхание, окислительно-восстановительные реакции, антиоксидантная защита, электролитный гомеостаз, кислотно-щелочное равновесие, кроветворение, рост, адаптация организма и другие [2, 207].

Интересно, что уровень металлов-микроэлементов в организме зависит от силы синергических и антагонистических отношений [351]. Вариации оптимального диапазона содержания каждого химического элемента могут привести к смещению равновесия микроэлементного гомеостаза, что сопровождается патологическим поражением и нарушением функционирования систем организма с непредсказуемыми последствиями [212]. Установлено, свинец является антагонистом кальция и цинка, избыток марганца приводит к дефициту магния, цинк и медь ведет к уменьшению кадмия, ртути и хрома [214]. Четкого разделения этих металлов, чтобы учитывать все особенности каждого элемента, нет, однако в научных трудах их разделяют на природные и искусственные, необходимые, потенциально опасные, а также особо токсичные — после их контакта с макро- или микроорганизмом, вызывают его интоксикацию или гибель [195].

Стоит отметить, что благодаря распространенности металлов-микроэлементов в допустимых концентрациях во всех слоях биосферы они легко усваиваются организмом и обеспечивают физиологическое течение процессов жизнедеятельности [223]. Однако, немало важен и тот факт, что при значительном нарушении баланса концентраций тяжелых металлов в окружающей среде и живых организмах микроэлементы могут проявлять токсические свойства [226].

Доказано, что металлы-токсиканты имеют не только техногенное происхождение, а появляются в окружающей среде из природных источников (явления эрозии, выветривания горных пород, вулканическая деятельность), что также ведет к их распространению и накоплению во всех экосферах планеты [228]. Ионы некоторых металлов входят в состав различных неорганических и металлоорганических соединений и являются облигатными компонентами некоторых природных сред, что дополнительно приводит к увеличению их содержания и распространенности, по сравнению с фоновым уровнем [190]. Многочисленные научные труды характеризуют наше настоящее прогрессирующим увеличением масштабов загрязнения во всем мире, что достигает опасного рубежа экологической трагедии [181, 182, 230]. Интригуют сообщения о вариации рисков и последствий поллютантного загрязнения экосистем, так как виды загрязнителей и пути распространения значительно различаются. Так, газовые и аэрозольные антропогенные выбросы тяжелых металлов циркулируют в воздухе, распространяются на значительные расстояния и вместе с ветрами, дождями или снегопадами оседают на поверхности почв и водоемов [188, 234].

Тяжелые металлы играют важную роль в функционировании водной среды и биоценоза. Здесь соли легко растворяют металлоиды, которые сорбируются, аккумулируются, распределяются и мигрируют среди всех компонентов природных вод на дальние расстояния, так как их ионы в различных степенях окисления входят в состав разнообразных неорганических и металлоорганических комплексов [238]. Однако, чрезмерное насыщение тяжелыми металлами обуславливает расстройства данной экосферы путем поглощения их гидробионтами (планктон, моллюски, водоросли, рыбы и др.), кумуляцией в донных отложениях, распространением в поверхностных и подземных водоемах, озерах, морях и океанах [249]. При этом, структура и свойства тяжелых металлов подвергаются определенной трансформации в неизвестные соединения, так как в воде они подвергаются воздействию ионов водорода с различным кислотно-

щелочным равновесием, процессов гидролиза, окислительно-восстановительного потенциала и связей с лигандами.

Бурное развитие аграрной промышленности, интенсификация использования химических удобрений, изнурительное земледелие, загрязнения подземных вод и дожди приводят к техногенной деградации почвенного покрова и быстрому накоплению тяжелых металлов [252]. В противоположность этому, время их полувыведения, закономерности их рассеяния и очистки почв длятся несколько сотен лет. Не стоит забывать, что подвижность микроэлементов в толще грунта зависит от его влажности, типа, сорбционных и дренажных систем, окислительно-восстановительных характеристик, а также вида растущих растений [257, 259]. Интересно, что вместе с органическими веществами почвы тяжелые металлы способны образовывать сложные комплексные химические взаимосвязи, а высокая влажность способствует их переходу в более низкие степени окисления и в растворимые формы, что повышает их миграционные характеристики и аккумуляцию в растениях по корневой системе [261]. Именно поэтому, все чаще сообщается о связи металлов-микроэлементов в экологически загрязненных почвах с ухудшением их плодородия и качества урожая, угнетением почвенной макро- и микрофлоры [267].

Такая миграция тяжелых металлов в основных слоях природной среды сопровождается значительным перегрузкам экосистемы с истощением ее защитных и регулирующих механизмов промежуточных естественных звеньев, что несет за собой опасность неконтролируемой контаминации опасных веществ и их поступление в организм с воздухом, пищей и водой [237, 256, 266]. В большинстве случаев, химические полиэлементы поступают ингаляционно или через желудочно-кишечный тракт, всасываются и попадают в кровь, транспортируются практически во все органы и системы с последующей частичной их аккумуляцией. Исследователи акцентируют внимание на росте рисков заболеваемости различного генеза у населения, проживающего в промышленно развитых урбанизированных местах. При этом, уровни



накопления и комбинации химических элементов в различных органах значительно варьируют и зависят от состояния окружающей среды [229].

В зависимости от сроков экспозиции токсичных металлов-микроэлементов в организме возникает острое или хроническое отравление, а их последствия зависят от вида металла, комбинации, токсичности и концентрации [271]. Обычно адаптивные механизмы временно защищают организм от вредного действия металлов-токсикантов, однако впоследствии их ресурсы истощаются, что сопровождается постепенным переходом в необратимое состояние с неизвестными последствиями [272]. Именно поэтому, для регистрации колебаний содержания тяжелых металлов в организме применяют самые доступные биологические индикаторы — кровь и мочу [273].

Учеными зафиксирован факт, что токсичность металлов зависит от их вида, концентрации, сроков экспозиции, комбинации и содержания во внутренних органах. Некоторые металлы, даже в малых концентрациях, могут вызвать развитие патологических процессов, а накопление их в больших концентрациях приводит к нарушению всех видов структурного и ферментного гомеостаза, развития морфологических, функциональных, а иногда и деструктивных и атрофических изменений в органах и тканях [209]. Особое внимание ученых привлекает информация об участии тяжелых металлов в процессах патологической биоминерализации некоторых органов, с последующим развитием дистрофических нарушений [275].

Аномальное содержание металлов в организме может привести к деактивации многих ферментативных процессов и реакций. Пройдя все биологические циклы, и, попав в цитоплазму клеток, тяжелые металлы связываются с белками, что, как следствие, приводит к конформации молекул. Это способствует развитию глубоких нарушений в клетках и тканях, многочисленным метаболическим нарушениям, повреждением мембран, изменениям в работе окислительно-восстановительных процессов,

антиоксидантной системы синтеза нуклеиновых кислот, что приводит к значительной или полной потере физиологической активности [278].

Все чаще прослеживается связь между проживанием на территориях, где экологический фон нагружен антропогенными металлами-загрязнителями, с ростом рисков развития аутоиммунных, генетических и онкологических патологий, что вызвано мутагенным и канцерогенным действиями тяжелых металлов. При этом, генотоксичность тяжелых металлов проявляется через разрушение и трансформацию генетического материала, перестройки нуклеиновых кислот, повреждения ядерного генома, мутаций генетического кода и ингибирования процессов репарации ДНК. Канцерогенное влияние тяжелых металлов реализуется через механизмы нарушения структуры ДНК своим непосредственным влиянием на процессы транскрипции, трансляции и репликации, что сопровождается развитием разнообразных злокачественных новообразований [175].

Известно, что пролонгированная интоксикация организма некоторыми тяжелыми металлами (кадмий) производит иммуносупрессорное действие с нарушением функции В-лимфоцитов и продукцией антител, угнетением секреции интерлейкинов и интерферона, дисбалансом процессов клеточной биоэнергетики, инактивацией белков системы комплемента, трансформацией молекулярной структуры мембранных рецепторов и антигенов, лимфоцитов и фагоцитов, мутацией генов иммунокомпетентных клеток. С другой стороны, в ответ на повышение или понижение уровня тяжелых металлов в организме происходит синтез и экспрессия воспалительных клеток. Важно подчеркнуть, что неблагоприятные последствия для организма могут возникать не только при избыточном поступлении металлов-микроэлементов, но и при значительной нехватке [284]. Молекулы ферментов, которые содержат в себе ионы металлов, выдерживают большое количество каталитических процессов, однако постоянные метаболические нарушения приводят к истощению, разрушению

части ферментов и выведения соответствующего количества металлов из организма [285].

Под действием ионов тяжелых металлов происходит их деструктивное влияние на биологические мембраны, ингибирование системы метаболизма и изменение кислотно-щелочного состояния, что способствует росту уровня активных форм кислорода (АФК) и процессов их генерации [105, 291]. Среди основных факторов, которые способствуют генерации АФК, выделяют: дискоординация транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий и микросом, активация ксантиноксидаз, накопления катехоламинов, дисбаланс активных ионов металлов, рост активности фагоцитов, усиление метаболизма арахидоновой кислоты [292]. Рост АФК ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH$ ,  $ROOH$ ,  $ONOO^-$ ,  $ROO$  и другие) способствует увеличению свободных радикалов в организме [137] на фоне угнетения антиоксидантных систем, что в дальнейшем сопровождается развитием оксидативного стресса, что в свою очередь способствует увеличению свободно циркулирующих радикалов [32]. На начальных стадиях оксидативный стресс развивается для защиты организма от негативных факторов, однако в дальнейшем сам становится причиной многих нарушений [119], так как сопровождается перекисным окислением липидов, повреждением ДНК, истощением белков, синтезом мутантного белка p53, мутацией генов ответственных за синтез антионкогенных и антиметастатичных протеинов и активацией онкогенов (NF-kB), окислением и угнетением сульфгидрильных групп и глутатиона, липоевой кислоты, витамина Е и С, благодаря которым происходит регенерация и восстановление антиоксидантной защиты [296].

Стоит отметить, что каждый отдельный химический элемент обладает уникальными свойствами, а поступления их в повышенных концентрациях и комбинациях может иметь непредсказуемые последствия.

Для загрязняющих веществ, таких как кадмий, свинец, ртуть и мышьяк, максимальные уровни в определенных пищевых продуктах были установлены нормативными актами [185]. В случаях, когда порог превышен, они не

разрешены в пищевых продуктах и в кормах. С другой стороны, такие минералы, как кобальт, медь, железо, йод, марганец, молибден, селен и цинк, входят в состав из многочисленных ферментов, которые координируют многие биологические процессы и, следовательно, должны использоваться в качестве дополнения к рациону животных в соответствии с разрешенными уровнями. Недавно ЕС запретил включение фармакологических уровней ZnO в корм для животных после 2022 года, поскольку общий баланс пользы и риска для добавок, содержащих ZnO, остается отрицательным [134].

#### **1.4 Значение гематологических, биохимических и микроэлементных показателей при оценке интерьера животных**

В оценке интерьера животных, то есть состояния здоровья и функциональной активности организма, играют важную роль различные показатели. Каждый из этих типов показателей отражает определенные аспекты физиологических процессов и может быть использован для мониторинга здоровья и обнаружения возможных нарушений.

Кровь в организме играет исключительно важную биологическую роль [100]. Она делает возможным метаболизм вещества и энергии. Кровяное русло доставляет к центральным и периферическим органам и тканям питательные вещества и кислород, при этом удаляя продукты катаболизма. Через данную транспортную систему обеспечиваются такие важные функции, как регуляция гормонов и электролитов. Кровь отражает как физиологические, так и конституциональные особенности организма [50].

При этом не следует забывать, что ее состав может значительно варьировать в зависимости от половозрастной группы животных, их физиологического состояния, регуляторной, компенсаторной компоненты, а также от типа кормления и времени года. Поэтому связь между гематологическими и иными показателями интерьера и экстерьера животных не всегда бывает достаточно ясно выражена [2, 21].

У клинически здоровых животных все случайные колебания в составе крови выравниваются за счет компенсаторной активности нервной и гуморальной систем, но в то же время генетические [40] и паратипические факторы воздействия на организм отражаются на ее составе [106].

Ряд исследований состава крови показывают, что системы катаболизма и анаболизма являются связующим звеном между генотипической и фенотипической компонентой организма [34, 44].

На биохимические показатели и статус в целом влияют такие факторы, как: пол и породные особенности [283]. Но все же самые существенные различия в биохимии крови связаны, прежде всего с возрастом животных. Подобные отклонения от средневидовых норм по породам у молодых и старых животных могут значительно варьировать. Такие отклонения обусловлены различной активностью метаболических процессов, гормональным фоном и функциональной зрелостью организма [50].

У молодых клинически здоровых животных по сравнению со взрослыми из-за ряда факторов, таких как относительно невысокая ферментативная активность печени, ускоренный синтез белка и др. снижены функциональные значения многих параметров белкового и ферментативного обменов [168]. К таким показателям относятся: АЛТ, АСТ, фибриноген, общий белок, альбумин и амилаза [136]. Пониженная концентрация мочевины характеризуется сочетанием ускоренного анаболизма белка и возрастной полидипсии и полиурии [339]. Наоборот, пониженное содержание креатинина обуславливается малой массой тела животного. При этом следует рассматривать и концентрацию мочевины, и содержание креатинина вкупе с удельным весом мочи [418]. Низкое содержание холестерина в сыворотке крови животных до шести месяцев обусловлено его высокой скоростью расходования, в связи с ускоренной пролиферацией тканей и органов, половым развитием и синтезом гормонов [158, 473]. Что касается показателей, связанных с иммунным статусом, то они будут

выше у молодых животных, ввиду их ускоренного роста и развития [161, 349, 407].

Показатели микроэлементного профиля, такие как уровень железа, цинка, меди и других микроэлементов, отражают функциональное состояние различных органов и систем организма. Нарушения в этих показателях могут указывать на различные заболевания, например, такие как железодефицитная анемия, цинковая, медная недостаточность и др.

Оценка интерьера животных является важной частью диагностики и мониторинга. Она позволяет обнаруживать нарушения в функциональном состоянии организма на ранних стадиях, что может помочь в своевременном лечении и предотвращении осложнений. Важность оценки интерьера животных особенно подчеркивается в случаях, когда животные подвергаются воздействию различных факторов, таких как инфекции, токсические вещества и др., которые могут привести к нарушениям в функциональном состоянии организма [447].

В целом, оценка интерьера животных является важной частью диагностики и мониторинга их здоровья, и гематологические, биохимические и микроэлементные показатели играют важную роль в этом процессе.

Также следует отметить, что разные условия содержания и кормления животных, выведение и разведение пород в разных географических местностях и биогеохимических провинциях накладывают отпечаток на происходящие метаболические процессы в организме и на генетическом уровне определяют предрасположенность к тератогенезу.

Для получения экологически безопасной продукции питания населения, необходимо обеспечить соответствие производства определенным требованиям, включая использование экологически чистой сельскохозяйственной продукции, сырья и продовольствия. Экологически чистые продукты питания включают органическую продукцию, которая производится без использования химических удобрений и пестицидов, а также с учётом устойчивого земледелия.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования были проведены в период с 2018 по 2021 г. на клинически здоровых свиньях кемеровской (n=26, Новокузнецкий р-н, Кемеровская обл.), скороспелой мясной (n=18, Новосибирский р-н, Новосибирская обл.) породы ландрас (n=20, Тальменский р-н, Алтайский край) в возрасте 6 месяцев. Материалом для исследования являлись пробы щетины, копытного рога, мышц, печени, почек, селезенки и крови свиней (рисунок 1). Для сравнительного анализа также были отобраны пробы почек овец романовской (n=18) и крупного рогатого скота голштинской (n=20) породы, выращенных в Промышленновском р-не Кемеровской области.

Пробы органов, мышечной ткани, копытного рога и щетины у животных отбирали с использованием механического ножа непосредственно после убоя (в случае с копытным рогом использовали копытный нож), затем они помещались в автомобильный морозильный бокс, где хранились при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ , после производилась транспортировка биосубстрата в лабораторию для дальнейших исследований. Щетина свиней состригалась вдоль шейно-крестцового отдела позвоночника. Образцы мышечной ткани отбирались от длиннейшей мышцы (*longissimus dorsi*) спины — на уровне 8–12 позвонка. Пробы крови были взяты из поверхностной яремной вены до убоя после 10–12-часовой голодной диеты в вакуумные пробирки и транспортировались в специальном термоконтейнере при температуре  $4-8^{\circ}\text{C}$ . Кровь в пробирках с антикоагулянтом не замораживалась, т.к. при заморозке жидкость, содержащаяся в клетках крови расширяется и происходит механическая деструкция. Гематологические и биохимические исследования проводились не позднее 36 ч. с момента забора сыворотки крови на базе лаборатории кафедры ветеринарной генетики и биотехнологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ совместно с О.С. Короткевич и О.И. Себежко с применением унифицированных методов исследования крови.

Атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС) — метод количественного анализа химических элементов в твердых, жидких и газообразных средах, основанный на свойствах атомов макро- и микроэлементов поглощать свет с определенной длиной волны (резонансное поглощение).

Данным методом могут определяться около 60 химических элементов. Наивысшая чувствительность у приборов, специализирующихся на данном принципе работы достигается благодаря электротермической атомизации, которая, в отличие от пламенной атомизации позволяет анализируемой пробе оставаться в замкнутом пространстве кюветы, а не уноситься газовым потоком. При этом чувствительность определения концентрации анализата увеличивается.

При определении низких концентраций химических элементов, в том числе и на уровне следовых значений электротермическая атомизация не уступает методам атомно-эмиссионного, полярографического и химического анализа. Поэтому для определения содержания макро- и микроэлементов в органах и тканях этот метод является предпочтительным.

Атомно-эмиссионная спектрометрия (АЭС) с индуктивно-связанной аргонной плазмой является оптимальным методом для исследования проб волос, шерсти и щетины животных, ввиду наличия низких пределов обнаружения исследуемых тяжелых металлов, многоэлементности, высокой стабильности, низкого уровня шумов и малой величины фоновых сигналов. К дополнительным достоинствам можно также отнести возможность плавного регулирования условий атомизации и возбуждения в термостатируемой кювете анализатора.





Рисунок 1 – Схема исследований

Исследование биосубстрата проводилось на базе Аналитического центра коллективного пользования Института геологии и минералогии им. В.С. Соболева Сибирского отделения Российской Академии Наук (АЦКП ИГМ СО РАН). Элементный анализ щетины и копытного рога проводился методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой IRIS Advantage Thermo Jarrell Ash (США) согласно МУК 4.1.1482-03 «Методы контроля. Химические факторы. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления методом атомной эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой» [60]. Элементный анализ внутренних органов и тканей также проводился методом атомно-абсорбционной спектрометрии с пламенной и электротермической атомизацией на спектрометре SOLAAR M6 (США) согласно ГОСТ 26929-94 «Сырые и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов» [22].

Для анализа использовали навеску щетины и копытного рога массой 0,1 г. Для снятия механического загрязнения и обезжиривания пробы обрабатывали ацетоном в течение 10 мин, а затем три раза промывали деионизованной водой. Сушку производили при комнатной температуре в течение 15 мин.

После этого навеску помещали во фторопластовый цилиндр (PFA), приливали 1 мл концентрированной азотной кислоты, накрывали защитной лабораторной пленкой и помещали в термоблок, разогретый до 115 °С, выдерживали в течение 1 ч до полного растворения пробы. Растворенный образец количественно переносили в мерную полипропиленовую пробирку и доводили деионизованной водой до 10 мл. Впоследствии герметично закрывали защитной лабораторной пленкой, перемешивали и передавали на анализ.

Навеску пробы органов и скелетной мускулатуры, массой 10 г. гомогенизировали и помещали в чашу. Затем чашу с гомогенатом ставили в сушильный шкаф, разогретый до температуры 150 °С для удаления влаги. После

этого навеску еще раз взвешивали и отбирали 1 г. Вновь осторожно обугливали содержимое чаши в муфельной печи при температуре 250 °С. Последнюю стадию обугливания проб проводили в электропечи, постепенно (на 50 °С через каждые 30 мин) повышая температуру до 450 °С до получения серой золы. Спустя 10–15 мин чашу с золой вынимали из электропечи, охлаждали до комнатной температуры и растворяли содержимое в 1 мл азотной кислоты марки ОСЧ. Впоследствии выпаривали кислоту досуха в сушильном шкафу при температуре 140 °С. Получившийся остаток белого цвета переносили в мерную колбу, разбавляли 25 мл дистиллированной воды и затем проводили анализ.

Определение гематологических параметров крови проводили на анализаторе HTI PCE-90Vet (США), показателей биохимического статуса — на анализаторе Photometer 5010 производства Robert Riele GmbH & Co KG (Германия) с помощью стандартных методик, разработанных для определения биохимических показателей животных и человека с использованием реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Ольвекс Диагностикум».

Оценку содержания гемоглобина проводили гемихромным методом с применением набора реактивов «Гемоглобин-Ново (800)».

Общий белок определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов «Протеин-Ново (1000)» биуретовым методом. Концентрацию альбумина устанавливали с помощью набора реагентов «Альбумин-Ново (200)» методом с бромкрезоловым зеленым.

Уровень мочевины в сыворотке крови определяли при помощи набора реактивов «Мочевина-Ново (200)» ферментативным уреазно-салицилатным методом.

Концентрацию мочевой кислоты диагностировали с применением набора реактивов «Мочевая кислота-Ново, жидкая форма (200)» ферментативным колориметрическим методом.

Определение креатинина производилось с использованием набора реактивов «Креатинин-Д-Ольвекс (250)» методом Яффе с депротеинизацией по конечной точке.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке и плазме крови определяли динитрофенилгидразиновым методом Райтмана-Френкеля с применением наборов реактивов «Трансаминаза-АЛТ-Ново (400)» и «Трансаминаза-АСТ-Ново (400)».

Кинетическим субстрат-специфичным методом определяли щелочную фосфатазу (ЩФ) с использованием набора реактивов «Щелочная фосфатаза-Ново, жидкая форма (80)».

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета Microsoft Office Excel 2016 и языка программирования R версии 3.0.1 на базе Rstudio версии 2021.09.2+382 (2021, Rstudio, PBC). Были установлены показатели вариационной статистики:  $\bar{X}$  — средняя арифметическая,  $S_{\bar{X}}$  — ошибка средней, Me — медиана,  $\sigma$  — среднее квадратическое отклонение, Q1 и Q3 — первый и третий квартили, IQR — межквартильный размах, lim — минимальное и максимальное значение признака.

Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка (W), сопряженность признаков — с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) и рангового коэффициента корреляции Спирмена (s). Для оценки факториальной изменчивости применяли критерий Краскела-Уоллиса как альтернативу однофакторному дисперсионному анализу [308], для попарных сравнений после обработки данных критерием Краскела-Уоллиса — метод Данна. При оценке ненормально распределенных признаков был использован подход, разработанный для небольших ( $15 < n < 70$ ) выборок независимо от характера распределения [246].

Оценка сходства внутренних органов и мышечной ткани животных по содержанию тяжелых металлов проводилась с использованием метода дендрограммы

с манхэттэнскими дистанциями, при формировании кластеров в процессе построения дендрограмм — метод Уорда, чтобы минимизировать внутрикластерные дисперсии.

Межквартильный размах (IQR) вычисляли как разность между третьим и первым квартилями. Определяли интегрированный коэффициент аккумуляции тяжелых металлов ( $R_i$ ).

### **3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1 Содержание и изменчивость концентрации тяжелых металлов в органах, скелетной мускулатуре и щетине свиней**

##### **3.1.1 Уровень меди в органах, мышечной ткани и щетине свиней**

Медь является одним из важнейших компонентом ряда белков (церулоплазмин) и кофактором многих ферментов. Церулоплазмин обладает феррооксидазной активностью. Он окисляет двухвалентное железо до трехвалентного, участвует в транспорте меди, иммобилизации сывороточного железа и в регуляции адреналина и норадреналина [446]. Также данный микроэлемент составляет синергию с железом, участвует в окислительных реакциях и ряде других биологических процессов, часть из которых протекает при определенных состояниях организма, как явного, так и скрытого генеза. Например, снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы вызывает нарушения антиоксидантной защиты клеток, ввиду чего развивается окислительный стресс [173, 210].

Избыток этого тяжелого металла также приводит к окислительному стрессу и перекисному окислению липидов. Стоит отметить, что дефицит меди у свиней встречается довольно редко, но это при условии, что рацион питания сбалансирован по макро- и микроэлементному составу и дополнительных добавок на основе меди не применяется [251, 474].

В таблице 1 представлено содержание и изменчивость уровня меди в органах, скелетной мускулатуре и щетине свиней.

Установлено, для щетины и мышечной ткани характерно нормальное распределение признака с фактическим значением W-критерия 0,972 и 0,936 ( $p > 0,05$ ).

Концентрацию данного тяжелого металла в органах, мышечной ткани и щетине можно выразить в виде ранжированного ряда: щетина > печень > почки > мышцы > селезенка.

Принимая показатели уровня меди по медиане в селезенке за единицу, получаем числовое выражение данного ряда (здесь и далее): 71,0 : 14,8 : 6,9 : 1,5

: 1. Таким образом, максимальное содержание микроэлемента наблюдалось в щетине, минимальное — в селезенке.

Таблица 1 – Содержание и изменчивость уровня меди в органах, мышечной ткани и щетине свиней, мг/кг

Биосубстрат	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\sigma$	Me	IQR	Lim
Щетина	26	39,4±1,56	7,95	39	12,2	25–56
Мышцы	26	0,84±0,07	0,343	0,82	0,59	0,38–1,7
Печень	22	10,3±1,59	7,46	8,18	3,88	5,5–35
Почки	25	4,17±0,3	1,51	3,8	1,47	1,7–8,1
Селезенка	26	0,57±0,02	0,096	0,55	0,062	0,46–0,94

В мышцах и селезенке (таблица 1) уровень меди был примерно сопоставим. Концентрация тяжелого металла в щетине была намного выше, чем в органах и скелетной мускулатуре.

Установлены доверительные интервалы (ДИ) по содержанию меди в щетине и мышечной ткани (36,20–42,60; 0,70–0,98 соответственно).

По зарубежным нормам (R. Puls [389], здесь и далее) содержание меди в некоторых органах и тканях устанавливается следующим образом: для печени дефицит Cu наблюдается уже при 0,3–1,02 мг/кг, пограничный диапазон между дефицитом и нормой соответствует 4,0–7,0 мг/кг, норма — 5,0–25,0 мг/кг, высокий уровень — 15–200 мг/кг, токсичность — 150–15000 мг/кг; для почек дефицит микроэлемента наблюдается при 2,0–4,0 мг/кг, пограничный диапазон следующий — 4,0–7,0 мг/кг, норма — 7,0–10,0 мг/кг, высокий уровень — 12–25 мг/кг, токсичность — 30–1200 мг/кг; для щетины дефицит тяжелого металла имеет следующий диапазон — 3–7 мг/кг, норма — 8–15 мг/кг, остальные диапазоны не изучены или изучены слабо, поэтому по ним информации нет.

В печени, почках и мышцах наблюдается значительная индивидуальная изменчивость уровня меди. Минимальная изменчивость концентрации микроэлемента зафиксирована в селезенке. В целом, для данного элемента характерна высокая фенотипическая изменчивость в органах и тканях свиней.

Стоит обратить внимание на тот факт, что уровень меди регламентируется отечественными нормами только в скелетной мускулатуре. Концентрация меди

(таблица 1) находилась в пределах референсных значений (5 мг/кг), регламентирующих содержание данного микроэлемента в мясе, мясных субпродуктах и продуктах переработки всех видов убойных, промысловых и диких животных [97].

Уровень меди может значительно варьировать в органах, мышечной ткани и щетине свиней одной возрастной группы (6 мес.) (здесь и далее) и мест разведения (таблица 2 и 3) (здесь и далее).

Таблица 2 – Средняя концентрация меди в органах, мышцах и щетине у пород свиней в России, мг/кг

Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Ландрас	–	3,77	13,38	9,5	1,39	[56]
Крупная белая	–	–	16,2	–	–	[4]
СМ-1	8,72	1,08	17,5	8,81	2,61	[36]
Крупная белая	1,44	–	–	–	–	[28]
<b>Кемеровская</b>	<b>39,4</b>	<b>0,84</b>	<b>10,3</b>	<b>4,17</b>	<b>0,57</b>	<b>СИ*</b>

\* Здесь и далее: Собственные исследования

Согласно нормам R. Puls [389] (здесь и далее), установленным для свиней содержание меди (таблица 2) в щетине у крупной белой породы является дефицитом, а у кемеровской — выше нормы в 2,6 раза; концентрация микроэлемента в печени у всех пород находилась в пределах референсных значений; уровень химического элемента в почках у кемеровской породы находился в пограничном диапазоне между дефицитом и нормой.

Таблица 3 – Средний уровень меди в органах, скелетной мускулатуре и щетине у пород свиней в других странах, мг/кг

Страна	Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Испания	Помесная	–	8,26	9,87	4,34	–	[322]
Польша	Крупная белая	–	–	7,42	9,52	–	[427]
США	Помесная	–	1,93	44,12	0,6	0,17	[324]
<b>Россия</b>	<b>Кемеровская</b>	<b>39,4</b>	<b>0,84</b>	<b>10,3</b>	<b>4,17</b>	<b>0,57</b>	<b>СИ</b>



Концентрация меди (таблица 3) в печени помесных свиней (США) была выше нормы в 1,7 раза, при этом уровень микроэлемента в почках этих же свиней характеризовался дефицитом; содержание тяжелого металла в почках у помесной породы (Испания) находилось в пограничном диапазоне между дефицитом и нормой. При этом концентрация меди в почках кемеровской и помесной (Испания) породы была примерно на одном уровне, несмотря на разные географические и геохимические зоны, условия содержания, кормления и обращения с животными.

### **3.1.2 Содержание и изменчивость железа в органах, мышечной ткани и щетине свиней**

Железо наряду с медью является одним из наиболее важных химических элементов для поддержания гомеостаза организма. Оно играет важную роль не только в транспорте кислорода к тканям, но и в качестве кофактора ряда ферментов, участвующих в антиоксидантной защите клеток, энергетическом обмене и терморегуляции [142]. Митохондриальные ферменты, содержащие данный микроэлемент, играют важную роль в окислительном производстве клеточной энергии через аэробные обменные процессы. Эти процессы напрямую зависят от концентрации тяжелого металла, который включен в функциональные группы большинства ферментов цикла Кребса. В частности, он функционирует как переносчик электронов в цитохромах и как транспортер кислорода и углекислого газа в гемоглобине [109].

У человека и животных дефицит железа является наиболее известным явлением. Его недостаток наблюдается у большинства домашних и некоторых сельскохозяйственных животных. Более подвержены этому новорожденные свиньи и телята, а также животные с паразитарными инвазиями и иными, сходными по этиологии, инфекциями [343].

Fe быстро всасывается и легко усваивается в желудочно-кишечном тракте и затем распределяется по всему организму, депонируется преимущественно в

костном мозге, печени и селезенке. Когда микроэлемента не хватает, то на фоне дефицита и сопутствующих гомеостатических раздражителей может развиваться железодефицитная анемия. Данный химический элемент требуется для роста и развития животных, например, для кур-несушек и лактирующих коров в диапазоне от 50 до 100 мг/кг, в зависимости от возраста и вида [343].

В таблице 4 представлено содержание и изменчивость уровня железа в органах, скелетной мускулатуре и щетине свиней.

Установлено, концентрация железа в щетине, печени и мышечной ткани характеризовалась нормальным распределением с фактическим значением W-критерия 0,972, 0,926 и 0,946 ( $p > 0,05$ ).

Концентрация железа в органах, мышечной ткани и щетине свиней сильно варьирует и распределение можно представить в следующем порядке: печень > селезенка > щетина > почки > мышцы в соотношении 18,9 : 16,5 : 6,0 : 3,2 : 1.

Таблица 4 – Содержание и изменчивость уровня железа в органах, мышцах и щетине свиней, мг/кг

Биосубстрат	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\sigma$	Me	IQR	Lim
Щетина	26	72,7 $\pm$ 5,51	28,1	69,5	31	25–141
Мышцы	26	10,7 $\pm$ 0,7	3,57	11,5	6,08	4,8–17
Печень	22	216,6 $\pm$ 10,5	49,1	218	85	155,5–298
Почки	25	35,6 $\pm$ 1,9	9,45	37	10	20–64
Селезенка	26	232,7 $\pm$ 25,6	3,57	190	201,7	70–640

Концентрация химического элемента в паренхиматозных органах была выше, чем в щетине (за исключением почек) и мышечной ткани. ДИ уровня железа в щетине, печени и скелетной мускулатуре составили 61,40–84,10; 194,90–238,40; 9,23–12,11 соответственно.

По зарубежным нормам [389] содержание железа в некоторых органах и тканях устанавливается следующим образом: для печени дефицит Fe наблюдается уже при 30–50 мг/кг, норма — 100–200 мг/кг, токсичность — 400

мг/кг; для щетины, норма — 7–11 мг/кг, остальные диапазоны не изучены или изучены слабо, поэтому по ним информации нет.

Наибольшая индивидуальная изменчивость уровня железа зафиксирована в щетине, мышцах и селезенке, наименьшая — в печени и почках. Для концентрации железа также характерна высокая фенотипическая изменчивость.

Содержание железа в органах, мышечной ткани и щетине сильно варьирует (таблица 5 и 6).

Таблица 5 – Средняя концентрация железа в органах, мышцах и щетине у пород свиней в России, мг/кг

Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Ландрас	–	62,65	449,45	208,26	566,86	[56]
Крупная белая	–	–	390	–	–	[4]
СМ-1	25,72	84,12	626,47	221,11	595,59	[36]
Крупная белая	34,14	–	–	–	–	[28]
<b>Кемеровская</b>	<b>72,7</b>	<b>10,7</b>	<b>216,6</b>	<b>35,6</b>	<b>232,7</b>	<b>СИ</b>

Концентрация железа (таблица 5) в печени у кемеровской породы была выше нормы, у крупной белой породы приближалась к границе диапазона токсичности, в то время как у пород ландрас и скороспелой мясной укладывались в интервал токсичности; содержание железа в щетине всех пород было выше нормы: в 2,3 раза у скороспелой мясной, в 3,1 раза у крупной белой и в 6,6 раза у кемеровской. При этом концентрация тяжелого металла в селезенке у скороспелой мясной и породы ландрас была примерно сопоставима.

Таблица 6 – Средний уровень железа в органах, скелетной мускулатуре и щетине у пород свиней в других странах, мг/кг

Страна	Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Испания	Помесная	–	41,3	268	71,5	–	[322]
Китай	Помесная	–	–	24,09	7,36	1,06	[316]
Польша	Крупная белая	–	0,02	0,48	0,11	–	[427]
США	Помесная	–	18,62	273,5	7,58	33,07	[324]
<b>Россия</b>	<b>Кемеровская</b>	<b>72,7</b>	<b>10,7</b>	<b>216,6</b>	<b>35,6</b>	<b>232,7</b>	<b>СИ</b>

Концентрация железа (таблица 6) в печени помесной (Китай) и крупной белой породы свиней находилась в диапазоне дефицита, уровень микроэлемента у других пород выше референсных значений нормы — у помесной (Испания) в 1,34 раза, помесной (США) в 1,36 раза. При этом содержание тяжелого металла в почках помесных пород из Китая и США было примерно сопоставимо.

### **3.1.3 Аккумуляция и изменчивость уровня цинка в органах, мышечной ткани и щетине свиней**

Цинк является эссенциальным элементом, который играет важную роль в росте, пролиферации и дифференцировке клеток. Он функционирует как каталитический, регуляторный и структурный компонент для сотен Zn-зависимых ферментов и других белков [118, 383]. Обычными симптомами дефицита цинка являются низкий аппетит, плохой рост и диарея. Также данный дефицит может проявляться в виде поражения кожи (паракератоз), плохого поедания корма; медленном росте, поносе и атрофии вилочковой железы, которая играет важную роль для иммунологической компетентности [197].

Моноциты и макрофаги относятся к числу иммунных клеток, на которые в наибольшей степени влияет цинк, но механизмы его влияния на эти клетки все еще не полностью изучены [363]. Ионы цинка могут взаимодействовать с кишечной палочкой, подавляя ее способность дышать и, следовательно, снижая активность микроорганизма [121]. Кроме того, ионы цинка заставляют микроорганизм, ответственный за дизентерию свиней (*S. Hyodysenteriae*), производить меньше токсина. С другой стороны, слишком большое количество цинка в корме вызывает замедление роста и развития, заболевания опорно-двигательного аппарата, приводящих, в конечном итоге, к смерти животного [336].

В таблице 7 представлено содержание и изменчивость уровня цинка в органах, скелетной мускулатуре и щетине свиней.

Нормальное распределение признака установлено только для мышечной ткани (W-критерий 0,93;  $p > 0,05$ ).

Распределение цинка в органах, мышцах и щетине свиней выглядит следующим образом: щетина > печень > селезенка > почки > мышцы в соотношении 9,2 : 4,0 : 1,3 : 1,0 : 1. Таким образом, максимальная концентрация марганца была отмечена в щетине, минимальная — в мышечной ткани.

Таблица 7 – Содержание и изменчивость уровня цинка в органах, мышцах и щетине свиней, мг/кг

Биосубстрат	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\sigma$	Me	IQR	Lim
Щетина	26	166,3 $\pm$ 2,25	11,5	170	10	140–190
Мышцы	26	19 $\pm$ 0,84	4,29	18,5	8	13–26
Печень	22	78,8 $\pm$ 4,13	19,4	75	19,9	59–129
Почки	25	20,6 $\pm$ 1,06	5,28	19	6,33	13–38
Селезенка	26	26,2 $\pm$ 1,77	9	24	4,17	19–67

Уровень тяжелого металла (таблица 7) в щетине был значительно выше, чем в паренхиматозных органах и мышечной ткани. ДИ по концентрации цинка в скелетной мускулатуре — 17,23–20,70.

По зарубежным нормам [389] содержание цинка в некоторых органах и тканях нормируется следующим образом: для печени дефицит Zn наблюдается уже при 9,6–25,0 мг/кг, пограничный диапазон между дефицитом и нормой соответствует 25,0–35,0 мг/кг, норма — 40,0–90,0 мг/кг, высокий уровень — более 200 мг/кг, токсичность — 500–3100 мг/кг; для почек норма — 15–30 мг/кг, токсичность — 190–367 мг/кг; для щетины дефицит тяжелого металла имеет следующий диапазон — менее 140 мг/кг, норма — 150–230 мг/кг; норма содержания цинка в мышцах — 21–24 мг/кг, остальные диапазоны не изучены или изучены слабо, поэтому по ним информации нет.

Как видно из таблицы 7, концентрация микроэлемента в органах была выше в печени, по сравнению с почками и селезенкой. Наибольшая индивидуальная изменчивость тяжелого металла зафиксирована в селезенке,

наименьшая — в щетине. Следует отметить, что высокие уровни оксида цинка в рационе свиней нарушают метаболизм микроэлемента в организме с последующей его аккумуляцией в тонком кишечнике, печени и поджелудочной железе [143, 330, 331, 384] и приводя к усиленному депонированию меди в почках [470].

Также накопление цинка сопровождается повышенным содержанием металлотионеинов, которые необходимы для регуляции внутриклеточного гомеостаза тяжелых металлов и их детоксикации [430, 433]. При этом наличие микроэлемента в рационе увеличивает экспрессию металлотионеинов определенным образом, что негативно сказывается на реализации изоформ этих белков и сродстве к связыванию ими тяжелых металлов [131, 430].

Таким образом, высокое содержание цинка в рационе с последующим его накоплением в различных органах и индуцированием металлотионеинов влияет на другие микроэлементы, в частности, на медь [192].

Некоторая вариабельность концентрации микроэлемента наблюдалась при сравнении полученных нами результатов с источниками литературы (таблица 8 и 9).

Таблица 8 – Средняя концентрация цинка в органах, мышцах и щетине у пород свиней в России, мг/кг

Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Крупная белая	–	–	92,8	–	–	[4]
СМ-1	138,7	76	112,57	83,54	80,51	[36]
Крупная белая	9,28	–	–	–	–	[28]
<b>Кемеровская</b>	<b>166,3</b>	<b>19</b>	<b>78,8</b>	<b>20,6</b>	<b>26,2</b>	<b>СИ</b>

Содержание цинка (таблица 8) в печени у крупной белой и скороспелой мясной породы находилась в пограничном диапазоне между нормой и высоким уровнем; содержание микроэлемента в почках у скороспелой мясной породы превышало верхнюю границу референсных значений; уровень цинка в щетине скороспелой мясной и крупной белой породы характеризовался дефицитом.

Таблица 9 – Средний уровень цинка в органах, мышцах и щетине у пород свиней в других странах, мг/кг

Страна	Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Испания	Помесная	–	57,8	62,9	27,1	–	[322]
Польша	Крупная белая	–	16,13	64,09	24,62	–	[427]
США	Помесная	–	49,82	65,2	2,9	4,46	[324]
<b>Россия</b>	<b>Кемеровская</b>	<b>166,3</b>	<b>19</b>	<b>78,8</b>	<b>20,6</b>	<b>26,2</b>	<b>СИ</b>

Концентрация тяжелого металла (таблица 9) в печени и щетине у всех представленных пород укладывалась в границы нормы; уровень микроэлемента в почках помесной (США) породы был ниже референсных значений. При этом содержание цинка в печени помесных пород из Испании и США, а также крупной белой породы из Польши было примерно на одном уровне. Аналогичные результаты наблюдаются при сравнении уровня тяжелого металла в почках у помесной породы из Испании, крупной белой породы из Польши и кемеровской породы из России.

### 3.1.4 Концентрация и изменчивость марганца в органах, мышечной ткани и щетине свиней

Марганец является одним из самых распространенных химических элементов на нашей планете. В почву и воду металл может попадать с отходами промышленности [289]. Продукты питания — это основной источник поступления микроэлемента в организм, ингаляционный путь при этом менее значим, но также опасен. При пероральном поступлении в организм данный химический элемент является одним из наименее токсичных для животных, что связано с низкой степенью всасывания в кишечнике и быстрым его выведением с желчью [393, 423].

Марганец в живых объектах может иметь различные степени окисления, но чаще всего находится в виде двухвалентного катиона. Это микроэлемент, который присутствует во всех органах и тканях, необходим для роста и здоровья

животных, является незаменимым для различных видов [421]. Ткани и органы, богатые митохондриями, имеют относительно высокие уровни марганца, что обусловлено важными биохимическими процессами, которые они регулируют. К таким тканям и органам относятся печень, почки, поджелудочную железу, головной мозг и костную ткань [402]. Данный химический элемент также играет роль в белковом, жировом и углеводном обмене, являясь компонентом или активатором ряда ферментов, таких как, аргиназы, пируваткарбоксилазы, гидролазы и др., а также всасывании кальция и регуляции глюкозы в крови [171, 243, 247, 262, 422, 477]. Аргиназа является частью цикла мочевины, в то время как пируваткарбоксилаза задействована в цитратном цикле и глюконеогенезе [372]. Установлена роль марганца и в формировании костной ткани, поскольку он является кофактором галактозилтрансферазы, требующейся для синтеза сульфата хондроитина [352]. При этом он является компонентом антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД), который препятствует развитию окислительного стресса, блокируя свободные радикалы [254].

В таблице 10 представлено содержание и изменчивость уровня марганца в органах, скелетной мускулатуре и щетине свиней.

Установлено, концентрация тяжелого металла во всех биосубстратах характеризовалась ненормальным распределением.

Распределение марганца в органах, мышцах и щетине свиней выглядит следующим образом: щетина > печень > почки > селезенка > мышцы в соотношении 158,3 : 29,3 : 11,7 : 1,6 : 1. Таким образом, максимальная концентрация марганца была отмечена в щетине, минимальная — в мышечной ткани.



Таблица 10 – Содержание и изменчивость уровня марганца в органах, мышцах и щетине свиней, мг/кг

Биосубстрат	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\sigma$	Me	IQR	Lim
Щетина	26	20,2±1,4	6,98	19	8,08	10–41
Мышцы	26	0,12±0,01	0,06	0,12	25,8	0,05–0,26
Печень	22	3,6±0,15	0,718	3,52	0,658	2,5–5,9
Почки	25	1,38±0,05	0,233	1,4	0,2	0,72–1,9
Селезенка	26	0,21±0,01	0,06	0,19	0,052	0,15–0,4

Концентрация марганца (таблица 10) в щетине была в выше, чем в паренхиматозных органах и мышцах. Наибольшая индивидуальная изменчивость микроэлемента была зафиксирована в мышечной ткани, минимальная — в почках.

По зарубежным нормам [389] содержание марганца в некоторых органах и тканях устанавливается следующим образом: для печени дефицит Mn наблюдается уже при 0,53–0,97 мг/кг, пограничный диапазон между дефицитом и нормой соответствует 2,80–3,10 мг/кг, норма — 2,30–4,00 мг/кг, высокий уровень — 4,00–5,00 мг/кг; для почек дефицит микроэлемента наблюдается при 0,35–0,45 мг/кг, пограничный диапазон следующий — 0,75–1,13 мг/кг, норма — 1,30–2,00 мг/кг, высокий уровень — 2,00–3,00 мг/кг; для щетины норма тяжелого металла имеет следующий диапазон — 0,7–1,6 мг/кг, остальные диапазоны не изучены или изучены слабо, поэтому по ним информации нет.

Исследования на свиньях показали, что добавка химического элемента в рацион улучшала скорость роста и усвояемость корма [290]. При этом дефицит марганца приводит к расстройствам половой системы, атаксии, аномальному росту скелета и нарушениям чувства равновесия у поросят [325]. У крыс дефицит тяжелого металла приводит к серьезному повреждению митохондриальных, клеточных мембран и ДНК в результате сниженной детоксикации окисляющих агентов [201].

Некоторая изменчивость уровня микроэлемента наблюдалась при сравнении полученных нами результатов с источниками литературы (таблица 11 и 12).

Таблица 11 – Средняя концентрация марганца в органах, мышцах и щетине у пород свиней в России, мг/кг

Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Крупная белая	–	–	4,49	–	–	[4]
СМ-1	1,5	1,53	8,65	6,35	2,14	[36]
Крупная белая	1,34	–	–	–	–	[28]
<b>Кемеровская</b>	<b>20,2</b>	<b>0,12</b>	<b>3,6</b>	<b>1,38</b>	<b>0,21</b>	<b>СИ</b>

Содержание марганца (таблица 11) в печени крупной белой и скороспелой мясной породы было выше референсных значений; концентрация микроэлемента в почках скороспелой мясной породы была в 3,17 раза выше нормы; уровень тяжелого металла в щетине кемеровской породы было в 12,62 раза выше референсных значений.

При этом содержание марганца в щетине скороспелой мясной и крупной белой породы было примерно сопоставимо.

Таблица 12 – Средний уровень марганца в органах, мышцах и щетине у пород свиней в других странах, мг/кг

Страна	Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Испания	Помесная	–	1,07	3,42	1,68	–	[322]
Польша	Крупная белая	–	–	3,37	2,25	–	[427]
США	Помесная	–	0,27	6,92	0,28	0,04	[324]
<b>Россия</b>	<b>Кемеровская</b>	<b>20,2</b>	<b>0,12</b>	<b>3,6</b>	<b>1,38</b>	<b>0,21</b>	<b>СИ</b>

Концентрация микроэлемента (таблица 12) в печени помесной (США) породы было в 1,7 раза выше нормы; уровень тяжелого металла в почках помесной (США) породы был в 4,6 раза ниже референсных значений, в то время как содержание марганца у крупной белой породы немного превышало верхнюю границу нормы. При этом концентрация микроэлемента в печени помесной

(Испания), крупной белой (Польша) и кемеровской (Россия) породы было примерно сопоставимо. Аналогичная ситуация наблюдается и с уровнем тяжелого металла в почках у помесной (Испания) и кемеровской (Россия) породы.

### **3.1.5 Накопление и изменчивость кадмия в органах и щетине свиней**

Токсичность кадмия определяется его концентрацией в воде, пище, вдыхаемом воздухе, что попадает в организм, аккумулируется и депонируется почти во всех органах и тканях (преимущественно в печени и почках) [315, 408]. При этом страдают, в первую очередь, ферментативные системы клеток. Данный микроэлемент обладает высокой канцерогенной активностью и имеет очень сильное сродство к биологически структурам, в частности, содержащим SH-группы, т.е. белкам, ферментам и нуклеиновым кислотам [454]. Некоторые физиологические состояния, например, ускоренный рост, половое созревание или беременность увеличивают поступление и токсичность этого микроэлемента за счет повышенной абсорбции железа [411, 455].

В таблице 13 представлено содержание и изменчивость уровня кадмия в органах и щетине свиней.

Установлено, уровень кадмия в щетине и почках характеризовался нормальным распределением с фактическим значением W-критерия 0,939 и 0,923 ( $p > 0,05$ ).

Распределение кадмия в органах и щетине свиней выглядит следующим образом: почки > селезенка > щетина в соотношении 15,5 : 1,55 : 1. Таким образом, максимальная концентрация кадмия была отмечена в почках, минимальная — в щетине.

Таблица 13 – Содержание и изменчивость уровня кадмия в органах и щетине свиней, мг/кг

Биосубстрат	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\sigma$	Me	IQR	Lim	ПДК*
Щетина	26	0,01±0,001	0,003	0,009	0,005	0,006-0,016	—
Почки	25	0,15±0,008	0,041	0,14	0,043	0,1-0,26	1,0
Селезенка	26	0,01±0,001	0,007	0,014	0,005	0,004-0,042	0,3

\*[97]

Наибольшая индивидуальная изменчивость микроэлемента была зафиксирована в селезенке, минимальная — в почках. При сравнении полученных результатов с установленными нормами не было обнаружено никаких превышений по уровню кадмия в субпродуктах. Концентрация микроэлемента в почках и селезенке была в 6,7 и 30 раз ниже верхней границы предельно допустимых значений. Установленных норм по концентрации кадмия в щетине свиней не существует. ДИ уровня кадмия в щетине и почках 0,009–0,011; 0,130–0,170 соответственно.

По зарубежным нормам [389] содержание кадмия в некоторых органах и тканях устанавливается следующим образом: для печени норма Cd наблюдается при 0,04–0,50 мг/кг, высокий уровень — 3,0–30 мг/кг, токсичность — 13 мг/кг; для почек норма микроэлемента наблюдается при 0,15–0,99 мг/кг, высокий уровень — 2,0–50 мг/кг, токсичность — более 270 мг/кг, остальные диапазоны не изучены или изучены слабо, поэтому по ним информации нет [389].

Дефицит некоторых макро- и микроэлементов, таких как цинк, железо, медь и кальций увеличивает его уровень и тканевую цитотоксичность в тканях птиц [198, 199]. Корма с низким содержанием кальция также приводят к более быстрому поглощению и депонированию тяжелого металла в тканях [150]. Кроме того, помимо явного антагонизма по отношению к кальцию, кадмий проявляет схожую активность и к цинку, увеличивая его дефицит в организме [149, 152].

Аналогичная эссенциальным элементам изменчивость характерна и для данного микроэлемента (таблица 14).

Таблица 14 – Средняя концентрация кадмия в органах, мышцах и щетине у пород свиней в России и других странах, мг/кг

Страна	Порода	Щетина	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	Источник
Испания	Помесная	–	6,57	35	149	–	[322]
Россия	СМ-1	0,04	0,19	0,18	0,37	0,22	[36]
Чехия	Помесная	–	–	0,02	0,12	–	[434]
Швеция	Ландрас	–	–	–	0,11	–	[221]
<b>Россия</b>	<b>Кемеровская</b>	<b>0,01</b>	–	–	<b>0,15</b>	<b>0,01</b>	<b>СИ</b>

Содержание кадмия в печени помесной (Чехия) породы было в 2 раза ниже референсных значений, в то время как уровень микроэлемента у помесной (Испания) и скороспелой мясной породы был выше нормы; концентрация тяжелого металла в почках помесной (Чехия) и породы ландрас была ниже референсных значений, в то время как содержание кадмия у помесной (Испания) породы находилось в пограничном диапазоне между высоким и токсичным уровнем. При этом уровень микроэлемента в щетине скороспелой мясной и кемеровской породы находился примерно на одном уровне. Аналогичные результаты наблюдаются при сравнении концентрации тяжелого металла у помесной (Чехия), кемеровской (Россия) и породы ландрас (Швеция).

### 3.1.6. Аккумуляция тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине свиней

Сводные данные по содержанию тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине свиней представляют особый интерес (таблица 7). Распределение элементов в органах, мышечной ткани и щетине в большинстве случаев происходило в следующей последовательности: Fe > Zn > Cu > Mn > Cd, за исключением мышечной ткани и щетины, где уровень цинка превышал

содержание железа. Полученные нами данные о превышении цинка над уровнем железа в щетине и мышцах согласуются с аналогичными по другим породам [36].

Опыты на экспериментальных животных показали, что дефицит цинка приводит к развитию железодефицитной анемии и накоплению железа в тканях. Например, исследования на крысах, получавших диету с низким содержанием цинка, выявили тенденцию к снижению параметров, характеризующих статус железа [246, 425]. Точно так же диетическое ограничение цинка у крыс приводило к накоплению железа во многих тканях, и это устраняется добавлением цинка [387]. Аналогичным образом, добавки цинка индуцируют экспрессию FPN1 в жабрах рыбок Данио [475]. Другие исследования на крысах показали, что дефицит цинка в кормовом субстрате приводит к повышению концентрации меди, железа и марганца в волосе [405].

В таблице 15 представлены обобщенные результаты по концентрации микроэлементов в органах, скелетной мускулатуре и щетине свиней.

Таблица 15 – Содержание (Me) тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине свиней, мг/кг

Биосубстрат	Cu	Fe	Zn	Mn	Cd
Щетина	39,00	69,5	170,0	19,00	0,009
Мышцы	0,82	11,5	18,5	0,12	–
Печень	8,18	218,0	75,0	3,52	–
Почки	3,80	37,0	19,0	1,40	0,140
Селезенка	0,55	190,0	24,0	0,19	0,014

Медь больше всего аккумулировалась в щетине. Концентрация данного металла там от 3,8 до 69,1 раза выше, чем в паренхиматозных органах и мышечной ткани. Содержание микроэлемента в мышцах и селезенке было примерно на одном уровне [314]. При этом селезенка менее других органов насыщена медью.

В органах, мышечной ткани и щетине кемеровских свиней наибольшая концентрация железа отмечается в селезенке. Его уровень в мышцах был

минимальным — в 21,7 раза меньше, чем в селезенке. Концентрация железа в печени была в 6 раз выше, чем в почках.

Содержание цинка в щетине было максимальным при сравнении с уровнем микроэлемента в скелетной мускулатуре и паренхиматозных органах. При этом содержание химического элемента в печени по отношению к другим паренхиматозным органам было в 3 раза выше.

Концентрация марганца в щетине оказалась максимальной по сравнению с мышечной тканью и паренхиматозными органами. Минимальный уровень микроэлемента был отмечен в мышцах — в 30 раз ниже, чем в печени и в 168,3 раза, чем в щетине.

Почки являются основным депо для аккумуляции кадмия [36, 160, 221, 380, 390, 392, 403, 469]. Некоторые исследования показывают, что Cd может значительно повышать содержание малонового диальдегида (МДА) в печени крыс и подавлять уровни экспрессии супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПх), глутатиона и нарушать нормальное строение печени, разрушая гепатоциты паренхимы органа [216].

В таблице 16 представлены ранги органов, мышечной ткани и интегрированные коэффициенты аккумуляции. Максимальное накопление тяжелых металлов отмечается в почках и селезенке. Меньше всего микроэлементы накапливаются в мышцах.

Таблица 16 – Ранги органов и мышечной ткани по аккумуляции тяжелых металлов

Органы, ткани	Cu	Fe	Zn	Mn	R <sub>im</sub>
Мышцы	3	4	4	4	0,06
Печень	1	2	1	1	0,31
Почки	2	3	3	2	0,37
Селезенка	4	1	2	3	0,37

*Примечание.* R<sub>im</sub> — интегрированный коэффициент аккумуляции микроэлементов.

Ранжированный ряд по степени аккумуляции химических элементов в организме свиней можно представить в следующем виде: селезенка=почки > печень > мышцы.

Установлено, концентрация тяжелых металлов значительно отличается в зависимости от вида паренхиматозного органа, о чем свидетельствуют высокие значения критерия Краскела-Уоллиса ( $H=32,5-57,8$ ) (таблица 17).

Таблица 17 – Отличия между паренхиматозными органами по концентрации тяжелых металлов

Элемент	n	H	P
Медь	73	54,2	< 0,05
Железо	73	57,8	< 0,05
Цинк	73	48,7	< 0,05
Марганец	51	32,5	< 0,05

Факториальная изменчивость уровня цинка и марганца была ниже, чем меди и железа. При этом медь и железо в паренхиматозных органах распределены относительно равномерно.

Тест Данна показал, что существуют достоверно значимые отличия по содержанию железа в паренхиматозных органах между парами: «почки–печень» (3,8), «почки–селезенка» (-3,8), «печень–селезенка» (-7,6,  $p<0,05$ ); меди: «почки–печень» (-3,3), «почки–селезенка» (4,05), «печень–селезенка» (7,3,  $p<0,05$ ); цинку: «почки–печень» (-6,8), «почки–селезенка» (-2,3), «печень–селезенка» (4,5,  $p<0,05$ ).



Для оценки фенотипического сходства по изучаемым микроэлементам установлены манхэттенские дистанции (рисунок 2). Они позволяют произвести оценку органов и мышц по степени их сходства в аккумуляции тяжелых металлов. Наибольшее сходство по концентрации изученных элементов наблюдается между скелетной мускулатурой и селезенкой.

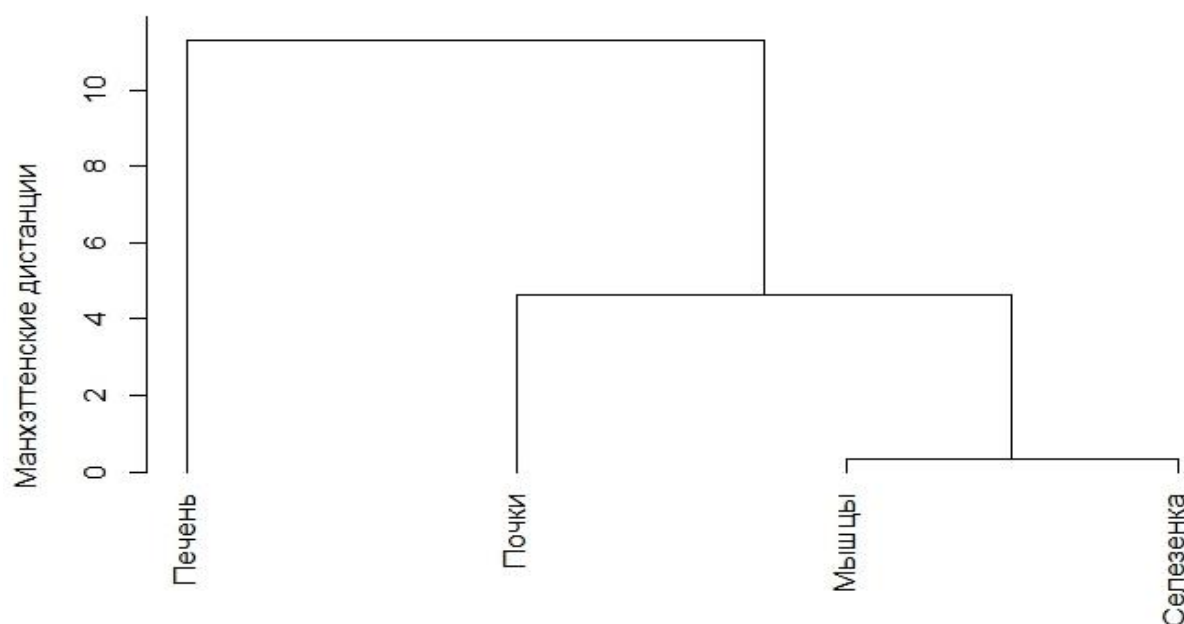


Рисунок 2 – Дендрограмма распределения концентрации тяжелых металлов в органах и мышечной ткани свиней (метод кластеризации Уорда)

На дендрограмме выделены три основных кластера, из которых в первый кластер входит только печень. Данный орган в большей степени отличается от других паренхиматозных органов и мышечной ткани по содержанию тяжелых металлов. Второй кластер также обособлен и состоит только из почек. В третий кластер входят два подкластера, представленных мышечной тканью и селезенкой.

Материалы, изложенные в разделе 3.1, получены нами лично и совместно с коллегами и научными руководителем и опубликованы [62, 63, 62, 65, 66, 65, 358].

### **3.2 Межпородные и межвидовые различия в аккумуляции тяжелых металлов в органах и волосе животных**

Изучение межпородных различий по содержанию микроэлементов в органах и щетине свиней в условиях Западной Сибири является важной задачей нашего исследования.

Выявлены межпородные различия по содержанию железа и марганца в щетине и почках. Уровень железа в щетине и почках у кемеровской породы можно представить в виде ранжированного ряда: щетина > почки в соотношении 1,8 : 1, скороспелой мясной — почки > щетина в соотношении 7,8 : 1, ландрас — щетина > почки в соотношении 2:1.

Депонирование марганца в щетине и почках у кемеровской, скороспелой мясной и породы ландрас также можно представить в виде ранжированного ряда: кемеровская — щетина > почки в соотношении 13,6 : 1; скороспелая мясная — почки > щетина в соотношении 4,1 : 1; ландрас — щетина > почки в соотношении 17,3 : 1.

Показано, что накопление железа и марганца у породы кемеровская и ландрас имеет одинаковую тенденцию.

Согласно критерию Краскела-Уоллиса ( $H=40,83$ ;  $p<0,05$ ), на депонирование марганца в почках оказывает влияние фактор породы. Это подтверждается и тестом Данна, согласно результатам которого, существуют достоверно значимые отличия между парами: «кемеровская–скороспелая мясная» ( $-6,3$ ,  $p<0,05$ ) и «ландрас–скороспелая мясная» ( $-4,33$ ,  $p<0,05$ ). Генофонд породы влияет также и на накопление марганца в щетине ( $H=37,4$ ;  $p<0,05$ ), что подтверждается тестом Данна, результаты которого отображают достоверно значимые отличия между парами: «кемеровская–скороспелая мясная» ( $5,22$ ,  $p<0,05$ ) и «ландрас–скороспелая мясная» ( $5,61$ ,  $p<0,05$ ). Аналогичное влияние породного фактора было отмечено на аккумуляцию железа в почках ( $H=41,95$ ;  $p<0,05$ ), что подтверждается тестом Данна, по результатам которого, между парами «кемеровская–ландрас», «кемеровская–

скороспелая мясная» и «ландрас–скороспелая мясная» были установлены достоверные различия ( $-2,04$ ,  $-6,43$  и  $-4,15$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Было установлено также влияние породы на депонирование железа в щетине ( $N=18,53$ ;  $p < 0,05$ ), что тоже подтверждается критерием Данна, согласно результатам которого, между парами «кемеровская–скороспелая мясная» и «ландрас–скороспелая мясная» существуют достоверно значимые отличия ( $3,95$  и  $3,64$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

В других исследованиях установлены влияние генофонда линий и семейств на содержание тяжелых металлов [37].

Для оценки фенотипического сходства по изучаемым микроэлементам также были установлены фенотипические дистанции (рисунок 3).

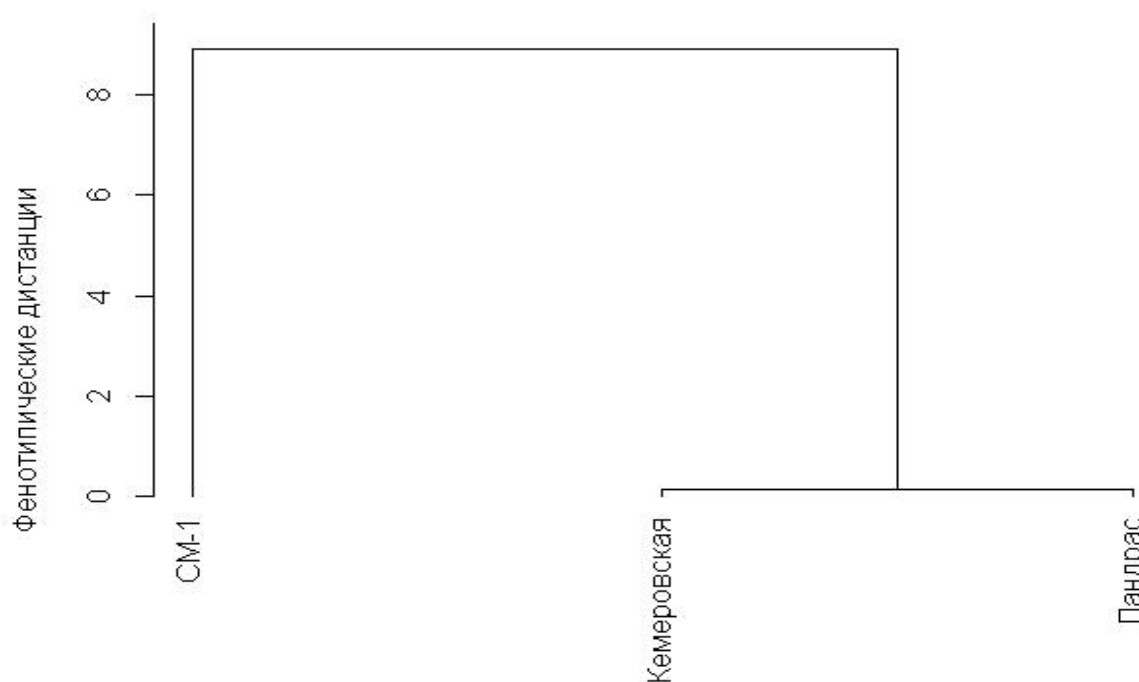


Рисунок 3 – Дендрограмма распределения концентрации железа и марганца в щетине и почках свиней (метод кластеризации Уорда)

Наибольшее сходство по концентрации изученных элементов наблюдается между породами — кемеровская и ландрас.

В таблице 18 представлены данные по уровню марганца в почках животных разных видов.

Таблица 18 – Содержание марганца в почках разных видов животных, мг/кг

Виды животных	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\sigma$	Me	Q1	Q3	IQR	Lim
Крупный рогатый скот	1,600 $\pm$ 0,170	0,900	1,08	0,960	2,620	1,660	0,660–3,540
Свиньи	1,380 $\pm$ 0,050	0,233	1,40	1,300	1,500	0,200	0,720–1,900
Овцы	0,030 $\pm$ 0,001	0,004	0,03	0,029	0,031	0,002	0,020–0,036

Содержание микроэлемента в почках животных можно представить в виде ранжированного ряда: свиньи > крупный рогатый скот > овцы в соотношении 46,7 : 36,0 : 1. При этом концентрация тяжелого металла в почках разных видов животных характеризовалась ненормальным распределением.

Что касается применения критерия Краскела-Уоллиса, то по его результатам наблюдается влияние вида на аккумуляцию марганца в паренхиматозном органе ( $H=26,52$ ;  $p<0,05$ ). Этот факт подтверждается и тестом Данна, согласно результатам которого, существуют достоверно значимые отличия между парами: «крупный рогатый скот–овцы» (4,23,  $p<0,05$ ) и «овцы–свиньи» (–5,09,  $p<0,05$ ).

Для оценки фенотипического сходства по изучаемому микроэлементу также были установлены фенотипические дистанции (рисунок 4).

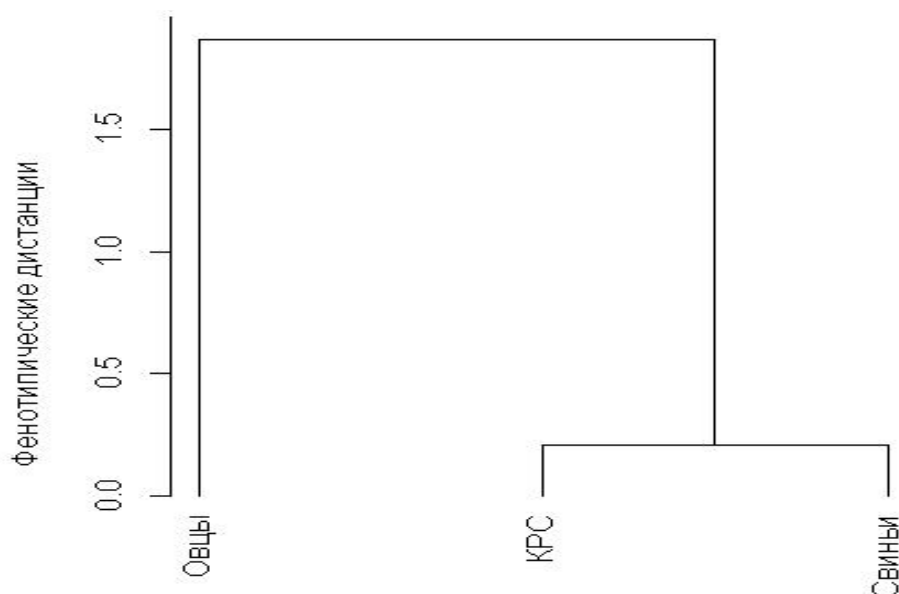


Рисунок 4 – Дендрограмма распределения уровня марганца в почках животных (метод кластеризации Уорда)

Наибольшее сходство по концентрации изученного тяжелого металла наблюдается между крупным рогатым скотом и свиньями.

Межпородные и межвидовые различия влияния генофонда линий и семейств [72] генотипов производителей и др. свидетельствуют о роли наследственности в устойчивости или восприимчивости к накоплению тяжелых металлов в органах и тканях животных [36]. Поэтому в зонах антропогенного воздействия возможно включение в селекционные программы показателя устойчивости или восприимчивости к накоплению тяжелых металлов.

Таким образом, полученные результаты отражают сложные процессы депонирования тяжелых металлов в паренхиматозных органах у животных разных видов.

Материалы, изложенные в разделе 3.2, получены нами лично и совместно с коллегами и научными руководителем и опубликованы [67].

### **3.3 Гематологический и биохимический статус свиней кемеровской породы**

На современном этапе развития животноводства создано большое количество различных пород животных разных видов, однако уникальность их генофонда и фенофонда еще предстоит оценить в полной мере [33, 45].

Для того чтобы увеличить производство экологически безопасной и чистой продукции животноводства, требуется качественное улучшение племенной работы [113] с учетом актуальных биологических научных достижений. В частности, гематологические, биохимические и микроэлементные интерьерные показатели сыворотки крови представляют большой практический интерес для оценки животных [124, 277] и ускорения темпов селекции [12, 53, 75]. Они зависят от биотических и абиотических факторов, к которым можно отнести: сезонность среды, условия, тип и уровень кормления и содержания, продуктивность, половозрастную компоненту, породную принадлежность и др. [441].

Основным интерьерным показателем, характеризующим здоровье, продуктивность и метаболизм животного является кровь [130, 155, 187, 359].

Исследования гематологических и биохимических параметров сыворотки крови свиней проведены совместно с О.И. Себежко и О.С. Короткевич. Содержание лейкоцитов и гемоглобина в сыворотке крови свиней соответствовало нормальному распределению с фактическим значением критерия Шапиро-Уилка  $W=0,93-0,94$ .

Количество эритроцитов было на 3% выше нормы ( $6,0-7,5 \cdot 10^{12}/л$ , Аксенова В.М., 2019), в то время как уровень лейкоцитов ( $\bar{X} = 15,7 \cdot 10^9/л$ ) приближался к верхней границе референсных значений ( $8-16 \cdot 10^9/л$ , Аксенова В.М., 2019). По-видимому, имеют место быть компенсаторные явления, поскольку нами не было отмечено никаких качественных и количественных изменений в печени и селезенке. При этом концентрация гемоглобина была на 25,2% выше стандартного интервала ( $90-110 г/л$ , Аксенова В.М., 2019). Это можно объяснить воздействием таких факторов, как генетика и география. В множестве работ показано, генетическая компонента оказывает влияние на гематологический профиль свиней, в частности, на содержание лейкоцитов [124, 163, 441], эритроцитов и гемоглобина в кровяном русле [124, 276]. Некоторые исследователи полагают, что повышенный уровень лейкоцитов в сыворотке крови свиней может быть связан с высоким содержанием нейтрофилов в конкретной популяции [222]. В научной литературе также имеются данные о том, что стресс является еще одним фактором, способным вызывать нейтрофилию и лимфопению у свиней при заборе крови наряду с вирусной инфекцией [145, 213, 310, 361]. Опыты на миниатюрных свиньях показали, что повышенные концентрации лейкоцитов и кортизола снижались с возрастом [313]. Еще одно исследование показывает, что высокие значения гемоглобина могут характеризовать половую зрелость свиноматок и их готовность к опоросу [140].

Содержание альбуминовой фракции белка и мочевины находилось в пределах установленных физиологических норм (19–39 г/л и 3,6–10,7 ммоль/л, Fielder S., 2015). Показатели общего белка, альбуминов, глобулинов и мочевины соответствовали нормальному распределению признаков с фактическим значением критерия Шапиро-Уилка  $W=0,94–0,97$ .

Концентрация общего белка на 1,8% ниже установленного стандартного интервала (79–89 г/л, Fielder S., 2015), в то время как уровень глобулинов был на 19,9% ниже минимально допустимой границы референсных значений (53–64 г/л, Fielder S., 2015). В случае с креатинином его содержание ( $\bar{X} = 58,7$  мкмоль/л) также не укладывалось в интервал средних популяционных значений (141–239 мкмоль/л, Fielder S., 2015).

Биохимические параметры могут быть полезны для оценки роста свиней, поскольку любые отклонения в данных показателях могут указывать на определенные изменения гомеостаза.

Активность ферментов переаминирования аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови считается хорошим маркером повреждения мягких тканей, включая изменения проницаемости мембран и последующее высвобождение ферментов во внеклеточную жидкость.

Концентрация сывороточных ферментов АЛТ и АСТ была существенно ниже ( $\bar{X} = 10,3$  и  $9,12$  ед/л соответственно) стандартных интервалов (31–58 и 32–84 ед/л, Fielder S., 2015). Показатели АСТ соответствовали нормальному распределению с фактическим значением критерия Шапиро-Уилка  $W=0,94$ .

Содержание щелочной фосфатазы находилось в пределах референсных значений (118–395 ед/л, Fielder S., 2015). Данный фермент, как и другие фосфатазы требуется для гидролиза эфиров фосфорной кислоты, но в отличие от них она представляет собой металлопротеин. Имеются данные о том, что концентрация фермента в сыворотке крови свиней снижается с возрастом [176]. При этом некоторые исследователи отмечают, что, напротив, повышенный

уровень щелочной фосфатазы указывает на увеличенную остеобластную активность у растущих свиней [451].

Материалы, изложенные в разделе 3.3, получены нами лично и совместно с коллегами и научными руководителем и опубликованы [68, 99, 101].

### **3.4 Корреляции между содержанием тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине свиней кемеровской породы**

#### **3.4.1 Ассоциации тяжелых металлов в пределах каждого органа, мышечной ткани и щетины**

Внутри органов, мышечной ткани и щетины выявлены корреляции между содержанием тяжелых металлов различной силы и направленности (таблица 19).

Связь между уровнем меди и железа отмечается в щетине и мышцах. Во всех случаях она была положительной, при этом в мышечной ткани наиболее сильная ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$  и  $r=0,77$ ;  $p<0,001$  соответственно). Это связано с тем, что медь является синергистом железа, поскольку оба элемента необходимы для правильного эритропоэза. Более того, баланс меди в организме тесно связан с абсорбцией железа, поскольку железо и медь обладают схожими физико-химическими и токсикологическими свойствами [233]. При этом дефицит меди ингибирует всасывание железа из кишечника, поскольку Cu-зависимая кишечная ферроксидаза (гефестин) необходима для абсорбции Fe [280, 397, 453]. Исследования других ученых показали, что дефицит Cu снижает поглощение Fe у свиней [225, 311] и крыс [167], еще один эксперимент показал [165], что потомство крыс с дефицитом меди имело более низкое усвоение железа, по сравнению с клинически здоровыми собратьями. Признаки железодефицитной анемии появляются в течение двух недель после первого кормления крысят отъемышей рационом с дефицитом Cu. Другие данные показывают [439], что поглощение Fe фактически усиливается у самок крыс с дефицитом Cu [398]. Механизмы, с помощью которых Cu влияет на всасывание Fe, полностью не изучены, но некоторые данные свидетельствуют о том, что Cu-зависимая



кишечная феррооксидаза (гефестин), участвует в переносе железа из энтероцитов в кровь [162, 179, 202, 453]. Тем не менее, Cu-дефицитная анемия не полностью зависит от всасывания Fe в кишечнике, поскольку другие исследования показали, что внутримышечное введение препаратов железа свиньям с дефицитом меди не полностью излечивает анемию [312].

Таблица 19 – Ассоциации между уровнем тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине кемеровских свиней

Коррелирующие признаки	Число пар	$r \pm S_r$	P
Щетина			
Cu – Fe	26	$0,54 \pm 0,17$	$< 0,01^1$
Cd – Fe	26	$0,64 \pm 0,19$	$< 0,001^1$
Cd – Cu	26	$0,65 \pm 0,15$	$< 0,001^1$
Мышцы			
Cu – Fe	26	$0,77 \pm 0,13$	$< 0,001^1$
Zn – Fe	26	$0,67 \pm 0,15$	$< 0,001^1$
Zn – Cu	26	$0,86 \pm 0,1$	$< 0,001^1$
Почки			
Zn – Mn	25	$0,47 \pm 0,18$	$< 0,05^2$
Zn – Cu	25	$0,68 \pm 0,15$	$< 0,001^2$
Селезенка			
Cu – Mn	26	$0,45 \pm 0,18$	$< 0,05^2$
Cd – Mn	26	$0,4 \pm 0,18$	$< 0,05^2$
Zn – Cu	26	$0,56 \pm 0,17$	$< 0,01^2$

*Примечание.* Здесь (и далее) <sup>1</sup> по Пирсону, <sup>2</sup> по Спирмену

Важно отметить, что средние и высокие положительные связи между концентрацией цинка и меди отмечается и в мышечной ткани, и в почках, и в селезенке. Также средняя и высокая корреляция между уровнями Cu и Fe наблюдалась в щетине и мышцах.

Выделение организмом цинка повышается у животных, которым давали этот микроэлемент в качестве добавок, но при этом его дефицит приводит к

увеличенному всасыванию свинца [218, 219]. Типичные рационы свиней имеют высокое содержание фитатов, что снижает доступность цинка и меди, поскольку фитиновая кислота образует с ними комплексы, что делает эти микроэлементы недоступными для усвоения [319]. Наоборот, высокая концентрация обоих микроэлементов в рационе способствует повышению антибиотикорезистентности организма как у людей, так и у животных. Кроме того, известно, что содержание кальция, железа и других тяжелых металлов снижает доступность меди и цинка [141]. Перегрузка организма марганцем, железом, а также некоторыми другими микроэлементами вызывает окислительный стресс. Марганец является кофактором для гликозилтрансфераз, важным составным элементом при синтезе гликопротеинов и мукополисахаридов, а также марганец зависимой супероксиддисмутазы, экспрессирующейся исключительно в митохондриях [459]. Защитный эффект Mn при перегрузке Fe связан с ослаблением оксидативного стресса путем повышения антиоксидантной активности и восстановления функции ряда моноаминергических белков [467]. Дефицит железа способствует абсорбции кадмия в организме, поскольку Cd и Fe являются антагонистами и имеют общие пути соприкосновения. Поскольку связь марганца и кадмия также положительна, как и с железом, то в данном случае она обуславливается тем же механизмом, т.е. антиоксидантной активностью Mn при повышении концентрации Cd. Эксперименты на митохондриях печени крыс, инкубированных с кадмием, показали, что ионы марганца ингибируют антиоксидантные ферменты в организме, тем самым защищая его от Cd-индуцированного перекисного окисления липидов [186].

Как известно из опытов над крысами [186], Cd подавляет активность DMT1 и FPN1 в двенадцатиперстной кишке, ввиду чего происходит высвобождение  $Fe^{3+}$ , что приводит к аномальной абсорбции этого микроэлемента [227]. Поэтому, полученная положительная связь между уровнем кадмия и железа в щетине ( $r=0,64$ ;  $p<0,001$ ) является крайне любопытной, так как волос очень хорошо

снабжается кровью, в которой присутствует большая концентрация ферритина и других транспортеров металлов.

Поскольку волос – сложная биологическая матрица, которая состоит преимущественно из белков, составляющих до 95% от общей массы, воды, составляющей до 30%, в зависимости от содержания влаги, липидов и микроэлементов, которые согласованы с функциональными группами белковых аминокислот или с жирокислотными группами липидов [208, 144, 466].

При этом белковый состав волос может варьироваться, т.к. он богат полярными и заряженными аминокислотами, представленными гидроксилами, амидами, кислыми и основными аминокислотами и дисульфидами, которые могут легко координироваться с эндогенно и экзогенно включенными металлами [178]. Таким образом, более сильные корреляции между макро- и эссенциальными микроэлементами волоса могут отражать сходные химические взаимодействия с кератином щетины.

Следует отметить, что большинство данных литературы описывают взаимодействия макро- и микроэлементов между собой в сыворотке крови либо при патологиях различного генеза. Некоторые из механизмов взаимодействия вообще до сих пор не изучены. Для понимания механизмов подобного взаимодействия тяжелых металлов в организме животных необходимо проводить их дальнейшее планомерное изучение.

#### **3.4.2 Корреляция между концентрациями тяжелых металлов в органах и мышечной ткани свиней**

Содержание кадмия в почках напрямую связано с концентрацией меди и цинка в скелетной мускулатуре (таблица 20).

Кадмий с возрастом у свиней накапливается преимущественно в почках, меньше в печени, а также других органах и тканях [221, 281]. Кадмий и цинк являются антагонистами железа, но в некоторых случаях их негативное воздействие на биологические функции друг друга нивелируется [147, 148].

Таблица 20 – Корреляции тяжелых металлов в органах и мышцах свиней

Коррелирующие признаки	Число пар	$r \pm S_r$	P
Cd <sub>почки</sub> – Cu <sub>мышцы</sub>	25	0,58±0,17	< 0,01 <sup>1</sup>
Cd <sub>почки</sub> – Zn <sub>мышцы</sub>	25	0,45±0,18	< 0,05 <sup>1</sup>
Fe <sub>селезенка</sub> – Cu <sub>печень</sub>	22	0,68±0,16	< 0,001 <sup>2</sup>
Cu <sub>селезенка</sub> – Fe <sub>почки</sub>	25	0,41±0,19	< 0,05 <sup>2</sup>

При этом кадмий может конкурировать за транспортные пути и с цинком, вытесняя последнего, в том числе и за донорно-акцепторную связь в лигандах [224, 248, 367]. Помимо этого, медь, кальций и железо также способны ингибировать действие цинка за пределами кишечника, подавляя его экскрецию с желчью, мочой и спермой [236, 239, 365, 424, 468]. Также высокие концентрации кадмия в печени и почках могут быть вызваны повышением уровня меди с поступающим кормом [166]. Железо в селезенке положительно коррелировало с медью в печени, также как и медь в селезенке положительно связана с железом в почках. Это обусловлено синергизмом данных химических элементов между собой, поскольку оба имеют одинаковые пути взаимодействия с системами макроорганизма и постоянно перераспределяются [357].

### 3.4.3 Связь между содержанием тяжелых металлов в органах и мышечной ткани и уровнем химических элементов в щетине свиней

Щетина, волос и шерсть являются наиболее доступным и информативным биологическим материалом, как с точки зрения препаративных мероприятий, так и с позиции маркера аккумуляции и депонирования макро- и микроэлементов у животных и человека. Элементный анализ волос человека используется в клинической токсикологии и судебной медицине, т.к. он является сложной биологической матрицей, аккумулирующей в себя не только макро- и микроэлементы, но и разного рода биомолекулы. Как было сказано ранее, то для щетины свиней на данный момент не существует никаких норм по содержанию химических элементов, а ведь раньше она использовалась в качестве сырья для

производства кистей под разные нужды населения. В настоящее время для производителя целесообразнее и дешевле использовать синтетические волокна. Неинвазивные и малоинвазивные методы исследования элементного статуса животных играют ключевую роль в сельском хозяйстве, поскольку позволяют минимизировать негативное воздействие на организм животного, его состояние, а также увеличить продуктивность и воспроизводительную способность за счет коррекции метаболических процессов [63, 302, 435]. Следует также отметить тот факт, что в научной литературе имеется не так много данных по оценке элементного статуса щетины свиней несмотря на то, что данный биосубстрат является одним из релевантных инструментов, позволяющих оценить характер аккумуляции тяжелых металлов в организме с учетом видовой, половозрастной, абиотической и паратипической компоненты. При этом в нашей стране и зарубежом активно ведутся исследования по данному направлению, охватывая другие породы и виды животных [73, 78, 79, 80, 81, 82, 83]. Именно поэтому исследования в этом направлении представляются особенно актуальными. Определены корреляции между концентрацией тяжелых металлов в органах и щетине свиней (таблица 21).

Таблица 21 – Корреляция между содержанием тяжелых металлов в органах и щетине свиней

Коррелирующие признаки	Число пар	$r \pm S_r$	P
Fe <sub>щетина</sub> – Fe <sub>печень</sub>	22	$-0,52 \pm 0,19$	$< 0,05$
Cu <sub>щетина</sub> – Fe <sub>щетина</sub>	26	$0,54 \pm 0,17$	$< 0,01$
Cd <sub>щетина</sub> – Fe <sub>щетина</sub>	26	$0,64 \pm 0,19$	$< 0,001$
Cd <sub>щетина</sub> – Cu <sub>щетина</sub>	26	$0,65 \pm 0,15$	$< 0,001$
Zn <sub>щетина</sub> – Cu <sub>печень</sub>	22	$-0,52 \pm 0,19$	$< 0,05$
Mn <sub>щетина</sub> – Zn <sub>почки</sub>	25	$0,49 \pm 0,18$	$< 0,05$

Выявлена положительная связь между содержанием кадмия и уровнем железа и меди в щетине. Ионы меди имеют сродство с ионами цинка и кадмия и активно взаимодействуют друг с другом [264]. Установлена отрицательная

корреляция между уровнем железа в щетине и таковым в печени, а также между цинком в щетине и медью в печени. Между медью и железом в щетине, а также между марганцем в щетине и цинком в почках отмечаются прямые положительные связи ( $r=0,49-0,54$ ).

Материалы, изложенные в разделе 3.4, получены нами лично и совместно с коллегами и научными руководителем и опубликованы [357].

### **3.5 Связь уровня тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине с биохимическими показателями**

Между уровнем химических элементов в паренхиматозных органах и мышцах исследуемых животных и некоторыми биохимическими показателями сыворотки крови выявлено определенное количество значимых связей (таблица 22).

В щетине между содержанием железа и концентрацией мочевины, уровнем марганца и содержанием мочевой кислоты установлены положительные связи. Аналогичные положительные корреляции обнаружены в мышцах между уровнем марганца и концентрацией АЛТ, а также селезенке между содержанием кадмия и уровнем мочевой кислоты.

Таблица 22 – Ассоциации тяжелых металлов в органах, скелетной мускулатуре и щетине с биохимическими показателями крови

Коррелирующие призраки	$r \pm S_r$	p
Fe <sub>щетина</sub> – мочевина	$0,39 \pm 0,18$	$< 0,05^1$
Mn <sub>щетина</sub> – мочевая кислота	$0,48 \pm 0,17$	$< 0,05^2$
Mn <sub>мышцы</sub> – АЛТ	$0,49 \pm 0,17$	$< 0,05^2$
Cd <sub>селезенка</sub> – мочевая кислота	$0,47 \pm 0,18$	$< 0,05^2$

Положительная связь между концентрацией железа в щетине и уровнем мочевины в сыворотке крови обуславливается тем, что данный микроэлемент оказывает непосредственное влияние на выделительную систему и связан с анемией и почечной недостаточностью, поскольку при данных патологиях

синтез эритропоэтина, гепсидина и других железосодержащих белков больными органами снижается [260]. Гепсидин представляет собой небольшой дефензиноподобный пептид, выработка которого гепатоцитами модулируется в ответ на анемию, гипоксию или воспаление. Он также может выступать в качестве индикатора функционального дефицита железа [328]. Положительная корреляция между содержанием марганца в щетине и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови объясняется тем же механизмом, что описан выше, поскольку концентрация циркулирующего в кровяном русле микроэлемента напрямую зависит от функциональной активности почек [406]. Во время повышенной продукции мочевой кислоты наблюдается увеличение синтеза активных форм кислорода (АФК) и митохондриальной активности марганец-зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD) [464].

Положительная ассоциация между концентрацией марганца в скелетной мускулатуре и уровнем АЛТ обуславливается содержанием микроэлемента в митохондриях клеток в виде Mn-SOD для защиты от оксидативного стресса [476], в то время как АЛТ — преимущественно печеночный фермент, но циркулирующий как в общем кровотоке, так и присутствующий в изоферментной форме в мышцах, являясь тем самым биоиндикатором некроза тканей [356]. Положительная корреляция между содержанием кадмия в селезенке и уровнем мочевой кислоты объясняется тем, что микроэлемент в органе связан с металлотеинеином, который имеет в своем составе аминокислоту цистеин, и его задача состоит в детоксикации физиологических и ксенобиотических тяжелых металлов [432]. В свою очередь, мочевая кислота является биомаркером активации воспалительных цитокинов, резистентности к инсулину и окислительному стрессу и может участвовать в возникновении и развитии многих заболеваний, таких как подагра, рак и неврозы различного генеза [305, 307, 309, 375, 429].

Материалы, изложенные в разделе 3.5, получены нами лично и совместно с коллегами и научными руководителем и опубликованы [70].

### 3.6 Ассоциации между живой массой и содержанием тяжелых металлов в органах свиней

Кемеровские свиньи имеют достаточно высокую живую массу. Масса взрослой свиньи — 200–240 кг, взрослого хряка — 300–340 кг. Свиноматки отличаются многоплодием и скороспелостью. Плодовитость — 10–12 поросят за один опорос. Масса 30-дневного поросенка — 7,4–8,0 кг. Молочность — 50–60 кг. Соотношение мяса к салу в туше — 53% и 38%. К шести–семи месяцам масса свинок и хрячков достигает 100 кг. К полутора годам живая масса свинок достигает 140–150 кг, к двум годам — 170–175 кг, к двум с половиной годам — 180–185 кг, к трем годам и старше — 200–240 кг [14, 24, 55].

Нами определена средняя живая масса кемеровских свиней ( $\bar{X} = 118,1 \pm 3,71$ ). Фенотипическая изменчивость свиней по этому показателю была умеренной ( $C_v = 9,9$ ).

Выявлены ассоциации между содержанием тяжелых металлов в органах и живой массой животных (таблица 23). Так, уровень цинка в печени и железа в селезенке положительно высоко коррелировал с живой массой животных.

Таблица 23 – Корреляции между содержанием тяжелых металлов в органах и живой массой животных

Коррелирующие признаки	$r \pm S_r$	p
$Zn_{\text{печень}} - m_{\text{жив.}}^*$	$0,71 \pm 0,25$	$< 0,05$
$Fe_{\text{селезенка}} - m_{\text{жив.}}$	$0,73 \pm 0,24$	$< 0,05$

\* $m_{\text{жив.}}$  — живая масса животных.

Физиологическая роль цинка заключается в участии его в ферментативной деятельности и структурном поддержании многочисленных ферментов и белков [231, 388, 426]. В частности, он действует как фактор роста и оказывает иммуномодулирующее, антиоксидантное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие [327, 388, 426]. Примечательно, что цинк необходим для поддержания нормальной функциональной активности печени, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза цинка.



Таким образом, на системную концентрацию микроэлемента влияют заболевания печени, а дефицит тяжелого металла приводит к развитию патологических процессов в этом органе [286, 326, 337, 353, 426]. Что касается железа, то концентрация ферритина и гемосидерина в сыворотке крови отражает запасы микроэлемента в организме. Они хранят тяжелый металл в нерастворимой форме и присутствуют в основном в печени, селезенке и костном мозге [463]. Большая часть железа связана с высококонсервативным железосвязывающим белком, ферритином [354]. Гемосидерин представляет собой комплекс для хранения железа, который менее легко высвобождает его для нужд организма. В нормальных условиях концентрации ферритина в сыворотке хорошо коррелируют с общими запасами железа в организме [258].

Материалы, изложенные в разделе 3.6, получены нами лично и совместно с коллегами и научным руководителем [302].

### **3.7 Связь уровня микроэлементов в копытном роге с концентрацией цинка в почках**

Очень важным диагностическим инструментом является прижизненный поиск малоинвазивных и неинвазивных маркеров аккумуляции макро- и микроэлементов в биосубстратах, что позволяет обнаруживать изменения в элементном статусе организма животного.

Удобными биоиндикаторами, помимо копытного рога являются также щетина (волос) и сыворотка крови. Существует эффективная методика определения тяжелых металлов (Pb, Cd, Cu) в органах и тканях свиней и крупного рогатого скота, которая использует волосы как биомаркеры. Это достижение зафиксировано в отечественных патентах (№ 2548774 [79], 2421726 [84], 2426119 [85], 2591825 [86], 2602915 [87], 2629605 [88]). Кроме того, исследования показали, что концентрация марганца в копытном роге свиней может быть использована для прижизненного определения содержания кадмия в

почках, мышечной ткани и печени. Это открытие зафиксировано в патенте № 2342659[78].

Свиньи из всех видов сельскохозяйственных животных являются наиболее подходящим модельным объектом для изучения различных болезней, потому как многие физиологические и биохимические процессы у свиней имеют схожие черты с процессами у человека [76].

Исследованы особенности накопления Zn в почках и копытном роге свиней. Наибольшая концентрация Zn наблюдалась в почках. Ранжированный ряд по уровню микроэлемента в исследуемом материале выглядел следующим образом: почки > копытный рог в соотношении 1,12 : 1.

Изучена связь уровня кобальта в копытном роге с концентрацией цинка в почках. Это позволит прижизненно прогнозировать аккумуляцию данного микроэлемента в паренхиматозном органе.

Показана средняя по величине связь между концентрацией кобальта в копытном роге и цинка в почках ( $r = 0,575$ ;  $p < 0,05$ ). Для определения уровня цинка в почках рассчитаны уравнения прямолинейной регрессии, позволяющие по концентрации микроэлементов в копытном роге предсказать аккумуляцию цинка в почках (патент на изобретение № 2761031)[76]. Это позволяет своевременно корректировать накопление биогенного элемента для получения экологически чистой и безопасной продукции.

Материалы, изложенные в разделе 3.7, получены нами лично и совместно с коллегами и научным руководителем [76].

#### **4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В настоящее время свиноводческая отрасль находится в благоприятных условиях, поскольку импортозамещение, начатое еще в 2014 году, позитивно повлияло на весь агропромышленный комплекс нашей страны.

В 2024 году открытие китайского рынка для свиноводческой отрасли стало важным стимулом для ее развития. Если потенциал этого рынка будет частично реализован, то стране может быть предоставлен шанс стать одним из пяти ведущих мировых экспортёров по свиноводству [94].

Что касается производства экологически безопасных продуктов питания [11, 136], то вектор развития отрасли животноводства в этом направлении неизменен.

Макро- и микроэлементы могут напрямую или опосредованно влиять на организм животных и человека, поскольку являются одними из составных, даже ключевых объектов окружающей среды. Избыток или недостаток одного или нескольких химических элементов приводит к необратимым, чаще всего негативным последствиям для здоровья и продуктивности животных, что сказывается на качестве конечных продуктов животноводческой отрасли. Исследования других ученых показали, что опасность тяжелых металлов заключается не только в проявлении состояния отравления организма, но и в постепенной аккумуляции, в органах, тканях, волосе, щетине, шерсти, копытном роге и ногтях животных и человека. Это является серьезной проблемой не только для агропромышленного комплекса, но и для других отраслей государства [139]. Было выявлено, что основным путем поглощения макро- и микроэлементов из окружающей среды является алиментарный [318], хотя в некоторых регионах, в которых отмечается значительное загрязнение воздуха их поступление через легкие также может быть существенным [419]. При этом общее потребление токсичных химических элементов из окружающей среды увеличивается в зонах с развитой промышленностью [304, 394].

Микроэлементы участвуют в различных химических и биохимических процессах, таких как окислительно-восстановительные реакции (ОВР), поскольку имеют разную валентность и способны изменять ее под действием белковых агентов [348, 377]. Содержание химических элементов во многих живых организмах может быть важным индикатором общего состояния загрязнения окружающей среды [125]. Поэтому важно проводить экологический мониторинг состояния тяжелых металлов у свиней для профилактики элементозов и производства экологически безопасной и чистой сельскохозяйственной продукции [51, 300]. Химический анализ почвы, воды или корма не всегда указывает на реальное потребление и аккумуляцию макро- и микроэлементов у животных, поскольку при эксплуатации на промышленных комплексах их гомеостатические процессы нарушаются, что приводит к тяжелым последствиям: возникновению алиментарных заболеваний, снижение продуктивности и качества продуктов, а также воспроизводительной способности и рождение нежизнеспособного потомства, ухудшение всасываемости питательных веществ из рациона и увеличение оплаты корма [92, 111, 112, 115, 117].

В настоящее время отсутствуют данные по референсным значениям уровней тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине свиней. В связи с этим диагностика патологических состояний животных, вызванных микроэлементозами не представляется возможной [25, 26]. Поэтому, исследования, направленные на изучение и установление элементного статуса животных для создания в дальнейшем централизованных баз данных, которые содержали бы среднепопуляционные значения концентраций макро- и микроэлементов в органах, тканях, щетине и копытном роге свиней в зависимости от половозрастной принадлежности, направления продуктивности, географической зональности и других критериев являются перспективными и представляют наибольшую актуальность.

Показано, животные кемеровской породы разводились на экологически безопасной по содержанию экотоксикантов и экополлютантов территории [110].

В сельскохозяйственных районах Сибири не выявлено значительного превышения предельно допустимого уровня (ПДУ) тяжелых металлов в кормовых травах по российским критериям, а также предельно допустимой концентрации (ПДК) по зарубежным критериям [435]. Более того, территория предприятия имеет статус санитарной защитной зоны первого класса, установленной на основании СанПиН 2.2.1/2.2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов» для предприятий, зданий и сооружений промышленного назначения, транспорта, связи, энергетики, сельского хозяйства, энергетики, объектов коммунального назначения и других, являющихся источниками воздействия на среду обитания и здоровья человека [98].

Важно было провести изучение фенофона кемеровской породы по элементному статусу. Определено содержание меди, железа, цинка, марганца и кадмия в щетине, мышечной ткани, печени, почках и селезенке кемеровских свиней.

Распределение элементов в органах, мышечной ткани и щетине кардинально отличалось. Но прослеживаемость тенденции к аккумуляции меди, цинка и марганца в щетине все же улавливается.

Медь у свиней в большей степени аккумулируется в щетине, минимально — в селезенке. Ее уровень был от 4 до 71 раз выше в паренхиматозных органах и в 47 раз больше, чем в мышечной ткани. Эти данные подтверждаются исследованиями Зайко О.А. [36], несмотря на то, что источники литературы сообщают о ведущей роли печени в метаболизме меди у животных [72, 183, 253, 262, 333]. Распределение этого тяжелого металла в органах, мышечной ткани и щетине происходит следующим образом: щетина > печень > почки > мышцы > селезенка в соотношении 71,0 : 14,8 : 6,9 : 1,5 : 1. Для меди была характерна довольно высокая фенотипическая изменчивость.

Наибольшая концентрация железа обнаружена в печени, его концентрация там от 1,1 до 18,9 раз выше, чем в других органах, мышечной ткани и щетине. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [36]. Депо для микроэлемента выступает печень и он напрямую связан с экспрессией транспортеров, при этом гепсидин индуцирует деградацию FPN и DMT1 через убиквитизационный зависимый путь, таким образом контролируются переносчики железа в тканях [128, 196, 360]. Минимальный уровень железа зафиксирован в мышечной ткани. По аккумуляции данного микроэлемента органы, мышечную ткань и щетину можно расположить в следующей последовательности: печень > селезенка > щетина > почки > мышцы в соотношении 18,9 : 16,5 : 6,0 : 3,2 : 1. В щетине, мышечной ткани и селезенке отмечалась значительная индивидуальная изменчивость, минимальная – в печени и почках. Для железа также характерна высокая фенотипическая изменчивость.

Цинк у изученных животных в большей степени аккумулируется в щетине, где его содержание было от 2,3 до 9,2 раз выше, чем в органах и мышечной ткани. Наши результаты согласуются с данными других ученых по этому вопросу [36, 72]. Тяжелый металл напрямую не способствует развитию свободной радикальной реакции, но при этом косвенно стабилизирует структуру мембраны клеток, помогая тем самым супероксиддисмутазе (СОД) и поддержанию концентрации металлотионеинов в тканях [437]. Ранжированный ряд по уровню цинка в органах, мышечной ткани и щетине выглядит следующим образом: щетина > печень > селезенка > почки > мышцы в соотношении 9,2 : 4,0 : 1,3 : 1,0 : 1. Наибольшая индивидуальная изменчивость микроэлемента была зафиксирована в мышечной ткани, минимальная – в почках.

Наибольшая концентрация марганца выявлена в щетине, его уровень был от 5,4 до 158 раз выше, чем в паренхиматозных органах и мышцах. Меньше всего микроэлемента накапливается в мышечной ткани. При этом данные других ученых выглядят иначе [36]. По аккумуляции этого тяжелого металла органы,

мышцы и щетину можно расположить в следующей последовательности: щетина > печень > почки > селезенка > мышцы в соотношении 158,3 : 29,3 : 11,7 : 1,6 : 1. Наибольшая индивидуальная изменчивость микроэлемента выявлена в мышцах, минимальная — в почках.

Основным органом депонирования кадмия являются почки, при этом его концентрация не превышала ПДК. Поэтому, можно с уверенностью утверждать, что данный паренхиматозный орган является депо для этого микроэлемента, что подтверждается многими исследованиями [160, 362, 170, 321]. Распределение кадмия в органах и щетине кемеровских свиней можно представить следующим образом: почки > селезенка > щетина в соотношении 15,55:1,55:1. Наибольшая фенотипическая изменчивость микроэлемента была отмечена в мышечной ткани, минимальная — в почках. В изученных пробах органов и щетины концентрация кадмия была значительно ниже ПДК. Что касается щетины, то для нее не существует регламентируемых норм по концентрации этого химического элемента.

Определено содержание меди, железа, цинка, марганца и кадмия в щетине, мышечной ткани, печени, почках и селезенке кемеровских свиней.

Распределение элементов в органах, мышечной ткани и щетине в большинстве случаев происходило в следующей последовательности: Fe > Zn > Cu > Mn > Cd, за исключением мышечной ткани и щетины, где уровень цинка превышал содержание железа. Полученные данные о превышении цинка над уровнем железа в щетине и мышцах согласуются с аналогичными по другим породам [36]. Медь больше всего аккумулировалась в щетине. Концентрация данного металла там от 3,8 до 69,1 раза выше, чем в паренхиматозных органах и мышечной ткани. Содержание микроэлемента в мышцах и селезенке было примерно на одном уровне [314]. При этом селезенка менее других органов насыщена медью. В органах, мышечной ткани и щетине кемеровских свиней наибольшая концентрация железа отмечается в селезенке. Его уровень в мышцах был минимальным — в 21,7 раза меньше, чем в селезенке. Концентрация железа

в печени была в 6 раз выше, чем в почках. Содержание марганца в щетине оказалось максимальным по сравнению с мышечной тканью и паренхиматозными органами. Минимальный уровень микроэлемента был отмечен в мышцах — в 30 раз ниже, чем в печени и в 168,3 раза, чем в щетине. Почки являются основным депо для аккумуляции кадмия [36, 160, 221, 380, 390, 392, 403, 469]. Минимальное содержание микроэлемента было обнаружено в щетине и селезенке.

Важной задачей также являлось изучение фенотипа кемеровской породы по гематологическому и биохимическому статусу. Содержание лейкоцитов и гемоглобина в сыворотке крови свиней соответствовало нормальному распределению с фактическим значением критерия Шапиро-Уилка  $W=0,93-0,94$ . Содержание эритроцитов было незначительно выше нормы, в то время как уровень лейкоцитов приближался к верхней границе интервальных значений. При этом уровень гемоглобина был на 25,2% выше верхней границы референсных значений. Подобная специфика может объясняться как биотическими, так и абиотическими факторами.

Изучение интерьерных биохимических показателей выявило следующее: концентрация альбуминов и мочевины находилась в пределах установленных референсных значений. Показатели общего белка, альбуминовой и глобулиновой фракции, а также мочевины соответствовали нормальному распределению признаков с фактическим значением критерия Шапиро-Уилка  $W=0,94-0,97$ . При этом уровень общего белка был немного ниже установленной границы интервальных значений, в то время как концентрация глобулинов была на 19,9% ниже минимально допустимой границы физиологической нормы. Содержание креатинина также не укладывалось в границы референсных значений. Данная картина может быть обусловлена генетической компонентой, воздействием стрессоров разной силы или скрытой вирусной инфекцией [124, 145, 163, 213, 310, 361, 441]. Концентрация сывороточных ферментов АЛТ и АСТ не укладывалась в референсные значения. Показатели АСТ соответствовали



нормальному распределению с фактическим значением критерия Шапиро-Уилка  $W=0,94$ . Концентрация щелочной фосфатазы находилась в пределах референсных значений.

Одна из основных задач исследования состояла в изучении связей между содержанием тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и щетине с гематологическим и биохимическим статусом свиней. Это поможет в диагностировании влияния микроэлементов на организм животных [71].

Положительная связь между концентрацией цинка и меди отмечается в мышечной ткани, почках и селезенке. Другие исследования показывают, что между цинком и медью проявляется обратная связь [235, 250, 431]. Экскреция цинка повышается у животных, которым в рацион добавляли данный микроэлемент. Дефицит этого микроэлемента приводит к увеличенному всасыванию свинца в кишечнике [218, 219].

Содержание кадмия в почках положительно коррелировало с концентрацией меди и цинка в мышечной ткани. Кадмий и цинк являются антагонистами железа, но при определенных условиях они способны проявлять синергизм [147, 148]. Также кадмий может вытеснять цинк в борьбе за общие транспортные пути и донорно-акцепторную связь в лигандах [224, 248, 367]. Железо в селезенке напрямую связано с медью в печени, также как и медь в селезенке ассоциирована с железом в почках. Это обусловлено синергизмом данных химических элементов между собой, поскольку оба элемента имеют одинаковые транспортные пути и постоянно перераспределяются в организме [357].

Щетина является одним из доступных биоматериалов с длительным сроком хранения, который можно получить от животного мало- или неинвазивным путем для проведения элементного анализа. Поэтому особый интерес и актуальность представляет поиск ассоциаций между концентрацией тяжелых металлов в органах, мышечной ткани и уровнем химических элементов в щетине.

Выявлена положительная связь между содержанием кадмия и уровнем железа и меди в щетине. Ионы меди имеют сходство с ионами цинка и кадмия и активно взаимодействуют друг с другом [264]. Определена отрицательная корреляция между уровнем железа в щетине и таковым в печени, а также между концентрацией цинка в щетине и уровнем меди в печени. Между содержанием меди и концентрацией железа в щетине, а также между уровнем марганца в щетине и содержанием цинка в почках отмечается прямая положительная связь.

Установлены положительные ассоциации между концентрацией железа и мочевины, марганца и мочевой кислотой в щетине. Также, положительные связи были обнаружены между уровнем марганца и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в мышцах и между содержанием кадмия и мочевой кислоты в селезенке.

Положительная корреляция между концентрацией железа в щетине и мочевины в крови обуславливается влиянием микроэлемента на некоторые ферментативные системы организма, включающие гомеостаз выделительной системы, в которой задействована мочевина — биоиндикатор функционального дефицита железа [260, 328]. Положительная связь между уровнем марганца в щетине и мочевой кислоты в сыворотке крови объясняется высокой функциональной активностью почек, поддерживающих определенную концентрацию марганца в ответ на высвобождение больших концентраций свободных форм кислорода в ходе синтеза мочевой кислоты [406, 464]. Положительная ассоциация между содержанием марганца в скелетной мускулатуре и АЛТ обуславливается защитным механизмом от оксидативного стресса и некроза тканей [356, 476]. Положительная корреляция между содержанием кадмия в селезенке и мочевой кислоты объясняется детоксикацией микроэлементов путем определенных белковых соединений и биомаркеров патологических процессов, связанных с токсическим воздействием на организм [305, 307, 309, 375, 429, 432].

Полученные в эксперименте данные указывают на определенную ассоциацию тяжелых металлов с живой массой животных. Так, уровень цинка в

печени и железа в селезенке положительно коррелировал с живой массой животных. Участие цинка в ферментативной деятельности и структурной функциональности с многочисленными ферментами и белками обуславливает его физиологическую роль в организме [231, 388, 426]. Этот микроэлемент является фактором роста и развития жизненных систем организма, активизируя иммунитет, препятствуя клеточному окислению, апоптозу и воспалению тканей [327, 388, 426]. Также цинк жизненно необходим для поддержания гомеостаза печени, которая играет важную роль в метаболизме этого химического элемента. Таким образом, на концентрацию этого микроэлемента влияют патологические процессы, происходящие в паренхиматозном органе и тяжелый дефицит тяжелого металла приводит к их усилению [286, 326, 337, 353, 426]. Содержание ферритина и гемосидерина в сыворотке крови отражает общую концентрацию железа в организме. Эти белковые комплексы депонируют тяжелый металл в нерастворимой форме и сосредоточены в основном в печени, селезенке и костном мозге [463]. Но большая часть микроэлемента связана с высококонсервативным железосвязывающим белком, ферритином [354]. Гемосидерин представляет собой внутриклеточное депо для хранения железа, которое избирательно высвобождает его для нужд организма. При гомеостазе уровень ферритина в сыворотке хорошо коррелирует с общими запасами железа в организме [258].

У свиней и крупного рогатого скота разработаны методы прижизненного определения тяжелых металлов (Pb, Cd, Cu) в органах и тканях с использованием биомаркеров (волоса) (патенты РФ № 2548774 [79], 2421726 [84], 2426119 [85], 2591825 [86], 2602915 [87], 2629605 [88]). Установлено, что по концентрации Mn в копытном роге свиней можно прижизненно определить содержание Cd в почках, мышечной ткани, печени (патент РФ № 2342659) [78].

Из всех видов сельскохозяйственных животных свиньи являются наиболее удобным модельным объектом при изучении различных болезней человека, так как многие физиологические и биохимические процессы у них сходны [76].

В настоящее время известен способ определения содержания Zn в пищевом сырье (мышечная ткань, внутренние органы и другие ткани), который можно использовать только после убоя животных [23]. Недостатком этого способа является невозможность прижизненной оценки степени депонирования Zn в органах и тканях. Поэтому в качестве оценки и коррекции экологической чистоты потенциального продовольственного сырья следует использовать копытный рог [76].

Наименьшая изменчивость концентрации химических элементов в почках характерна для цинка, наибольшая — для кобальта. В копытном роге изменчивость концентрации цинка была в 2,3 раза ниже, чем кобальта.

Таким образом, по уровню кобальта в копытном роге, используя уравнения регрессии, можно прижизненно неинвазивным способом тестировать у свиней почки на содержание цинка. Это дает возможность оценить и скорректировать экологическую безопасность продовольственного сырья, получаемого при убое животных.

Установленные средние значения и доверительные интервалы по концентрации тяжелых металлов в органах, щетине и мышечной ткани могут быть использованы в качестве физиологической нормы для клинически здоровых свиней, при экологическом мониторинге, зоотехнических и ветеринарных исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлена избирательность в аккумуляции тяжелых металлов и их доверительные интервалы в органах, мышечной ткани и щетине свиней кемеровской породы в условиях Западной Сибири. Распределение элементов в органах, мышечной ткани и щетине в большинстве случаев происходило в следующей последовательности:  $Fe > Zn > Cu > Mn > Cd$ , за исключением мышечной ткани и щетины, где уровень цинка превышал содержание железа. Эти данные можно использовать при комплексной оценке интерьера животных.

2. Показано, что концентрация тяжелых металлов значительно отличается в зависимости от вида паренхиматозного органа, о чем свидетельствуют значения критерия Краскела-Уоллиса ( $H=32,5-57,8$ ;  $p<0,05$ ). Факториальная изменчивость цинка и марганца была ниже, чем меди и железа. При этом медь и железо в паренхиматозных органах распределены относительно равномерно.

3. Наибольшая аккумуляция меди, цинка и марганца наблюдалась в щетине. Ранжированные ряды по содержанию микроэлементов в органах, мышцах и щетине имеют следующий вид:  $Cu$  — щетина  $>$  печень  $>$  почки  $>$  мышцы  $>$  селезенка в соотношении  $71,0 : 14,8 : 6,9 : 1,5 : 1$ ;  $Fe$  — печень  $>$  селезенка  $>$  щетина  $>$  почки  $>$  мышцы в соотношении  $18,9 : 16,5 : 6,0 : 3,2 : 1$ ;  $Zn$  — щетина  $>$  печень  $>$  селезенка  $>$  почки  $>$  мышцы в соотношении  $9,2 : 4,0 : 1,3 : 1,0 : 1$ ;  $Mn$  — щетина  $>$  печень  $>$  почки  $>$  селезенка  $>$  мышцы в соотношении  $158,3 : 29,3 : 11,7 : 1,6 : 1$ ;  $Cd$  — почки  $>$  селезенка  $>$  щетина в соотношении  $15,5 : 1,55 : 1$ . Таким образом, наблюдаются различия по чередованию и соотношению среди ранжированных рядов по уровню микроэлементов в органах, скелетной мускулатуре и щетине.

4. Выявлены межпородные различия по содержанию железа и марганца в щетине и почках. Имеется определенная взаимосвязь по характеру распределения железа и марганца в представленных биосубстратах у двух пород — кемеровской и ландрас. Кластерный анализ показал, что между ними

существует взаимосвязь по накоплению железа и марганца в щетине и почках. Таким образом, генофонд породы оказывает непосредственное влияние на аккумуляцию микроэлементов в щетине и почках свиней, что может свидетельствовать об определенной роли наследственности в накоплении тяжелых металлов у животных.

5. Показано влияние вида ( $N=26,52$ ;  $p<0,05$ ) на накопление марганца в почках животных, что свидетельствует об определенной доле наследственности в аккумуляции этого химического элемента в паренхиматозном органе. Этот факт подтверждается и тестом Данна, согласно результатам которого, существуют достоверно значимые отличия между парами: «крупный рогатый скот–овцы» ( $4,23$ ,  $p<0,05$ ) и «овцы–свиньи» ( $-5,09$ ,  $p<0,05$ ). Определены средние популяционные концентрации тяжелого металла, характерные для каждого вида животных.

6. Установлены фенотипические дистанции между органами и скелетной мускулатурой по концентрации микроэлементов. При группировке были выделены три основных кластера, из которых в первый кластер входила только печень, во второй — почки. Третий кластер состоял из двух подкластеров, представленных мышечной тканью и селезенкой.

7. Изучены корреляции некоторых биохимических показателей с содержанием микроэлементов в селезенке, мышцах и щетине. Уровень железа в щетине был положительно ассоциирован с уровнем мочевины в сыворотке крови ( $r= 0,39$ ;  $p<0,05$ ). Концентрация марганца в щетине прямо коррелировала с содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови ( $r= 0,48$ ;  $p<0,05$ ). Между марганцем в скелетной мускулатуре и АЛТ в сыворотке крови была обнаружена положительная связь ( $r= 0,49$ ;  $p<0,05$ ). Накопление кадмия в селезенке было положительно ассоциировано с мочевой кислотой в сыворотке крови ( $r= 0,47$ ;  $p<0,05$ ). Поэтому некоторые биохимические показатели могут быть использованы для оценки интерьера кемеровской породы свиней по степени аккумуляции микроэлементов в органах, мышечной ткани и щетине.

8. Выявлена связь некоторых тяжелых металлов с живой массой. Так, содержание цинка в печени и железа в селезенке имеет значительную положительную корреляцию с живой массой животных ( $r = 0,71$  и  $0,73$ ;  $p < 0,05$ ).

9. Установлена средняя корреляция между уровнем кобальта в копытном роге и цинка в почках ( $r = 0,575$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, содержание кобальта в копытном роге может выступать в качестве неинвазивного прижизненного маркера депонирования цинка в почках свиней.

## **ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1.    Использовать средние значения содержания тяжелых металлов в органах и мышечной ткани свиней в условиях Западной Сибири для оценки влияния абиотических факторов, при характеристике интерьера и оценке состояния здоровья животных.
2.    Проводить прижизненную оценку накопления цинка в почках свиней неинвазивными методами, описанными в патенте № 2761031 (от 02.12.2021).



## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш [и др.] // М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Адушинов Д.С. Возрастная изменчивость роста мышечной ткани, костяка туши и ее анатомических частей у помесей голштинской породы / Д.С. Адушинов, Е.М. Устимов, Г.Ф. Татарина // Вестник ИрГСХА. – 1999. – № 15. – С. 41-42.
3. Аксенова В.М. Морфология и физиология системы крови: учебное пособие / В.М. Аксенова, А.П. Осипов // М-во с.-х. РФ, федеральное гос. Бюджетное образов. учреждение высшего образов. «Пермский гос. аграрнотехнологич. ун-т им. акад. Д.Н. Прянишникова». – Пермь: ИПЦ «Прокрость», 2019. – 123 с.
4. Алексеева Л.В. Содержание микроэлементов в органах и тканях поросят / Л.В. Алексеева, Х.М. Зайналабдиева, Д.Л. Арсанукаев, С.В. Морякина, З.А. Магомедова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2014. – № 3. – С. 169-172.
5. Алтухов Ю.П. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях [Текст] / Ю.П. Алтухов [и др.]. – М.: Наука, 2004. – 619 с.
6. Амико. Рынок свинины в России в 2016-2020 гг., прогноз развития на 2021-2025 гг. Бизнесстат, 2021. – 184 с.
7. Ачкасов А.И. Микроэлементы в пищевых цепях урбанизированных территорий / А.И. Ачкасов, Б.А. Самаев, Н.Я. Трефилова // Микроэлементы в медицине. – 2004. – № 5(3). – С. 41-44.
8. Баранников В.Д. Распределение приоритетных загрязнителей агросферы в органах и тканях сельскохозяйственных животных / В.Д. Баранников // Ветеринарная патология. – 2005. – № 1. – С. 81-83.
9. Башлакова О.И. Проблемы экологической безопасности России / О.И. Башлакова // Вестник МГИМО университета. – 2015. – № 3(42). – С. 112-121.

10. Бекенев В.А. Пути совершенствования генофонда свиней Российской Федерации // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2018. – Т. 22, № 8. – С. 912-921.
11. Бекенев В.А. Современные научные способы улучшения качества свинины / В.А. Бекенев, В.С. Деева, И.В. Большакова [и др.] // Эффективное животноводство. – 2022. – № 6(181). – С. 54-56.
12. Бекенев В.А. Селекция свиней. – Новосибирск: РАСХН, Сибирское отделение, 1997. – 185 с.
13. Большаков В.А. Аэрогенное загрязнение почвенного покрова тяжелыми металлами: источники, масштабы, рекультивация / В.А. Большаков, Н.М. Краснова, Т.И. Борисочкина // М.: Почв. ин-т им. В.В. Докучаева, 1993. – 90 с.
14. Большая советская энциклопедия: в 30 т. / Гл. ред. А. М. Прохоров. – 3-е изд. – М.: Сов. энцикл., 1969-1978.
15. Борисочкина Т.И. Загрязнение агроландшафтов России тяжелыми металлами: источники, масштабы, прогнозы / Т.И. Борисочкина, Ю.Н. Водяницкий // Бюл. Почв. ин-та им. В.В. Докучаева. – 2007. – № 60. – С. 82-89.
16. Бутовский Р.О. Тяжелые металлы как техногенные химические загрязнители и их токсичность для почвенных беспозвоночных животных / Р.О. Бутовский // Агрохимия. – 2005. – № 4. – С. 73-91.
17. Вернадский В.И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения / В.И. Вернадский // Москва: Наука, 2001. – 376 с.
18. Воробьев Д.В. Содержание микроэлементов в органах и тканях свиней как критерий ветеринарно-санитарной оценки продукции / Д.В. Воробьев // Естественные науки. – 2011. – № 2. – С. 118-125.
19. Галатова Е.А. Особенности накопления и распределения тяжелых металлов в системе вода - донные отложения - гидробионты (на примере реки Уй) / Е.А. Галатова: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Екатеринбург, 2007. – 19 с.

20. Гонка по нисходящей. Последствия широкомасштабной добычи угля в Кузбассе для окружающей среды и здоровья населения. Кузбасс-Москва-Калининград. – 2020. – 27 с. URL: [https://ecdru.files.wordpress.com/2020/10/race-to-the-bottom.pdf?fbclid=IwAR1DjDgX-](https://ecdru.files.wordpress.com/2020/10/race-to-the-bottom.pdf?fbclid=IwAR1DjDgX-Enx0SEtFPKn2kmKSahj4nrSNIIxpv5MBA0UeZDehGmuJFvVc58)

Enx0SEtFPKn2kmKSahj4nrSNIIxpv5MBA0UeZDehGmuJFvVc58 (дата обращения: 15.02.2022).

21. Городецкая И.В. Физиология системы крови: учебно-методическое пособие / И.В. Городецкая. Витебск: ВГМУ, 2012. – 116 с.

22. ГОСТ 26929-94 Сырые и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов [Текст]. – Введ. 1996-01-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2002. – 9 с.

23. ГОСТ 33824-2016 Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения содержания токсичных элементов (кадмия, свинца, меди и цинка). – М.: Госстандарт России, 2017. – 46 с.

24. Гудилин И.И. Кемеровская порода свиней / И.И. Гудилин, В.Н. Дементьев, Е.А. Тараканов [и др.]. – Новосибирск: РПО СО РАСХН, 2003. – 387 с.

25. Давыдова Р.Р. Влияние уровня и соотношения минеральных элементов (кальция и меди) в рационах на продуктивность и обмен веществ откармливаемых свиней: автореф. Дисс. Канд. с.-х. наук: 06.02.02 / Давыдова Раиса Рафаиловна. – Дубровицы Московской области, 1998. – 15 с.

26. Дежаткина С.В. Концентрация минеральных элементов в крови свиней при использовании добавок соевой окары / С.В. Дежаткина, А.В. Дозоров, Н.А. Любин // Оралды гылым жаршысы. – Уральский научный вестник. Серия биологические науки. – Казахстан, 2013. – № 27. – С. 49-57.

27. Дементьева Т.А. Динамика изменения содержания холестерина в крови свиней / Т.А. Дементьева, К.В. Жучаев // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 10. – С. 36-37.

28. Дзагуров Б.А. Минеральный состав щетины свиней как косвенный показатель степени обеспеченности организма минеральными элементами / Б.А. Дзагуров, З.А. Кубатиева, В.А. Арсагов, О.А. Фардзинова // Известия Горского ГАУ. – 2017. – Т. 54. – № 3. – С. 98-102.
29. Донник И.М. Физиологические особенности животных в районах техногенного загрязнения / И.М. Донник, И.А. Шкуратова, А. Г. Исаева [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 1(93). – С. 26-28.
30. Дунин И.М. Отечественное животноводство на пороге третьего десятилетия XXI века / И.М. Дунин, Е.Н. Суслина, Л.Н. Григорян [и др.] // Зоотехния. – 2021. – № 1. – С. 7-10.
31. Ермакова Е.В. Изучение атмосферных выпадений тяжелых металлов и других элементов на территории Тульской области с помощью метода мхов-биомониторов / Е.В. Ермакова, М.В. Фронтасьева, Э. Стейннес // Экологическая химия. – 2004. – № 13(3). – С. 167-180.
32. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева // Москва: Медицина, 1989. – 271 с.
33. Желтиков А.И. Экологический генофонд сельскохозяйственных животных / А.И. Желтиков, В.Л. Петухов, О.С. Короткевич, А.Г. Незавитин // Фундаментальные и прикладные проблемы охраны окружающей среды: Тезисы докладов, Томск, 12–16 сентября 1995 года. – Томск: Томский университет, Институт оптики атмосферы, 1995. – Том 3. – С. 222-223.
34. Жучаев К.В. Межпородные различия по биохимическим параметрам крови свиней / К.В. Жучаев, Т.А. Дементьева // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2005. – № 5. – С. 86-88.
35. Забашта Н.Н. Зависимость между содержанием токсичных микроэлементов в рационе и степенью их накопления в мясе и внутренних органах свиней / Н.Н. Забашта, Е.Н. Головкин // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2014. – Т 2. – № 3. – С. 159-164.

36. Зайко О.А. Изменчивость и корреляции химических элементов в органах и тканях свиней скороспелой мясной породы СМ-1: дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2014. – 182 с.
37. Зайко О.А. Влияние генофонда семейств скороспелой мясной породы свиней на аккумуляцию свинца в некоторых органах и тканях / О.А. Зайко, Т.В. Коновалова // Мир, науки, культуры, образования. – 2013. – № 4 (41). – С. 432-433.
38. Зайчик В.Е. Медицинская и биологическая элементология как новые научные дисциплины: состояние и перспективы / В.Е. Зайчик // Геохимия живого вещества: материалы международной молодежной школы-семинара (Томск, 2–5 июня 2013 г.). – Томск: изд-во Томского политехнического университета, 2013. – С. 76-82.
39. Зигель Х. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Х. Зигель // Москва: Мир, 1993. – 366 с.
40. Зиновьева Н.А. Оценка вклада различных популяций в генетическое разнообразие свиней корня крупной белой породы / Н.А. Зиновьева, В.Р. Харзинова, Е.И. Сизарева [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2012. – Т. 47, № 6. – С. 35-42.
41. Зиновьева Н.А. Сохранение локальных пород / Н.А. Зиновьева, В.А. Серов, В.Л. Адаменко, Л.К. Эрнст // Животноводство России. – 2006. – № 6. – С. 46-47.
42. Ильин В.Б. Микроэлементы и тяжелые металлы в почвах и растениях Новосибирской области / В.Б. Ильин, А.И. Сысо // Новосибирск: СО РАН, 2001. – 229 с.
43. Кабата-Пендиас А. Микроэлементы в почвах и растениях / А. Кабата-Пендиас, Х. Пендиас // Москва: Мир, 1989. – 439 с.
44. Камалдинов Е.В. Изменчивость и наследуемость концентрации витамина С в плазме крови свиней: дис. ... канд. биол. наук / Новосиб. гос. аграр.

ун-т.; Камалдинов Евгений Варисович. – Новосибирск, 2003. – 141 с. – Библиогр.: с. 108-131.

45. Камалдинов Е.В. Генофонд пород крупного рогатого скота и свиней Западной Сибири: дис... д-ра биол. наук. – Новосибирск. – 2013. – 440 с.

46. Каспрова Ю.А. Экологически неблагоприятные территории: особенности правового режима / Ю.А. Каспрова: автореф. дис. ... канд. юр. наук. – Москва. – 2014. – 23 с.

47. Ковалёнок Ю.К. Оптимизация пробоподготовки волосяного покрова животных для проведения микроэлементного анализа / Ю.К. Ковалёнок // Вестник курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2012. – № 3. – С. 78-80.

48. Кокаева М. Влияние антиоксиданта и адсорбента на процессы пищеварительного и промежуточного обмена у дойных коров при денитрификации / М.Г. Кокаева, Р.Б. Темираев // Журнал фармацевтических наук и исследований. – 2017. – № 9(12). – С. 2401-2404.

49. Коробкин В.И. Экология / В.И. Коробкин, Л.В. Передельский // Ростов н/Д: Феникс. – 2011. – 576 с.

50. Короткевич О.С. Биохимические, гематологические параметры и аккумуляция тяжелых металлов в органах и тканях свиней скороспелой мясной породы / О.С. Короткевич, О.А. Желтикова, В.Л. Петухов // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2009. – № 4. – С. 41-43.

51. Костомахин Н.М. Состояние мясного скотоводства и технологии содержания животных / Н.М. Костомахин, М.Н. Костомахин // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2015. – № 9. – С. 48-53.

52. Костомахин Н.М. Характеристика и эффективное использование пород мясного направления продуктивности / Н.М. Костомахин // Главный зоотехник. – 2013. – № 11. – С. 3-9.

53. Князев С.П. Генетическое изучение диких кабанов в связи с проблемой микроэволюции политипического вида *Sus scrofa* L. / С.П. Князев, С.В. Никитин, Р.Б. Айтназаров [и др.] // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сборник III Всероссийской (национальной) научной конференции, Новосибирск, 20 декабря 2018 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный аграрный университет, 2018. – С. 367-369.

54. Линник П.Н. Формы миграции металлов в пресных поверхностных водах / П.Н. Линник, Б.И. Набиванец // Л.: Гидрометеиздат, 1986. – 269 с.

55. Максимов Г.В. Породы свиней: Учебное пособие / Г.В. Максимов, Н.В. Иванова, А.Г. Максимов. – Персиановский: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Донской государственный аграрный университет», 2018. – 184 с.

56. Менякина А.Г. Миграция тяжелых металлов в органах и тканях откармливаемых свиней при включении в кормосмесь мергеля / А.Г. Менякина, Л.Н. Гамко // Сборник научных статей по материалам XXIII Международной научно-практической конференции: ФГБНУ ВНИИплем. 2016. – С. 195-199.

57. Минеев В.Г. Агрохимия. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2004. – 719 с.

58. Мирошников С.А. Элементный состав шерсти как модель для изучения межэлементных взаимодействий / С.А. Мирошников [и др.] // Вестник мясного скотоводства. – 2016. – № 4. – С. 9-14.

59. Мищанин Ю.Ф. Концентрация витаминов и микроэлементов в мясе различных видов животных / Ю.Ф. Мищанин, Р.Ю. Куц // Кубанский государственный технологический университет: Известия вузов. – 2003. – № 4. С. 16-18.

60. МУК 4.1.1482-03 Методы контроля. химические факторы. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления методом атомной эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной

плазмой [Текст]. – Введ. 2003-06-30. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 56 с.

61. Мур Дж. В. Тяжелые металлы в природных водах / Дж. В. Мур, С. Рамамурти // Москва: Мир. – 1987. – 298 с.

62. Назаренко А.В. Влияние генофонда породы на содержание и изменчивость меди в печени свиней / А.В. Назаренко, О.А. Зайко, Т.В. Коновалова [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2023. – № 3(68). – С. 262-271.

63. Назаренко А.В. Закономерности аккумуляции кадмия в органах и щетине свиней кемеровской породы / А.В. Назаренко, О.А. Зайко, Т.В. Коновалова [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2023. – № 1(66). – С. 140-149.

64. Назаренко А.В. Содержание и изменчивость кадмия в щетине свиней разных пород / А.В. Назаренко, О.А. Зайко, Д.А. Александрова // Актуальные проблемы сельского хозяйства горных территорий: Материалы VII-й Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Горно-Алтайского государственного университета, Горно-Алтайск, 06–08 июня 2019 года. – Горно-Алтайск: Горно-Алтайский государственный университет, 2019. – С. 386-389.

65. Назаренко А.В. Содержание и изменчивость железа в печени и мышцах кемеровской породы свиней / А.В. Назаренко, Е.П. Мазурина, Е.В. Фихман // МНСК-2018: Сельскохозяйственные науки: Материалы 56-й Международной научной студенческой конференции, Новосибирск, 22–27 апреля 2018 года. – Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2018. – С. 71.

66. Назаренко А.В. Аккумуляция кадмия и свинца в производных кожи кемеровской породы свиней / А.В. Назаренко, О.И. Себежко, Ю.В. Волков [и др.] // Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Казахстана, Монголии, Беларуси и Болгарии: сборник научных докладов XX



Международной научно-практической конференции, Новосибирск, 04–06 октября 2017 года. Том Часть 1. – Новосибирск: Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, 2017. – С. 419-422.

67. Назаренко А.В. Сравнительная характеристика уровня Fe и Cu в мышечной ткани свиней разных пород / А.В. Назаренко // Кормопроизводство, продуктивность, долголетие и благополучие животных: Материалы международной научно-практической конференции, Новосибирск, 25 октября 2018 года. – Новосибирск: Издательский центр НГАУ «Золотой колос», 2018. – С. 44-47.

68. Назаренко А.В. Белковый обмен у свиней кемеровской породы / А.В. Назаренко, О.И. Себежко, В.А. Андреева [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2019. – № 4(53). – С. 55-64.

69. Назаренко А.В. Взаимосвязь свинца и цинка в щетине свиней / А.В. Назаренко, В.А. Андреева, О.С. Короткевич // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сборник IV Всероссийской (национальной) научной конференции, Новосибирск, 20 декабря 2019 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2019. – С. 208-211.

70. Назаренко А.В. Корреляция марганца в щетине с некоторыми биохимическими показателями сыворотки крови свиней / А.В. Назаренко, О.А. Зайко, Т.В. Коновалова // Главный зоотехник. – 2021. – № 9(218). – С. 47-52.

71. Назаренко А.В. Ассоциация уровня цинка в печени с некоторыми гематологическими показателями крови свиней Кемеровской породы / А.В. Назаренко // Проблемы биологии, зоотехнии и биотехнологии : сборник трудов научно-практической конференции научного общества студентов и аспирантов биолого-технологического факультета, Новосибирск, 14–18 декабря 2020 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2021. – С. 161-164.

72. Нарожных К.Н. Изменчивость, корреляции и уровень тяжелых металлов в органах и тканях герефордского скота в условиях Западной Сибири: дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2019. – 163 с.

73. Нарожных К.Н. Межвидовые различия по концентрации тяжелых металлов в производных кожи животных / К.Н. Нарожных, Т.В. Коновалова, И.С. Миллер [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-26. – С. 5815-5819.

74. Орлов Д.С. Экология и охрана биосферы при химическом загрязнении / Д.С. Орлов, Л.К. Садовникова, И.Н. Лозановская // М.: Высшая школа, 2002. – 334 с.

75. Панов Б.Л. Проблемы селекции сельскохозяйственных животных / Б.Л. Панов, В.Л. Петухов, Л.К. Эрнст [и др.]. – Новосибирск: Сибирское издательско-полиграфическое и книготорговое предприятие «Наука» РАН, 1997. – 283 с.

76. Патент 2761031 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения уровня цинка в почках свиней / О.А. Зайко, А.В. Назаренко, О.И. Себежко [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2021101423; заявл. 22.01.2021; опубл. 02.12.2021, Бюл. № 34. – 6 с.: ил.

77. Патент 2762614 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения уровня железа в печени свиней / О.А. Зайко, Т.В. Коновалова, О.И. Себежко [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2021107856; заявл. 23.03.2021; опубл. 21.12.2021, Бюл. № 36. – 6 с.: ил.

78. Патент 2342659 Рос. Федерация, МПК G01N 33/50. Способ определения содержания кадмия в органах и мышечной ткани свиней / В.Л. Петухов, О.А. Желтикова, А.И. Желтиков [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2007111437/15; заявл. 28.03.2007; опубл. 27.12.2008, Бюл. № 36. – 7 с.: ил.

79. Патент 2758902 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ оценки кадмия в мышечной ткани крупного рогатого скота / К.Н. Нарожных, Э.С.

Соколова, Т.В. Коновалова [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2020124521; заявл. 14.07.2020; опубл. 02.11.2021, Бюл. № 3. – 6 с.: ил.

80. Патент 2760089 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения содержания лития в мышечной ткани крупного рогатого скота / Т.В. Коновалова, Е.И. Тарасенко, О.С. Короткевич [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2021106116; заявл. 09.03.2021; опубл. 22.11.2021, Бюл. № 33. – 7 с.: ил.

81. Патент 2765236 Рос. Федерация, МПК G01N 33/53. Способ оценки содержания меди в печени овец / Р.Т. Саурбаева, В.А. Андреева, Е.А. Климанова [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2021106117; заявл. 09.03.2021; опубл. 26.01.2022, Бюл. № 3. – 5 с.: ил.

82. Патент 2761045 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения содержания железа в мышечной ткани рыбы / К.С. Рязкина, Т.В. Коновалова, О.И. Себежко [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2021103652; заявл. 12.02.2021; опубл. 02.12.2021, Бюл. № 3. – 5 с.: ил.

83. Патент 2555518 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения содержания меди в мышечной ткани рыбы / О.С. Короткевич, И.С. Миллер, Т.В. Коновалова [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2014131162/15; заявл. 28.07.2014; опубл. 10.07.2015, Бюл. № 19. – 6 с.: ил.

84. Патент 2421726 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения содержания свинца в органах крупного рогатого скота / О.С. Короткевич, В.Л. Петухов, М.В. Стрижкова [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2010113845/15; заявл. 08.04.2010; опубл. 20.06.2011, Бюл. № 17. – 6 с.: ил.

85. Патент 2426119 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения содержания кадмия в мышечной ткани крупного рогатого скота /

В.Л. Петухов, О.С. Короткевич, А.И. Желтиков [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2010111307/15; заявл. 24.03.2010; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 22. – 7 с.: ил.

86. Патент 2591825 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения содержания кадмия в печени крупного рогатого скота / О.С. Короткевич, К.Н. Нарожных, Т.В. Коновалова [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2015116391/15; заявл. 29.04.2015; опубл. 20.07.2016, Бюл. № 20. – 5 с.: ил.

87. Патент 2602915 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения концентрации свинца в легких крупного рогатого скота / Т.В. Коновалова, О.С. Короткевич, К.Н. Нарожных [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2015130994/15; заявл. 24.07.2015; опубл. 20.11.2016, Бюл. № 32. – 6 с.: ил.

88. Патент 2629605 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения уровня свинца в мышечной ткани крупного рогатого скота / К.Н. Нарожных, Т.В. Коновалова, Н.И. Шишин [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосиб. гос. аграр. ун-т. – № 2016144037; заявл. 08.11.2016; опубл. 30.08.2017, Бюл. № 25. – 6 с.: ил.

89. Переломов Л.В. Взаимодействие редкоземельных элементов с биотическими и абиотическими компонентами почв / Л.В. Переломов // Агрохимия. – 2007. – № 11. – С. 85-96.

90. Подольников М.В. Содержание микроэлементов в органах и тканях молодняка свиней на откорме / М.В. Подольников, Л.Н. Гамков, В.Е. Подольников // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: сб. науч. трудов. – Горки: БГСХА, 2012. – Вып.15. – Ч. 1. – С. 180-185.

91. Постановление Правительства Кемеровской области – Кузбасса от 25.12.2020 № 787 О внесении изменений в постановление Коллегии Администрации Кемеровской области от 16.09.2016 № 362 «Об утверждении государственной программы Кемеровской области – Кузбасса «Экология,

недропользование и рациональное водопользование» на 2017 – 2024 годы». URL: <https://docs.cntd.ru/document/441678826> (дата обращения: 15.02.2022).

92. Решетов В.Б. Продуктивность и использование энергии корма коровами в зависимости от уровня протеина в рационе / В.Б. Решетов, Е.А. Надаляк // Тез. Докл. Всесоюзного совещания: Белково-аминокислотное питание сельскохозяйственных животных. – Боровск, 1986. – С. 41-41.

93. Росляков Н.А. Экогеохимия Западной Сибири (тяжелые металлы и радионуклиды) / Н.А. Росляков, В.П. Ковалев, Ф.В. Сухоруков [и др.] // Новосибирск: НИЦ ОИГГМ СО РАН, 1996. – 248 с.

94. Россия в 2024 году может поставить 100 тыс. тонн свинины в Китай [Электронный ресурс]: ТАСС. – Режим доступа: <https://tass.ru/ekonomika/21014951> (дата обращения: 10.04.2024)

95. Сайт Росприроднадзора. Отчет 2-ТП (воздух) за 2019 год, дата актуализации 02 июля 2020 года. URL: <https://rpn.gov.ru/activity/reports-receiving/air/> (дата обращения: 15.02.2022)

96. Самохин В.Т. Комплексный гипомикроэлементоз и здоровье / В.Г. Самохин [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2004. – № 4(5). – С. 119-121.

97. СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. – М.: ФГУП «Интерсен», 2002. – 168 с.

98. СанПиН 2.2.1/2.2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов». – М.: Информационно-издательский центр Госкомсанэпиднадзора России, 2003. – 53 с.

99. Себежко О.И. Биохимический профиль свиней кемеровской породы / О.И. Себежко, О.С. Короткевич, А.В. Назаренко // Актуальные проблемы агропромышленного комплекса: сборник трудов научно-практической конференции преподавателей, студентов, магистрантов и аспирантов, посвященный 80-летию Новосибирского ГАУ, Новосибирск, 07–11 ноября 2016

года / Новосибирский государственный аграрный университет. – Новосибирск: Золотой колос, 2016. – С. 250-256.

100. Себежко О.И. Гематологический статус скороспелой мясной и крупной белой пород свиней в начальный постнатальный период онтогенеза / О.И. Себежко, В.В. Гарт, В.Н. Дементьев // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 3. – С. 53-55.

101. Себежко О.И. Гематологический статус свиней Кемеровской породы / О.И. Себежко, О.С. Короткевич, А.В. Назаренко // Актуальные проблемы агропромышленного комплекса: сборник трудов научно-практической конференции преподавателей, студентов, магистрантов и аспирантов Новосибирского ГАУ, Новосибирск, 16–17 октября 2017 года / Новосибирский государственный аграрный университет. Том Выпуск 2. – Новосибирск: ИЦ «Золотой колос», 2017. – С. 212-219.

102. Свинец в окружающей среде: [под ред. В.В. Добровольского] // Москва: Наука. – 1987. – 181 с.

103. Свиначев И.Ю. Проблемы и перспективы индустриального свиноводства / И.Ю. Свиначев // Животноводство России. – 2020. – № 11. – С. 20-23.

104. Скальный А.В. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Скальный, А.А. Кудрин, А.А. Жаворонков, М.Г. Скальная. – Москва: КМК, 2000. – 537 с.

105. Скальный А.В. Медицинская элементология / А.В. Скальный, М.Г. Скальная, А.А. Киричук, А.А. Тиньков. – Издание второе, исправленное и дополненное. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2021. – 199 с.

106. Смолин С.Г. Физиология системы крови: метод. указания / С.Г. Смолин // Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2014. – 50 с.

107. Солошенко В.А. Продовольственная независимость – направления совершенствования кормопроизводства / В.А. Солошенко, С.Н. Магер, Д.С. Адушинов, С.С. Князев // Зоотехния. – 2023. – № 3. – С. 7-10.

108. Стратегия социально-экономического развития Кемеровской области до 2035 года // Сайт Администрации Правительства Кузбасса. 2018. С. 31-32. URL: <https://ako.ru/deyatelnost/strategicheskoe-planirovanie-kemerovskoy-oblasti-.php> (дата обращения: 15.02.2022).

109. Стрижкова М.В. Содержание, изменчивость и корреляция макроэлементов в органах и тканях крупного рогатого скота черно-пестрой породы / М.В. Стрижкова: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2018. – 21 с.

110. Сысо А.И. Российские нормативы оценки качества почв и кормов: проблемы их использования // Экологический мониторинг окружающей среды: материалы международной школы молодых ученых, Новосибирск, 03–08 октября 2016 года / Новосибирский государственный аграрный университет. – Новосибирск: Издательский центр НГАУ «Золотой колос», 2016. – С. 153-168.

111. Тихонов И.Т. Содержание свиноматок / И.Т. Тихонов. – М.: Росагропромиздат, 1989. – 92 с.

112. Тихонов И.Т. Откорм свиней / И.Т. Тихонов. – М.: Росагропромиздат, 1991. – 64 с.

113. Тихонов В.Н. Микроэволюционная теория и практика породообразования свиней / В.Н. Тихонов, К.В. Жучаев. – Новосибирск: СП «Наука» РАН, 2008. – 395 с.

114. Трахтенберг И.М. обоснование безопасных уровней содержания вредных веществ в объектах внешней среды системное или комплексное? / И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 2. – С. 4-8.

115. Файзрахманов Р.Н. Состояние белкового и минерального обмена веществ у коров при применении витаминно-минерального концентрата

«Сапромикс» / Р.Н. Файзрахманов, М.А. Багманов, Р.Н. Файзрахманов [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т. 214. – С. 456-460.

116. Фомина М.В. Вплив різних сполук заліза на хімічний та мікроелементний склад печінки свиней / М.В. Фомина, Б.М. Калинин, Г.М. Коваль // Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. – 2017. – Т 19. – № 80. – С. 103-106.

117. Черепанов Г.Г. Современные подходы к проблеме прогнозирования продуктивности и адаптивно-метаболическая концепция нормирования питания животных / Г.Г. Черепанов // Материалы Международной конференции: Актуальные проблемы биологии в животноводстве. ВНИИФБиП с.-х. животных. – Боровск, 1997. – С. 18-27.

118. Шахов А.Г. Экологические проблемы здоровья животных и пути их решения / А.Г. Шахов, М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама // Ветеринария. – 2003. – № 25. – С. 3-6.

119. Шейко И.П. Свиноводство : учебник для студентов учреждений высшего образования по специальности "Зоотехния" / И.П. Шейко, В.С. Смирнов, Р.И. Шейко. – Минск : ИВЦ Минфина, 2013. – 376 с.

120. Экологические проблемы Кемеровской области / Кемеровская областная научная библиотека им. В. Д. Федорова; Отдел библиотечного краеведения. – Кемерово, 2016. – Вып. 20. – 66 с.

121. Эрнст Л.К. Оптимизация микрофлоры желудочно-кишечного тракта сельскохозяйственных животных / Л.К. Эрнст, Г.Ю. Лаптев; Л.К. Эрнст, Г.Ю. Лаптев; Российская акад. с.-х. наук, ООО "БИОТРОФ". – Москва: БИОТРОФ, 2011. – 201 с.

122. Ярован Н.И. Уровень эссенциальных микроэлементов в мясе свиней при скармливании им хотынецких природных цеолитов / Н.И. Ярован, Д.С. Учасов // Вестник ОрелГАУ. – 2017. – № 3. – С. 89-93.



123. Abboud S. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism / S. Abboud, D.J. Haile // *J. Biol. Chem.* – 2000. – № 275(26). – P. 19906-19912.
124. Abeni F. Blood parameters in fattening pigs from two genetic types fed diet with three different protein concentrations / F. Abeni, F. Petrera, A.D. Prà [et al.] // *Translational Animal Science.* – 2018. – Vol. 2. – Iss. 4. – P. 372-382.
125. Adamse P. Cadmium, lead, mercury and arsenic in animal feed and feed materials – trend analysis of monitoring results / P. Adamse, H.J. Van der Fels-Klerx, J. de Jong // *Food Addit. Contam. – Part A.* – 2017. – № 34. – P. 1298-1311.
126. Agarwal R. Effect of selenium pretreatment in chronic mercury intoxication in rats / R. Agarwal, J.R. Behari // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* – 2007. – Vol. 79. – № 3. – P. 306-310.
127. Ahamed M. Environmental lead toxicity and nutritional factors / M. Ahamed, M.K.J. Siddiqui // *Clin. Nutr.* – 2007. – № 26(4). – P. 400-408.
128. Ahmad K.A. Decreased liver hepcidin expression in the Hfe knockout mouse / K.A. Ahmad, J.R. Ahmann, M.C. Migas [et al.] // *Blood Cells, Molecules & Diseases.* – 2002. – № 29. – P. 361-366.
129. Alexander J. European Food Safety Authority Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to cadmium as undesirable substance in animal feed / J. Alexander [et al.] // *EFSA J.* – 2004. – № 72. – P. 1-24.
130. Al-Mashhadi A.L. Diet-Induced abdominal obesity, metabolic changes, and atherosclerosis in hypercholesterolemic minipigs / A.L. Al-Mashhadi, C.B. Poulsen, C. Von Wachenfeldt [et al.] // *Journal of Diabetes Research.* – 2018.
131. Alscher D.M. Induction of metallothionein in proximal tubular cells by zinc and its potential as an endogenous antioxidant / D.M. Alscher, N. Braun, D. Biegger [et al.] // *Kidney Blood Press.* – 2005. – Vol. 28. – P. 127-133

132. Ando M. The inhibition of vitamin D-stimulated intestinal calcium transport in rats after continuous oral administration of cadmium / M. Ando [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1981. – № 61. – P. 297-301.
133. Andrews N.C. The iron transporter DMT1 / N.C. Andrews // *Int J. Biochem. Cell. Biol.* – 1999. – № 31. – P. 991-994.
134. Annual Report 2017. The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2017. European Medicines Agency, 2018. – P. 107. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf) (accessed: 15.02.2022).
135. Bao Y. Trace mineral nutrition for broiler chickens and prospects of application of organically complexed trace minerals: A review / Y. Bao, M. Choct // *Animal Production Sciences.* – 2009. – № 49(4). – P. 269-282.
136. Bekenev V.A., Fats of pigs of different breeds and chemical composition in the diet of animals / V.A. Bekenev, S.N. Mager, A.A. Arishin [et al.] // *Natural Products Journal.* – 2023. – Vol. 13, No. 3. – P. 60-71.
137. Bekenev V.A. Free radicals and their role in the viability and reproduction of animals / V.A. Bekenev, I.V. Bolshakova, F. Frolova // *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Proceedings of the International Conference, China, Beijing.* – Vol. – Part 1. – 2020. – P. 211-218.
138. Bekus I.R. Biochemical parameters of lipid metabolism in animals affected by heavy metal salts and treated with carnitine chloride and sodium alginate / Bekus, I.R. [et al.] // *International Journal of Medicine and Medical Research.* – 2016. – Vol. 2. – № 2. – P. 42-46.
139. Bhargava A. Approaches for enhanced phytoextraction of heavy metals / A. Bhargava [et al.] // *J. Environ. Manage.* – 2012. – № 105. – P. 103-120.
140. Bhattarai S. Stillbirths in relation to sow hematological parameters at farrowing: A cohort study / S. Bhattarai, T. Framstad, J. Nielsen // *J. Swine Health Prod.* – 2018. – Vol. 26. – P. 215-222.

141. Blaabjerg K. The use of zinc and copper in pig production / K. Blaabjerg, H.D. Poulsen // DCA. National Center of Jordburg og og Fødevarer. – 2017. – P. 1-17.
142. Blachier F. Comparative capacities of the pig colon and duodenum for luminal iron absorption / F. Blachier, P. Vaugelade, V. Robert [et al.] Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – № 85. – P. 185-192.
143. Bondzio A. Feeding low or pharmacological concentrations of zinc oxide changes the hepatic proteome profiles in weaned piglets / A. Bondzio [et al.] // PLoS One. – 2013. – T. 8. – № 11. – P. 81202.
144. Bouchard M.F. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water / M.F. Bouchard, S. Sauvé, B. Barbeau [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2011. – № 119(1). – P. 138-143.
145. Boulbria G. Haematological reference intervals of sows at end gestation in ten French herds, the impact of parity on haematological parameters and the consequences on reproductive performance / G. Boulbria, C.T. Costa, V. Normand [et al.] // Porc. Health Manag. – 2021. – Vol. 7. – P. 47.
146. Boulton J. Overexpression of cellular iron import proteins is associated with malignant progression of esophageal adenocarcinoma / J. Boulton [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2008. – № 14. – P. 379-387.
147. Bremner I. Effect of copper and zinc status on susceptibility to cadmium intoxication / I. Bremner, J.K. Campbell // Environ. Health Perspectives. – 1978. – Vol. 25. – P. 125-128.
148. Brzoska M.M. Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium / M.M. Brzoska, J. Moniuszko-Jakoniuk // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2005. – Vol. 202. – P. 68-83.
149. Brzoska M.M. Interactions between cadmium and zinc in the organism / M.M. Brzoska, J. Moniuszko-Jakoniuk // Food Chem. Toxicol. – 2001. – Vol. 39. – P. 967-980.

150. Brzoska M.M. The influence of calcium content in diet on cumulation and toxicity of cadmium in the organism / M.M. Brzoska, J. Moniuszko-Jakoniuk // Arch. Toxicol. – 1998. – Vol. 72. – 63-73.
151. Brzóska M.M. Zinc supplementation can protect from enhanced risk of femoral neck fracture in male rats chronically exposed to cadmium / M.M. Brzóska [et al.] // Exp. Toxicol. Pathol. – 2011. – № 63. – P. 491-498.
152. Buchet J.P. Renal effects of cadmium body burden of the general population / J.P. Buchet [et al.] // The Lancet. – 1990. – Vol. 336, № 8717. – P. 699-702.
153. Burch R.E. Newer aspects of the roles of zinc, manganese, and copper in human nutrition / R.E. Burch, H.K. Hahn, J.F. Sullivan // Clin. Chem. – 1975. – № 21. – P. 501-520.
154. Cai Q. Food chain transfer of cadmium and lead to cattle in a lead–zinc smelter in Guizhou / Q. Cai [et al.] // China Environ. Pollut., – 2009. – № 157. – P. 3078-3082.
155. Camacho-Rea C. Evaluation of metabolic, endocrine and growth features in the Mexican hairless pig to determinate its potencial as model for obesity in comparison with commercial pigs / C. Camacho-Rea, M.E. Arechavaleta-Velasco, G. Carlos [et al.] // Italian Journal of Animal Science. – 2010. – Vol. 9(4). – P. 84.
156. Cámara P.S. Determination of the immunotoxic potential of heavy metals on the functional activity of bottlenose dolphin leukocytes in vitro / P.S. Cámara, M.J. Muñoz Carballo, J.M. Sánchez-Vizcaíno // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2008. – Vol. 121. – № 3-4. – P. 189-198.
157. Canty M.J. Essential elements and heavy metal concentrations in a small area of the Castlecomer Plateau Co. Kilkenny, Ireland: implications for animal performance / M.J. Canty [et al.] // Ir. J. Agric. Food Res. – 2011. – № 50. – P. 223-238.

158. Capell-Hattam I.M. Sterol evolution: cholesterol synthesis in animals is less a required trait than an acquired taste / I.M. Capell-Hattam, A.J. Brown // *Current Biology*. – 2020. – Vol. 30. – Issue 15. – P. 886-888.

159. Casalino E. Enzyme activity alteration by cadmium administration to rats: the possibility of iron involvement in lipid peroxidation / E. Casalino, C. Sblano, C. Landriscina // *Arch Biochem. Biophys.* – 1997. – № 346. – P. 171-179.

160. Chałabis-Mazurek A. The Concentration of Selected Heavy Metals in Muscles, Liver and Kidneys of Pigs Fed Standard Diets and Diets Containing 60% of New Rye Varieties / A. Chałabis-Mazurek, J.L. Valverde Piedra, S. Muszyński [et al.] // *Animals (Basel)*. – 2021. – № 11(5). – P. 1377.

161. Chase C.C. Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response / C.C. Chase, D.J. Hurley, A.J. Reber // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* – 2008. – № 24(1). – P. 87-104.

162. Chen H. Hephaestin is a ferroxidase that maintains partial activity in sex linked anemia mice / H. Chen, Z.K. Attieh, T. Su [et al.] // *Blood*. – 2004. – № 103. – P. 3933-3939.

163. Clapperton M. Selection for lean growth and food intake leads to correlated changes in innate immune traits in Large White pigs / M. Clapperton, S.C. Bishop, E.J. Glass // *Anim. Sci.* – 2006. – Vol. 82. – P. 867-876.

164. Clemens S. Toxic metal accumulation, responses to exposure and mechanisms of tolerance in plants / S. Clemens // *Biochimie*. – 2006. – Vol. 88. – № 11. – P. 1707-1719.

165. Cohen N.L. Determinants of copper deficiency anemia in rats / N.L. Cohen, C.L. Keen, L.S. Hurley, B. Lönnerdal // *J. Nutr.* – 1985. – № 115. – P. 710-725.

166. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006. Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union*. – 2006. – Vol. 364. – P. 5-24.

167. Coppen D.E. Studies on the roles of apotransferrin and caeruloplasmin (EC 1.16.3.1) on iron absorption in copper-deficient rats using an isolated vascularly- and lumenally-perfused intestinal preparation / D.E. Coppen, N.T. Davies // *Br. J. Nutr.* – 1988. – № 60. – P. 361-373.
168. Cortese M. The Effects of Decreasing Dietary Crude Protein on the Growth Performance, Feed Efficiency and Meat Quality of Finishing Charolais Bulls / M. Cortese, S. Segato, I. Andrighetto // *Animals.* – 2019. – № 9. – P. 906.
169. Dai S.Y. Heavy metal contamination of animal feed in Texas / S.Y. Dai // *J. Regulat. Sci.* – 2016. – №1. – P. 21-32.
170. Darinka Z.D. Lead and cadmium concentrations in meat, liver and kidney of Slovenian cattle and pigs from 1989 to 1993 / Z.D. Darinka // *Food Additives & Contaminants.* – 1996. – № 13(2). – P. 237-241.
171. Das A. Combination of glucosamine and chondroitin in knee OA / A. Das, T.A. Hammad // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2000. – Vol. 8(5). – P. 343-350.
172. Das M. Need of education and awareness towards zinc supplementation / M. Das, R. Das // *Int. J. Nutr. Metab.* – 2012. – № 4. – P. 45-50.
173. Deloncle R. Is brain copper deficiency in Alzheimer's, Lewy body, and Creutzfeldt Jakob diseases the common key for a free radical mechanism and oxidative stress induced damage? / R. Deloncle, O. Guillard // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2015. – Vol. 43. – № 4. – P. 1149-1156.
174. Doležalová W.H. Potential Ecological Risk and Human Health Risk Assessment of Heavy Metal Pollution in Industrial Affected Soils by Coal Mining and Metallurgy in Ostrava, Czech Republic / W.H. Doležalová, S. Mihočová, P. Chovanec, J. Pavlovský // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – № 16(22). – P. 4495.
175. Douglas-Stroebe E.K. Effects of lead-contaminated sediment and nutrition on mallard duckling behavior and growth / E.K. Douglas-Stroebe, G.L. Brewer, D.J. Hoffman // *J. Toxicol. Env. Health.* – 2004. – Vol. 68. – № 2. – P. 113-128.

176. Dubreuil P. Biochemistry reference values for Quebec lactating dairy cows, nursing sows, growing pigs and calves / P. Dubreuil, H. Lapierre // Can. J. Vet. Res. – 1997. – Vol. 61. – P. 235-239.
177. Džugan M. Cadmium-induced changes in hatchability and in the activity of aminotransaminases and selected lysosomal hydrolases in the blood plasma of Muscovy ducklings (*Cairina moschata*) / M. Džugan, M. Lis // Acta Veterinaria Hungarica. – 2016. – № 64(2). – P. 239-249.
178. Eastman R.R. Hair as a biomarker of environmental manganese exposure / R.R. Eastman, T.P. Jursa, C. Benedetti [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2013. – № 47(3). – P. 1629-1637.
179. Eisenstein R.S. Discovery of the ceruloplasmin homologue hephaestin: new insight into the copper/iron connection / R.S. Eisenstein // Nutr. Rev. – 2000. – № 58. – P. 22-26.
180. Ercal N. Toxic metals and oxidative stress Part. I: Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage / N. Ercal, H. Gurer-Orhan, N. Aykin-Burns // Curr. Top. Med. Chem. – 2001. – № 1(6). – P. 529-539.
181. Ergurhan-Ilhan I. Level of oxidative stress and damage in erythrocytes in apprentices indirectly exposed to lead / I. Ergurhan-Ilhan [et al.] // Pediatr. Int. – 2008. – Vol. 50. – № 1. – P. 45-50.
182. Espín S. Delta-aminolevulinic acid dehydratase ( $\delta$ ALAD) activity in four free-living bird species exposed to different levels of lead under natural conditions / S. Espín [et al.] // Environmental Research. – 2015. – № 137. – P. 185-198.
183. Espinosa C.D. Effects of copper hydroxychloride on growth performance and abundance of genes involved in lipid metabolism of growing pigs / C.D. Espinosa, R.S. Fry, M.E. Kocher, H.H. Stein // J. Anim. Sci. – 2020. – № 98(1). – P. 369.
184. Evangelou M.W. Chelate assisted phytoextraction of heavy metals from soil. Effect, mechanism, toxicity, and fate of chelating agents / M.W. Evangelou, M. Ebel, A. Schaeffer // Chemosphere. – 2007. – Vol. 68. – № 6. – P. 989-1003.

185. European Commission. Commission Regulation of 8 March 2001: Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (EC No. 466/2001). – 2001.
186. Eybl V. Protective effect of manganese in cadmium-induced hepatic oxidative damage, changes in cadmium distribution and trace elements level in mice / V. Eybl, D. Kotyzová // *Interdiscip. Toxicol.* – 2010. – № 3(2). – P. 68-72.
187. Eze J.I. Hematological profiles of pigs raised under intensive management system in south-eastern Nigeria / J.I. Eze, J.I. Onunkwo, S.V.O Shoyinka [et al.] // *Niger Vet. J.* – 2010. – № 31. – P. 115-123.
188. Fageria N.K. Micronutrients in crop production / N.K. Fageria, V.C. Baligar, R.B. Clark // *Adv. Agron.* – 2002. – Vol. 77. – P. 185-268.
189. Falandysz J. Some toxic and essential trace metals in swine from Northern Poland / J. Falandysz // *The Science of the Total Environment.* – 1993. – № 136. – P. 193-204.
190. Falk M. Effects of dietary sodium selenite and organic selenium sources on immune and inflammatory responses and selenium deposition in growing pigs / Falk M. [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 50. – P. 527-536.
191. Fielder S. Serum biochemical references ranges. Appendixes. Merck veterinary manual / S. Fielder // Elsevier. – 2015.
192. Fieten H. New canine models of copper toxicosis: diagnosis, treatment, and genetics / H. Fieten, L.C. Penning, P.A. Leegwater, J. Rothuizen // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2014. – Vol. 1314. – P. 42-48.
193. Fischer A.B. Testing of chelating agents and vitamins against lead toxicity using mammalian cell cultures / A.B. Fischer [et al.] // *Analyst.* – 1998. – Vol. 123. – P. 55-58.
194. Flora S.J. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility / S.J. Flora // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – № 51(2). – P. 257-281.
195. Flores-Arce M.F. Proceedings of the international symposium on selenium-mercury interactions / M.F. Flores-Arce // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2007. – Vol. 119. – № 3. – P. 193-194.



196. Fleming R.E. Heparin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease / R.E. Fleming, W.S. Sly // *Proceedings of the National academy of sciences of the United States of America*. – 2001. – № 98. – P. 8160-8162.
197. Fosmire G. Zinc toxicity / G. Fosmire // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1990. – № 51(2). – P. 225-227.
198. Fox M.R. Effects of nutritional factors on metabolism of dietary cadmium at levels similar to those of man / M.R. Fox [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 1979. – Vol. 28. – P. 107-114.
199. Fox M.R. Effects of zinc, iron and copper deficiencies on cadmium in tissues of Japanese quail. *Environ* / M.R. Fox [et al.] // *Health Perspect.* – 1984. – Vol. 54. – P. 57-65.
200. Franklin R.B. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers / R.B. Franklin, L.C. Costello // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – № 463. – P. 211-217.
201. Frantz N.Z. Effect of dietary nutrients on osteochondrosis lesions and cartilage properties in pigs / N.Z. Frantz, G.A. Andrews, M.D. Tokach [et al.] // *American Journal of Veterinary Research*. – 2008. – Vol. 69. – P. 617-624.
202. Frazer D.M. Cloning and gastrointestinal expression of rat hephaestin: relationship to other iron transport proteins / D.M. Frazer, C.D. Vulpe, A.T. McKie [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 931-939.
203. Fretts A. Dietary determinants of cadmium exposure in the Strong Heart Family Study / A. Fretts [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2017. – № 100. – P. 239-246.
204. Frieden E. New perspectives on the essential trace elements / E. Frieden // *J. Chem. Educ.* – 1985. – № 62. – P. 917-923.
205. Frieden E. The chemical elements of life / E. Frieden // *Sci Am.* – 1972. – № 227. – P. 52-60.

206. Fryzova R. Oxidative Stress and Heavy Metals in Plants / R. Fryzova // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* – 2018. – Vol. 245. – P. 129-156.
207. Fuente H. Effect of arsenic, cadmium and lead on the induction of apoptosis of normal human mononuclear cells / H. Fuente [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2002. – Vol. 129. – № 1. – P. 69-77.
208. Fujiwara Y. Cadmium induces iron deficiency anemia through the suppression of iron transport in the duodenum / Y. Fujiwara, J.Y. Lee, H. Banno [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2020. – № 332. – P. 130-139.
209. Fullmer C.S. Intestinal interactions of lead and calcium / C.S. Fullmer // *Neurotoxicology.* – 1992. – Vol. 13. – P. 799-808.
210. Gaetke L.M. Copper: toxicological relevance and mechanisms / L.M. Gaetke, H.S. Chow-Johnson, C.K. Chow // *Archives of Toxicology*, 2014. – Vol. 88. – № 11. – P. 1929-1938.
211. Ganz T. Heparin and iron homeostasis / T. Ganz, E. Nemeth // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – № 1823(9). – P. 1434-1443.
212. Garcon G. Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium / G. Garcon [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* – 2004. – Vol. 46. – P. 1180-1186.
213. Gauger P.C. Leukogram abnormalities in gnotobiotic pigs infected with porcine circovirus type 2 / P.C. Gauger, K.M. Lager, A.L. Vincent [et al.] // *Vet. Microbiol.* – 2011. – Vol. 154(1-2). – P. 185-190.
214. Ghorbe F. Effect of chronic lead exposure on kidney function in male and female rats: determination of a lead exposure biomarker / F. Ghorbe, M. Boujelbene, F. Makni-Ayadi // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2001. – Vol. 109. – № 5. – P. 457-463.
215. Gil V.M. Anemia and iron deficiency in heart failure / V.M. Gil, J.S. Ferreira // *Rev. Port. Cardiol.* – 2014. – № 33. – P. 39-44.

216. Goodarzi Z. Hepatoprotective effect of atorvastatin on cadmium chloride induced hepatotoxicity in rats / Z. Goodarzi, E. Karami, S. Yousefi [et al.] // *Life Sci.* – 2020. – № 254. – P. 117770.
217. Göhre V. Contribution of the arbuscular mycorrhizal symbiosis to heavy metal phytoremediation / V. Göhre, U. Paszkowski // *Planta.* – 2006. – Vol. 223. – № 6. – P. 1115-1122.
218. Goyer R.A. Nutrition and Metal toxicity / R.A. Goyer // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 1995. – Vol. 61 (3). – P. 646-650.
219. Goyer R.A. Toxic and essential metal interactions / R.A. Goyer // *Annual Review of Nutrition.* – 1997. – Vol. 17 (1). – P. 37-50.
220. Grant L.D. Lead and compounds. *Environmental Toxicants: Human Exposures and Their Health Effects* / L.D. Grant // 3rd ed. NJ, USA: Wiley, Hoboken. – 2008. – P. 757-809.
221. Grawé K.P. Cadmium levels in kidneys from Swedish pigs in relation to environmental factors-temporal and spatial trends / K.P. Grawé, T. Thierfelder, L. Jorhem, A. Oskarsson // *Sci. Total Environ.* – 1997. – Vol. 208(1-2). – P. 111-122.
222. Grindem C.B. Schalm's Veterinary Hematology, 6th edition / C.B. Grindem, J. Douglas, K. Weiss, J. Wardrop // *Vet. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 40(2). – P. 270-270.
223. Grosicki A. Influence of vitamin C on cadmium absorption and distribution in rats / A. Grosicki // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2004. – Vol. 18. – № 2. – P. 183-187.
224. Groten J.P. Dietary iron lowers the intestinal uptake of cadmium-metallothionein in rats / J.P. Groten, J.B. Luten, P.J. van Bladeren // *European Journal of Pharmacology: Environmental Toxicology and Pharmacology.* – 1992. – Vol. 228, № 1. – P. 23-28.
225. Gubler C.J. Studies on copper metabolism. III. The metabolism of iron in copper deficient swine / C.J. Gubler, M.E. Lahey, M.S. Chase [et al.] // *Blood.* – 1952. – № 7. – P. 1075-1092.

226. Guo G. Availability and assessment of fixing additives for the *in situ* remediation of heavy metal contaminated soils: a review / G. Guo, Q. Zhou, L.Q. Ma // *Environ. Monit. Assess.* – 2006. – Vol. 116. – № 1-3. – P. 513-528.
227. Gunshin H. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter / H. Gunshin, B. Mackenzie, U.V. Berger [et al.] // *Nature.* – 1997. – № 388. – P. 482-488.
228. Gupta M. An Overview of Selenium Uptake, Metabolism and Toxicity in Plants / M. Gupta, S. Gupta // *Front. Plant. Sci.* – 2017. – Vol. 7. – 2074 p.
229. Gurer H. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? / H. Gurer, N. Ercal // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 29. – P. 927-945.
230. Gurer-Orhan H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead exposed workers / H. Gurer-Orhan [et al.] // *Toxicology.* – 2004. – Vol. 195. – P. 147-154.
231. Grüngreiff K. The role of zinc in liver cirrhosis / K. Grüngreiff, D. Reinhold, H. Wedemeyer // *Ann. Hepatol.* – 2016. – № 15. – P. 7-16.
232. Györi Z. Cadmium and lead in Hungarian porcine products and tissues / Z. Györi, B. Kovács, P. Daniels [et al.] // *Journal of Science of Food and Agriculture.* – 2005. – Vol. 85. – P. 1049-1054.
233. Ha J-H. High-Iron Consumption impairs growth and causes copper-deficiency anemia in weanling Sprague-Dawley rats / J-H. Ha, C. Doguer, X. Wang, S.R. Flores, J.F. Collins // *PLoS ONE*, 2016. – № 11(8). – e0161033.
234. Habibian M. Effects of dietary selenium and vitamin E on immune response and biological blood parameters of broilers reared under thermoneutral or heat stress conditions / M. Habibian, S. Ghazi, M.M. Moeini, A. Abdolmohammadi // *Int. J. Biometeorol.* – 2014. – Vol. 58(5). – P. 741-752.
235. Hall A.C. Intestinal metallothionein and the mutual antagonism between copper and zinc in the rat / A.C. Hall, B.W. Young, I. Bremner // *J. Inorg. Biochem.* – 1979. – Vol. 11. – P. 57-66.

236. Hamilton D.L. Zinc, cadmium, and iron interactions during intestinal absorption in iron-deficient mice / D.L. Hamilton, J.E.C. Bellamy, J.D. Valberg [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1978. – Vol. 56. – P. 384-389.
237. Han S.G. Correlates of oxidative stress and free-radical activity in serum from asymptomatic shipyard welders / S.G. Han [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 1541-1548.
238. Hansen K.H. Speciation and mobility in straw and wood combustion fly ash / K.H. Hansen, A.J. Pedersen, L.M. Ottosen // *Chemosphere.* – 2001. – Vol. 45. – P. 123-128.
239. Harford C. Induction of metallothionein by simultaneous administration of cadmium (II) and zinc (II) / C. Harford, B. Sarkar // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – Vol. 177(1). – P. 224-228.
240. Harris E.D. Copper homeostasis: The role of cellular transporters / E.D. Harris // *Nutr. Rev.* – 2001. – № 59. – P. 281-285.
241. Hart E.B. Iron in nutrition. VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat / E.B. Hart, Steenbock H., J. Waddell, C.A. Elvehjem // *J. Biol. Chem.* – 2002. – № 277. – 22 p.
242. Haskovic E. Determination of heavy metals in liver and skeletal muscles of pigs and calves: experience from Bosnia and Herzegovina / E. Haskovic, T. Muhic-Sarac, M. Lukic [et al.] // *Bulg. J. Agric. Sci.* – 2021. – Vol. 27 (3). – P. 593-599.
243. Hassan S. Nano-particles of trace minerals in poultry nutrition: Potential applications and future prospects / S. Hassan, F.U. Hassan, M.S.U. Rehman // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2020. – Vol. 195. – P. 591-612.
244. Hea Z.L. Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment / Z.L. Hea, X.E. Yanga, P.J. Stoffellab // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2005. – Vol. 19. – P. 125-140.
245. Hejna M. Review: food ecology of heavy metals / M. Hejna [et al.] // *Animal.* – 2018. – № 12. – P. 1-15.

246. Hendy El H.A. Effect of dietary zinc deficiency on hematological and biochemical parameters and concentrations of zinc, copper, and iron in growing rats / H.A. El Hendy, M.I. Yousef, N.I. Abo El-Naga / *Toxicology*. – 2001. – Vol. 167. – P. 163-170.
247. Henn B.C. et al. «Early postnatal blood manganese levels and children's neurodevelopment» / B.C. Henn [et al.] // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. – Vol. 21(4). – 2010. – P. 433-439.
248. Heni E.J. Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on Cd (Cd) toxicity in the liver and kidney of the rat: histology and Cd accumulation / J.E. Heni [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 3522-3527.
249. Hengstler J.G. Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected / J.G. Hengstler [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2003. – Vol. 24. – № 1. – P. 63-73.
250. Hill G.M. Effect of dietary zinc levels on health and productivity of gilts and sows through two parities / G.M. Hill, E.R. Miller, H.D. Stowe // *Journal of Animal Science*. – 1983. – Vol. 57. – № 1. – P. 114-122.
251. Hill G.M. Minerals and mineral utilization in swine / G.M. Hill // *Sustainable Swine Nutrition*. – New York: John Wiley & Sons, 2013. – P. 173-195.
252. Hillman J.P. Recycling of sewage sludge to grassland: a review of the legislation to control of the localization and accumulation of potential toxic metals in grazing systems / J.P. Hillman, J. Hill, J.E. Morgan // *Grass and Forage Science*. – 2003. – Vol. 58. – P. 101-111.
253. Ho S.K. Fatty acid composition of porcine depot fat as related to the effect of supplemental dietary copper on the specific activities of fatty acyl desaturase systems / S.K. Ho, J.I. Elliot // *Canadian Journal of Animal Science*. – 1974. – № 54(1). – P. 23-28.

254. Hori H. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia / H. Hori, O. Ohmari, T. Shinkai [et al.] // *Neuropsychopharm.* – 2000. – Vol. 23(2). – P. 170-177.
255. Hozo S.P. Estimation the mean and variance from the median, range and the size of a sample / S.P. Hozo, B. Djulbegovic, I. Hozo // *BMC Medical Research Methodology.* – 2005. – Vol. 5 (1). – P. 13.
256. Hsu P.C. Lead-induced changes in spermatozoa function and metabolism / P.C. Hsu [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health A.* – 1998. – Vol. 55. – P. 45-64.
257. Huang H. Dietary selenium supplementation alleviates immune toxicity in the hearts of chickens with lead-added drinking water / H. Huang [et al.] // *Avian Pathol.* – 2019. – №. 21. – P. 1-8.
258. Hunt J.R. How important is dietary iron bioavailability? / J.R. Hunt // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – №. 73. – P. 3-4.
259. Hwang S.H. Exposure assessment of particulate matter and blood chromium levels in people living near a cement plant / S.H. Hwang, J.B. Park, K.J. Lee // *Environ. Geochem. Health.* – 2018. – № 40(4). – P. 1237-1240.
260. Ifudu O. Relative contributions of body iron status and uremia severity to anemia in patients with advanced chronic renal failure / O. Ifudu, M. Dawood, E.A. Friedman // *Nephron.* – 1997. – Vol. 77(3). – P. 315-318.
261. Institóris L. Immunotoxicological investigation of subacute combined exposure with low doses of Pb, Hg and Cd in rats / L. Institóris [et al.] // *Acta. Biol. Hung.* – 2006. – Vol. 57. – № 4. – P. 433-439.
262. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. [Electronic resource]: Washington, DC: National Academy Press. – 2001. – Access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310> (date of the application: 02.04.2022)
263. International programme on chemical safety. Environmental health criteria 200 [Electronic resource]: World Health Organization. – Geneva, 1998. Access

mode: <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200> (date of the application: 10.04.2022)

264. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, Iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. – Washington DC: National Academy Press. – 2001. – P. 290-393.

265. Ishikawa E.T. Connexin-43 prevents hematopoietic stem cell senescence through transfer of reactive oxygen species to bone marrow stromal cells / E.T. Ishikawa [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2012. – № 109(23). – P. 9071-9076.

266. Isikli B. Effects of chromium exposure from a cement factory / B. Isikli [et al.] // *Environ. Res.* – 2003. – Vol. 91. – P. 113-118.

267. Ivanova J. On the effect of chelating agents and antioxidants on cadmium-induced organ toxicity. An overview / J. Ivanova [et al.] // *Eur. J. Chem.* – 2013. – № 4(1). – P. 74-84.

268. Ja R. Berrocoso J.D. Review: the use of dietary fiber and its impact on the physiological functions and intestinal health of pigs / J.D. Berrocoso Ja R. // *Animal.* – 2015. – №. 9. – P. 1441-1452.

269. Jacob J.M. Biological approaches to tackle heavy metal pollution: A survey of literature / J.M. Jacob [et al.] // *J. Environ. Manage.* – 2018. – № 1. – Vol. 217. – P. 56-70.

270. Jadhav S.H. Effects of subchronic exposure via drinking water to a mixture of eight water-contaminating metals: a biochemical and histopathological study in male rats / S.H. Jadhav [et al.] // *Arch. Environ Contam. Toxicol.* – 2007. – Vol. 53. – № 4. – P. 667-677.

271. Jadhav S.H. Induction of oxidative stress in erythrocytes of male rats subchronically exposed to a mixture of eight metals found as groundwater contaminants in different parts of India / S.H. Jadhav [et al.] // *Arch. Environ Contam. Toxicol.* – 2007. – Vol. 52. – № 1. – P. 145-151.



272. Jadhav S.H. Cytogenetic effects of a mixture of selected metals following subchronic exposure through drinking water in male rats / S.H. Jadhav, S.N. Sarkar, H.C. Tripathit // Indian. J. Exp. Biol. – 2006. – Vol. 44. – № 12. – P. 997-1005.
273. Jadhav S.H. Effects of subchronic exposure via drinking water to a mixture of eight water contaminating metals: A biochemical and histopathological study in male rats / S.H. Jadhav [et al.] // Arch. Environ. Con. Toxicol. – 2007. – № 53(4). – P. 667-677.
274. Jaiswal A. Detrimental Effects of Heavy Metals in Soil, Plants, and Aquatic Ecosystems and in Humans / A. Jaiswal, A. Verma, P. Jaiswal // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2018. – Vol. 37(3). – P. 183-197.
275. Järup L. Hazards of heavy metal contamination / L. Järup // Br. Med. Bull. – 2003. – Vol. 68. – P. 167-182.
276. Jégou M. Whole blood transcriptomics is relevant to identify molecular changes in response to genetic selection for feed efficiency and nutritional status in the pig / Jégou, M., F. Gondret, A. Vincent [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P. e0146550.
277. Ježek J. The influence of age, farm, and physiological status on pig hematological profiles / J. Ježek, J. Starič, M. Nemec [et al.] // Journal of Swine Health and Production. – 2018. – Vol. 26(2). – P. 72-78.
278. Jihen el H. Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver and kidney of the rat: histology and Cd accumulation / H. el Jihen, M. Imed, H. Fatima // Food Chem. Toxicol. – 2008. – Vol. 46. – № 11. – P. 3522-3527.
279. Johnson A.W. State of remediation and metal toxicity in the Tri-State Mining District, USA / A.W. Johnson [et al.] // Chemosphere. – 2016. – № 144. – P. 1132-1141.
280. Johnson W.T. Temporal changes in heart size, hematocrit and erythrocyte membrane protein in copper-deficient rats / W.T. Johnson, J.T. Saari // Nutr. Res. – 1991. – № 11. – P. 1403-1414.

281. Jokanović M.R. Cadmium in meat and edible offal of free-range reared Swallow-belly Mangulica pigs from Vojvodina (northern Serbia) / M.R. Jokanović, V.M. Tomović, B.V. Šojić [et al.] // Food Additives and Contaminants: part B. – 2013. – Vol. 6(2). – P. 98-102.
282. Kalafatoglu E. Trace element emissions from some cement plants in Turkey / E. Kalafatoglu [et al.] // Water Air Soil Pollut. – 2001. – Vol. 129. – P. 91-100.
283. Kaneko J.J. Clinical biochemistry of domestic animals / J.J. Kaneko, J.W. Harvey, M.L. Bruss. – 6th ed. – USA: Academic Press, 2008. – P. 928.
284. Kang Y.J. Metallothionein redox cycle and function / Y.J. Kang // Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 231. – № 9. – P. 1459-1467.
285. Karabulut-Bulan O. The role of vitamin C, vitamin E, and selenium on cadmium-induced renal toxicity of rats / O. Karabulut-Bulan [et al.] // Drug Chem. Toxicol. – 2008. – Vol. 31. – № 4. – P. 413-426.
286. Katayama K. The prevalence and implication of zinc deficiency in patients with chronic liver disease / K. Katayama, T. Kawaguchi, K. Shiraishi [et al.] // J. Clin. Med. Res. – 2018. – № 10. – P. 437-444.
287. Katsuyama M. Physiological roles of NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme / M. Katsuyama, K. Matsuno, C. Yabe-Nishimura // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2012. – № 50(1). – P. 9-22.
288. Katz S.A. Concentrations of Trace Elements in the Hair of the Guinea Pig / S.A. Katz // Biological Trace Elements Research. – 1993. – Vol 36(1). – P. 1-5.
289. Kerkaert H.R. Determining the effects of manganese source and level on growth performance and carcass characteristics of growing-finishing pigs. / H.R. Kerkaert [et al.] // Translational Animal Science. – 2021. – № 5(2). – P. 1-9.
290. Kerkaert H. Determining the effects of manganese source and level in diets containing high levels of copper on growth performance of growing-finishing pigs / H. Kerkaert, J. Woodworth, J. DeRouchey [et al.] // Kans. Agric. Exp. Stn. Res. Rep. – 2020. – Vol. 6. – P. 19.

291. Kern M. Inorganic lead and calcium interact positively in activation of calmodulin / M. Kern [et al.] // *Neurotoxicology*. – 2000. – Vol. 21. – № 3. – P. 353-363.
292. Kertész V. Adverse effects of (surface water pollutants) Cd, Cr and Pb on the embryogenesis of the mallard / V. Kertész, T. Fáncsi // *Aquatic Toxicology*. – 2003. – Vol. 65. – P. 425-433.
293. Khaki A. Remedial effect of Cinnamon zeylanicum on serum anti-oxidants levels in male diabetic Rat / A. Khaki [et al.] // *Life Sci. J.* – 2013. – № 10(4). – P. 103-107.
294. Khan A.G. Mycorrhizoremediation-an enhanced form of phytoremediation / A.G. Khan // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2006. – Vol.7. – № 7. – P. 503-514.
295. Khan A.G. Role of soil microbes in the rhizospheres of plants growing on trace metal contaminated soils in phytoremediation / A.G. Khan // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2005. – Vol. 18. – № 4. – P. 355-364.
296. Khoso P.A. Selenium Deficiency Induces Autophagy in Immune Organs of Chickens / P.A. Khoso [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2017. – Vol. 177(1). – P. 159-168.
297. Kienlen J. Deficiencies in trace elements during parenteral alimentation / J. Kienlen // *Ann. Anesthesiol. Fr.* – 1977. – № 18. – 1019-1034.
298. Kim J. Metal levels in livers of waterfowl from Korea / J. Kim, J.M. Oh // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2012. – № 78. – P. 162-169.
299. Kim J. Tissue distribution of metals in white-fronted geese and spot-billed ducks from Korea / J. Kim, J.M. Oh // *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. – 2013. – № 91(1). – P. 18-22.
300. Kincaid R.L. Assessment of trace mineral status of ruminants: a review / R.L. Kincaid // *J. Anim. Sci.* – 2000. – Vol. 77. – P. 1-10.
301. Kiziler A.R. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile

subjects / A.R. Kiziler [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 2007. – № 120(1-3). – P. 82-91.

302. Konovalova T.V. Interspecies differences in Zn content in liver of animals of the Siberian region / T.V. Konovalova, K.N. Narozhnykh, A.V. Nazarenko [et al.] // 33. Joint annual meeting of the German society for minerals and trace elements (GMS) with Zinc-UK conference, 2017. – P. 39.

303. Kong Z. The Role of Plant Growth-Promoting Bacteria in Metal Phytoremediation / Z. Kong, B.R. Glick // Adv. Microb. Physiol. – 2017. – Vol. 71. – P. 97-132.

304. Korenekova B. Concentration of some heavy metals in cattle reared in the vicinity of a metallurgic industry / B. Korenekova, M. Skalicka, P. Nad // Veterinarski Arhiv. – 2002. – Vol. 72 (5). – P. 259-267.

305. Kovacik A. Trace Metals in the Freshwater Fish *Cyprinus carpio*: Effect to Serum Biochemistry and Oxidative Status Markers / A. Kovacik, E. Tvrda, M. Miskeje // Biological Trace Element. Research. – 2019. – Vol. 188. – P. 494-507.

306. Kreis I.A. Effects of cadmium on reproduction, an epizootological study / I.A. Kreis, M. de Does, J.A. Hoekstra // Teratology. – 1993. – № 48. – P. 189-196.

307. Krishnan E. Low-level lead exposure and the prevalence of gout. An observational study / E. Krishnan, B. Lingala, V. Bhalla. – 2012. – №157(4). – P. 233-241.

308. Kruskal W.H. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis / W.H. Kruskal, W.A. Wallis // Journal of the American Statistical Association. – 1952. – Vol. 47. – № 260. – P. 583-621.

309. Kuo C.C. Arsenic exposure, hyperuricemia, and gout in US adults / C.C. Kuo, V. Weaver, J.J. Fadrowski [et al.] // Environment International. – 2015. – Vol. 76. – P. 32-40.

310. Ladinig A. Changes in leukocyte subsets of pregnant gilts experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and relationships with viral load and fetal outcome / A. Ladinig // Vet. Res. – 2014. – P. 45.

311. Lahey M.E. Studies on copper metabolism. II. Hematologic manifestations of copper deficiency in swine / M.E. Lahey, C.J. Gubler, M.S. Chase [et al.] // *Blood*. – 1952. – № 7. P. 1053-1074.
312. Lee G.R. Iron metabolism in copper-deficient swine / G.R. Lee, S. Nacht, J.N. Lukens, G.E. Cartwright // *J. Clin. Investig.* – 1968. – № 47. – P. 2058-2068.
313. Lee A.H. Analysis of various physiological values of growing miniature pigs in isolator / A.H. Lee, J.S. Han // *Global Journal of Medical Research*. – 2018.
314. Leontopoulos S. Heavy Metal Accumulation in animal tissues and internal organs of pigs correlated with feed habits / S. Leontopoulos // *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. – 2015. – № 21. – P. 699-703.
315. Li C. A review on heavy metals contamination in soil: effects, sources, and remediation techniques / C. Li, K. Zhou, W. Qin // *Soil and Sediment Contamination: an International Journal*. – 2019. – Vol. 28. – P. 380-394.
316. Li Y. Effect of different sources and levels of iron in the diet of sows on iron status in neonatal pigs / Y. Li, W. Yang, D. Dong, S. Jiang, Z. Yang, Y. Wang // *Animal Nutrition*, 2018. – Vol. 4(1). – P. 59-64.
317. Lieu P.T. The roles of iron in health and disease / P.T. Lieu [et al.] // *Mol. Aspects Med.* – 2001. – № 22. – P. 1-87.
318. Liu Y. Non-antibiotic feed additives in diets for pigs: a review / Y. Liu [et al.] // *Animal Nutrition*. – 2018. – № 4. – P. 1-13.
319. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption / B. Lönnerdal // *Journal of Nutrition*. – 2000. – Vol. 130. – P. 1378-1383.
320. Lopez-Alonso M. Microelement status and accumulation of toxic metals in extensive and intensive pigs / M. Lopez-Alonso [et al.] // *V. Sz-zhivesh TSM*. – 2012. – № 146. – P. 47-53.
321. López-Alonso M. Toxic and essential metals in liver, kidney and muscle of pigs at slaughter in Galicia, north-west Spain / M. López-Alonso, M. Miranda, C. Castillo [et al.] // *Food Additives and Contaminants*. – 2007. – № 24(9). – P. 943-954.

322. López-Alonso M. Trace mineral status and toxic metal accumulation in extensive and intensive pigs in NW Spain / M. López-Alonso, M. García-Vaquero, J.L. Benedito, C. Castillo, M. Miranda // *Livestock Science*. – 2012. – № 146. – P. 47-53.
323. Lu H. Leaching of metals from cement under simulated environmental conditions / H. Lu [et al.] // *J. Environ. Manage.* – 2016. – Vol. 169. – P. 319-27.
324. Ma Y.L. Evaluation of trace mineral source and preharvest deletion of trace minerals from finishing diets on tissue mineral status in pigs / Y.L. Ma, M.D. Lindemann, S.F. Webb, G. Rentfrow // *Asian-Australas J. Anim. Sci.* – 2018. – Vol. 31(2). – P. 252-262.
325. Macmillan-Crow L.A. 2001: Invited review: manganese superoxide dismutase in disease / L.A. Macmillan-Crow, D.L. Cruthirds // *Free Radical Research*. – 2001. – Vol. 34. – P. 325-336.
326. Mahajan S.K. Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia / S.K. Mahajan, E.M. Bowersox, D.L. Rye [et al.] // *Kidney Int.* – Suppl. 27. – P. 269-273.
327. Mahajan S.K. Zinc in kidney disease / S.K. Mahajan // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1989. – № 8. – P. 296-304.
328. Malyszko J. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis / J. Malyszko, J.S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec // *Am. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 81(11). – P. 832-837.
329. Martelli E. Cadmium toxicity in animal cells by interference with essential metals / E. Martelli [et al.] // *Biochimie*. – 2006. – № 88. – P. 1807-1814.
330. Martin L. A high amount of dietary zinc changes the expression of zinc transporters and metallothionein in jejunal epithelial cells *in Vitro* and *in Vivo* but does not prevent zinc accumulation in jejunal tissue of piglets / L. Martin, U. Lodemann, A. Bondzio [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – Vol. 143. – Issue 8. – P. 1205-1210.
331. Martin L. Performance, organ zinc concentration, jejunal brush border membrane enzyme activities and mRNA expression in piglets fed with different levels

of dietary zinc / L. Martin, R. Pieper, N. Schunter [et al.] // Arch. Anim. Nutri. – 2013. – Vol. 67. – P. 248-261.

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

333. Massaro E.J. Biochemistry and molecular biology of copper in mammals. In Handbook of Copper Pharmacology and Toxicology / E.J. Massaro // Totowa: Humana Press, 2002. – P. 2-32.

334. Massicotte R. Immune response of earthworms (*Lumbricus terrestris*, *Eisenia andrei* and *Aporrectodea tuberculata*) following *in situ* soil exposure to atmospheric deposition from a cement factory / R. Massicotte [et al.] // J. Environ Monit. – 2003. – Vol. 5. – № 5. – P. 774-779.

335. Mathew B.B. Role of Bioadsorbents in Reducing Toxic Metals / B.B. Mathew [et al.] // J. Toxicol. – 2016. – Vol. 2016. – 13 p.

336. Mayer, L.S. Differential impact of zinc deficiency on phagocytosis, oxidative burst, and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes / L.S. Mayer [et al.] // Metallomics. – 2014. – №7. – P. 1288-1295.

337. McClain C. Zinc deficiency: a complication of Crohn's disease / C. McClain, C. Soutor, L. Zieve // Gastroenterology. – 1980. – № 78. – P. 272-279.

338. McDowell L.R. Copper and molybdenum / L.R. McDowell // In: Minerals in Animal and Human Nutrition (T.J. Cunha. ed) Academic Press, San Diego. – 1992. – P. 176-204.

339. McGrotty Y. Diagnostic approach to polyuria and polydipsia in dogs / Y. McGrotty, S. Randell // In Practice. – 2019. – № 41(6). – P. 249-258.

340. Meena R.A.A. Heavy metal pollution in immobile and mobile components of lentic ecosystems a review / R.A.A. Meena [et al.] // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2018. – № 25(5). – P. 4134-4148.

341. Menon A.V. Mechanisms of divalent metal toxicity in affective disorders / A.V. Menon, J. Chang, J. Kim // Toxicology. – 2016. – Vol. 339. – P. 58-72.

342. Mezynska M. Environmental exposure to cadmium-a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environ / M. Mezynska, M.M. Brzóska // Sci. Pollut. Res. Int.* – 2018. – № 25(4). – P. 3211-3232.
343. Mineral Tolerance of Animals: Second Revised Edition // Committee on Minerals and Toxic Substances in Diets and Water for Animals. National Research Council. – 2005. – 510 p.
344. Mirone M. Selenium and reproductive function / M. Mirone, E. Giannetta, A.M. Isidori // A Systematic Review. *J. Endocrinol. Invest.* – 2013. – № 36(10 Suppl). – P. 28-36.
345. Mirsanjari M.M. The study of Forest Hara Biosphere Reserve in coast of Persian Gulf and the importance of heavy metal accumulation. Case study: feathers of great cormorant / M.M. Mirsanjari, F. Sheybanifar, F. Arjmand // *Bioscience.* – 2014. – № 6(2). – P. 159-160.
346. Mishra R.K. Biotic Strategies for Toxic Heavy Metal Decontamination / R.K. Mishra, V. Sharma // *Recent Pat. Biotechnol.* – 2017. – Vol. – № 11(3). – P. 218-228.
347. Mohd I.Y. Role of trace elements in animals: A review / I.Y. Mohd, S. Archana, M.D. Padinjare [et al.] // *Veterinary World.* – 2013. – № 6(12). – P. 963-967.
348. Moneim, A.A. Abdel. «Oxidant/Antioxidant Imbalance» / A.A. Abdel Moneim // *Current Alzheimer Research.* – 2015. – № 12. – P. 335-349.
349. Morein B. Immunity in neonates / B. Morein, I. Abusugra, G. Blomqvist // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2002. – № 87. – P. 207-213.
350. Mtui E. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience / E. Mtui, G. Gruener, M.J.T. FitzGerald // Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences. – 2011.
351. Mugica V. Temporal and spatial variations of metal content in TSP and PM10 in Mexico City during 1996-1998 / V. Mugica [et al.] // *Journal of Aerosol Science.* – 2002. – Vol. 33. – P. 91-102.



352. Mwangi S. Effect of manganese preconditioning and replacing inorganic manganese with organic manganese on performance of male broiler chicks / S. Mwangi, J. Timmons, T. Ao [et al.] // *Poult. Sci.* – 2018. – Vol. 98. – P. 2105-2113.
353. Naber T.H. The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease / T.H. Naber, C.J. van den Hamer, H. Baadenhuysen, J.B. Jansen // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – № 33. – P. 514-523.
354. Nadadur S.S. Iron transport and homeostasis mechanisms: Their role in health and disease / S.S. Nadadur, K. Srirama, A. Mudipalli // *Indian J. Med. Res.* – 2008. – № 128. – P. 533-544.
355. Nampoothiri L.P. Simultaneous effect of lead and cadmium on granulosa cells: a cellular model for ovarian toxicity / L.P. Nampoothiri, S. Gupta // *Reprod. Toxicol.* – 2006. – Vol. 21. – № 2. – P. 179-185.
356. Nathwani R.A. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases / R.A. Nathwani, S. Pais, T.B. Reynolds, N. Kaplowitz // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 380-382.
357. Nazarenko A.V. Correlation of the iron level in the bristles of kemerovo pigs with macro- and essential microelements / A.V. Nazarenko, O.A. Zaiko, O.S. Korotkevich [et al.] // *BIO Web of Conferences. International Scientific and Practical Conference.* – 2021. – P. 06032.
358. Nazarenko A.V. Lead content in bristle in aboriginal pigs of Siberia / A.V. Nazarenko, O.A. Zaiko, T.V. Konovalova [et al.] // *Trace Elements and Electrolytes.* – 2021. – Vol. 38. – N 3. – P. 150.
359. Newell-Fugate A.E. Effects of diet-induced obesity on metabolic parameters and reproductive function in female Ossabaw minipigs / A.E. Newell-Fugate, J.N. Taibl, S.G. Clark [et al.] // *Comparative Medicine.* – 2014. – Vol. 64(1). – P. 44-49.
360. Nicolas G. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice / G. Nicolas, M.

Bennoun, I. Devaux [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. – № 98. – P. 8780-8785.

361. Nielsen J. Association of lymphopenia with porcine circovirus type 2 induced postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) / J. Nielsen, I.E. Vincent, A. Bøtner [et al.] // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2003. – Vol. 92(3-4). – P. 97-111.

362. Nikolic D. Cadmium level trend in liver and kidney of pigs from Serbia during 2014-2018 / D. Nikolic, S. Jankovic, J. Djinovic-Stojanovic [et al.] // IOP conf. series: Earth and Environmental Science, 2019. – № 333. – P. 012088.

363. Nishida K. Role of Zinc Signaling in the Regulation of Mast Cell-, Basophil-, and T Cell-Mediated Allergic Responses / K. Nishida, R. Uchida // Journal Immunology Research. – 2018. – №5. – P. 1-9.

364. Odell B.L. Biochemical basis of the clinical effects of copper deficiency / B.L. Odell // New York: Alan R. Liss. Inc. – 1982. – P. 301-313.

365. Ogiso T. Inhibitory effect of high dietary zinc on copper absorption in rats: II. Binding of copper and zinc to cytosol proteins in the intestinal mucosa / T. Ogiso, N. Ogawa, T. Miura // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 1979. – Vol. 27(2). – P. 515-521.

366. O'Hara P.J. Parakeratosis and copper poisoning in pigs fed a copper supplement / P.J. O'Hara, A.P. Newman, E. Jackson // Australian Veterinary Journal. – 1960. – Vol. 36. – № 5. – P. 225-229.

367. Öhrvik H. Impact of iron status on cadmium uptake in suckling piglets / H. Öhrvik [et al.] // Toxicology. – 2007. – №. 240. – P. 15-24.

368. Ohsawa M. Heavy metal-induced immunotoxicity and its mechanisms / M. Ohsawa // Yakugaku Zasshi. – 2009. – Vol. 129. – № 3. – P. 305-319.

369. Ojuederie O.B. Microbial and Plant-Assisted Bioremediation of Heavy Metal Polluted Environments: A Review / O.B. Ojuederie, O.O. Babalola // Int. J. Environ Res Public Health. – 2017. – № 4. – Vol. 14(12). – 1504 p.

370. Olivi L. Mobilization of intracellular calcium in kidney epithelial cells is inhibited by lead / L. Olivi [et al.] // *Toxicology*. – 2002. – Vol. 1/ – № 176 (1-2). – P. 1-9.
371. Onistratenko N.V. Heavy Metals in Suburban Ecosystems of Industrial Centres and Ways of their Reduction / N.V. Onistratenko [et al.] // *Ekológia* (Bratislava). – 2016. – № 35(3). – P. 205-212.
372. Pallauf J. Impact of dietary manganese concentration on status criteria to determine manganese requirement in piglets / J. Pallauf, C. Kauer, E. Most [et al.] // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. – 2011. – Vol. 96(6). – P. 993-1002.
373. Paria S. Solidification-stabilization of organic and inorganic contaminants using portland cement: a literature review / S. Paria, P.K. Yuet // *Environ. Rev.* – 2006. – Vol. 14. – № 4. – P. 217-255.
374. Parizek J. Interactions between selenium compounds and those of mercury or cadmium / J. Parizek // *Environ. Health Perspect.* – 1978. – № 25. – P. 53-55.
375. Park J. Associations of blood heavy metals with uric acid in the Korean general population: Analysis of data from the 2016-2017 / J. Park, Y. Kim // *Korean National Health and Nutrition Examination Survey*. – 2011.
376. Park J.H. Lead discovery and optimization of T-type calcium channel blockers / J.H. Park [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – № 3. – P. 1409-1419.
377. Patent 8652518. USA. Compositions and methods for the prevention and treatment of diseases or conditions associated with oxidative stress, inflammation, and metabolic dysregulation / J. Finley. Washington DC: U.S. Patent and Trademark Office. – 2014.
378. Patra R.C. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration / R.C. Patra, A.K. Rautray, D. Swarup // *J. Vet. Intern. Med.* – 2011. – № 2011. – 457327 p.

379. Patrick L. Toxic metals and antioxidants: part II, the role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity / L. Patrick // *Altern. Med. Rev.* – 2003. – № 8. – P. 106-128.
380. Payne C.G. Availability and form of copper in three soils following eight annual applications of copper-enriched swine manure / C.G. Payne [et al.] // *J. Environ. Qual.* – 1988. – Vol. 17. – P. 740-746.
381. Peraza M.A. Rael Effects of micronutrients on metal toxicity / M.A. Peraza [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 1998. – № 106. – P. 203-216.
382. Perkiömäki J. Does simulated acid rain increase the leaching of cadmium from wood ash to toxic levels to coniferous forest humus microbes? / J. Perkiömäki, H. Fritze // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2002. – P. 1481.
383. Petukhov V.L. Influence of elevated Zn on the hematology, serum biochemistry and productive indicators in laying hens / V.L. Petukhov [et al.] // *Indian Journal of Ecology.* – 2019. – Vol. 46. – №4. – P. 901-906.
384. Pieper R. Impact of high dietary zinc on zinc accumulation, enzyme activity and proteomic profiles in the pancreas of piglets / R. Pieper, L. Martin, N. Schunter [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 30-36.
385. Powell G.W. Clifton Influence of dietary cadmium level and supplemental zinc on cadmium toxicity in the bovine / G.W. Powell, W.J. Miller, J.D. Morton // *J. Nutr.* – 1964. – № 84. – P. 205-213.
386. Power R. (2003) Organic trace mineral supplementation: can success in animal nutrition be extrapolated to humans? / R. Power, T.P. Lyons, K.A. Jacques // In «Nutritional biotechnology in the feed and food industries. Proceedings of Alltech's 19th annual symposium». – Nottingham University Press: Nottingham. – 2003. – P. 355-364.
387. Prasad A.S. Studies on zinc deficiency: Changes in trace elements and enzyme activities in tissues of zinc-deficient rats / A.S. Prasad, D. Oberleas, P. Wolf // *J. Clin. Investig.* – 1967. – № 46. – P. 549-557.

388. Prasad A.S. Zinc: an overview / A.S. Prasad // Nutrition. – 1995. – № 11. – P. 93-99.
389. Puls R. Mineral Levels in Animal Health: Diagnostic Data // Sherpa International. – 1994. – Vol. 2. – P. 356.
390. Qiu C. Correlations between heavy metals concentration in cattle tissues and rearing environment / C. Qiu [et al.] // Chinese Journal of Ecology. – 2008. – Vol. 27(02). – P. 202-207.
391. Raffetti E. Cement plant emissions and health effects in the general population: a systematic review / E. Raffetti, M. Treccani, F. Donato // Chemosphere. – 2019. – № 218. – P. 211-222.
392. Rahimi E. Measurement of cadmium residues in muscle, liver and kidney of cattle slaughtered in Isfahan abattoir using graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS): A preliminary study / E. Rahimi, N. Rokni // Iranian Journal of Veterianry Research. – 2008. – Vol. 9. – P. 174-177.
393. Rahman S.M. Elevated manganese concentrations in drinking water may be beneficial for fetal survival / S.M. Rahman [et al.] // Plos One. – 2013. – № 8(9). – P. 74119.
394. Reglero M.M. Heavy metal exposure in large game from a lead mining area: effects on oxidative stress and fatty acid composition in liver / M.M. Reglero [et al.] // Environ. Pollut. – 2009. – Vol. 157. – P. 1388-1395.
395. Rehnberg G.L. Chronic ingestion of  $Mn_3O_4$  by rats: Tissue accumulation and distribution of manganese in two generations / G.L. Rehnberg [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health. – 1982. – № 9. – P. 175-188.
396. Rensing C. Issues underlying use of biosensors to measure metal bioavailability / C. Rensing, R.M. Maier // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2003. – Vol. 56. – № 1. – P. 140-147.
397. Reeves P.G. Contrasting and cooperative effects of copper and iron deficiencies in male rats fed different concentrations of manganese and different

sources of sulfur amino acids in an AIN-93G-based diet / P.G. Reeves, N.V.C. Ralston, J.P. Idso, H.C. Lukaski // J. Nutr. – 2004. – № 134. – 416-425.

398. Reeves P.G. Copper Deficiency Reduces Iron Absorption and Biological Half-Life in Male Rats / P.G. Reeves, C.S. DeMars Lana // The Journal of Nutrition. – № 134(8). – P. 1953-1957.

399. Roggeman S. Accumulation and detoxification of metals and arsenic in tissues of cattle (*Bos taurus*) and the risks for human consumption / S. Roggeman [et al.] // Sci. Total Environ. – 2014. – № 466-467. – P. 175-184.

400. Rogowska K.A. Correlations in cadmium concentrations in the body of the sheep poisoned subacutely and nourished with or without a supplement of detoxicating preparation / K.A. Rogowska, J. Monkiewicz, S. Kaszyca // Bull. Vet. Inst. Pulawy. – 2008. – № 52. – P. 135-140.

401. Romanus E.N. Speciation and Bioavailability of Cd, Cu and Cr in Agricultural Soils Amended with Biosolids / E.N. Romanus [et al.] // International Journal of Chemical Sciences. – 2016. – № 14(4). – P. 2292-2308.

402. Rondanelli M. Essentiality of manganese for bone health: an overview and update / M. Rondanelli [et al.] // Natural Product Communications. – 2021. – № 16(5). – P. 1-8.

403. Ruprich J. Cattle tissues as a source of cadmium for consumers / J. Ruprich [et al.] // Acta Veterinaria Brno. – 2015. – Vol. 84(3). – P. 289-295.

404. Saghazadeh A. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury / A. Saghazadeh, N. Rezaei // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 79. – P. 340-368.

405. Sakai T. Comparative study of zinc, copper, manganese, and iron concentrations in organs of zinc-deficient rats and rats treated neonatally with l-monosodium glutamate / T. Sakai, F. Miki, M. Wariishi, S. Yamamoto // Biol. Trace Elem. Res. – 2004. – № 97(2). – P. 163-182.

406. Sánchez-González C. Association of plasma manganese levels with chronic renal failure / C. Sánchez-González, C. López-Chaves, J. Gómez-Aracena [et al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2015. – Vol. 31. – P. 78-84.
407. Sangild P.T. Uptake of colostral immunoglobulins by the compromised newborn farm animal / P.T. Sangild // Acta Vet. Scand. Suppl. – 2003. – № 98. – P. 105-122.
408. Satarug S. A. Global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population / S. Satarug, J.R. Baker, S. Urbenjapol [et al.] // Toxicol. Lett. – 2003. – Vol. 137. – P. 65-83.
409. Satyanarayana U. Essentials of Biochemistry / U. Satyanarayana, U. Chakrapani // 2 nd ed. Kolkata: Arunabha Sen Book and Allied (P) Ltd. – 2008. – P. 210-227.
410. Sauvé S. Solid-solution partitioning of metals in contaminated soils: Dependence of pH, total metal burden, and organic matter / S. Sauvé, W. Hendershot, H.E. Allen // Crit. Rev. Environ. Sci. Technol. – 2000. – Vol. 34. – P. 1125-1131.
411. Schafer S.G. Retention of cadmium in cadmium-naïve normal and iron-deficient rats as well as in cadmium-induced iron-deficient animals / S.G. Schafer, U. Schwegler, K. Schumann // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 1990. – Vol. 20. – P. 71-81.
412. Schuhmacher M. Annual variation in the levels of metals and PCDD / PCDFs in soil and herbage samples collected near a cement plant / M. Schuhmacher [et al.] // Environment International. – 2003. – Vol. 29. – P. 415-421.
413. Schuhmacher M. PCDD/F and metal concentrations in soil and herbage samples collected in the vicinity of a cement plant / M. Schuhmacher [et al.] // Chemosphere. – 2002. – Vol. 48. – P. 209-217.
414. Sharma S. Effects of acute and chronic lead exposure on kidney lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in BALB-C mice (*Mus musculus*) / S. Sharma, B. Singh // Int. J. Sci. Res. – 2014. – № 3. – P. 1564-1566.

415. Sharma V.K. Assessment of toxicity of selenium and cadmium selenium quantum dots: A review / V.K. Sharma [et al.] // *Chemosphere*. – 2017. – Vol. 188. – P. 403-413.
416. Shetty S.R. Role of serum trace elements in oral precancerous and oral cancer – A biochemical study / S.R. Shetty [et al.] // *J. Cancer Res. Treat.* – 2013. – № 1. – P. 1-3.
417. Sidhu S. Hazardous air pollutants formation from reactions of raw meal organics in cement kilns / S. Sidhu [et al.] // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 42. – P. 499-506.
418. Silva L.F.C. Creatinine excretion and relationship with body weight of Nellore cattle / L.F.C. Silva [et al.] *Revista Brasileira de Zootecnia*. – 2012. – Vol. 41. – № 3. – P. 807-810.
419. Singh R. Heavy metals and living systems: An overview / R. Singh [et al.] // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2011. – № 43(3). – P. 246-253.
420. Smith S.R. A critical review of the bioavailability and impacts of heavy metals in municipal solid waste composts compared to sewage sludge / S.R. Smith // *Environ. Int.* – 2009. – Vol. 35. – № 3. – P. 142-156.
421. Soares A.T.G. The impact of manganese on neurotransmitter systems / A.T.G. Soares [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 61. – P. 126554.
422. Son E.W. Effects of supplementation with higher levels of manganese and magnesium on immune function / E.W. Son, S.R. Lee, H.S. Choi [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2007. – Vol. 30(6). – P. 743-749.
423. Spears J.W. Boron, chromium, manganese, and nickel in agricultural animal production / J.W. Spears // *Biological Trace Element Research*. – 2019. – № 188(1). – P. 35-44.
424. Spencer H. Further studies of the effect of zinc on intestinal absorption of calcium in man / H. Spencer, C. Norris, D. Osis // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1992. – Vol. 11(5). – P. 561-566.



425. Sreedhar B. Modulation of aconitase, metallothionein, and oxidative stress in zinc-deficient rat intestine during zinc and iron repletion / B. Sreedhar, K.M. Nair // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005. – № 39. – P. 999-1008.
426. Stamoulis I. Zinc and the liver: an active interaction / I. Stamoulis, G. Kouraklis, S. Theocharis // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – № 52. – P. 1595-1612.
427. Stasiak K. The content of selected minerals determined in the liver, kidney and meat of pigs / K. Stasiak, A. Roslewska, M. Stanek [et al.] // *Journal of Elementology.* – 2017. – Vol. 22(4). – P. 1475-1483.
428. Sukreeyapongse O. pH Dependent release of cadmium, copper, and lead from natural and sludge-amended soils / O. Sukreeyapongse [et al.] // *J. Environ. Qual.* – 2002. – Vol. 31. – P. 1901-1909.
429. Sun H. Cadmium exposure and its association with serum uric acid and hyperuricemia / H. Sun, N. Wang, C. Chen [et al.] // *Scientific Reports* 7. – 2017.
430. Sutherland D.E. The magic numbers of metallothionein / D.E. Sutherland, M.J. Stillman // *Metallomics.* – 2011. – Vol. 3. – P. 444-463.
431. Suttle N.F. Studies of the toxicity of copper to pigs / N.F. Suttle, C.F. Mills // *British Journal of Nutrition.* – 1966. – Vol. 20. – № 2. – P. 135-148.
432. Suzuki K.T. Accumulation and chemical forms of cadmium and its effect on essential metals in rat spleen and pancreas / K.T. Suzuki, R. Ohnuki, K. Yaguchi, Y.K. Yamada // *Journal of Toxicology and Environmental Health.* – 1983. – Vol. 11(4-6). – P. 727-737.
433. Suzuki-Kurasaki M. Copper–metallothionein in the Kidney of macular mice: a model for Menkes disease / M. Suzuki-Kurasaki, M. Okabe, M. Kurasaki // *J. Histochem. Cytochem.* – 1997. – Vol. 5. – P. 1493-1501.
434. Svoboda M. A multiannual survey of cadmium content in pig tissues collected in the Czech Republic during the years 2015–2019 / M. Svoboda, J. Drápal, D. Haruštiaková, Z. Svobodová // *Acta Veterinaria. BRNO.* – 2020. – Vol. 89. – P. 349-355.

435. Syso A.I. Ecological and biogeochemical evaluation of elements content in soils and fodder grasses of the agricultural lands of Siberia / A.I. Syso, V.A. Sokolov, V.L. Petukhov [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 368-374.
436. Tabelin C.B. Arsenic, selenium, boron, lead, cadmium, copper, and zinc in naturally contaminated rocks: A review of their sources, modes of enrichment, mechanisms of release, and mitigation strategies / C.B. Tabelin [et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2018. – Vol. 645. – P. 1522-1553.
437. Tapiero H. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins / H. Tapiero, K.D. Tew // *Biomed Ppharmacother.* – 2003. – № 57. – P. 399-411.
438. Temiraev R.B. Influence of breed characteristics on metabolism and accumulation of heavy metals in organs and tissues of calves / R.B. Temiraev [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2017. – № 9(6). – P. 780-784.
439. Thomas C. Copper deficiency increases iron absorption in the rat / C. Thomas, P.S. Oates // *Am. J. Physiol.* – 2003. – № 285. – P. 789-795.
440. Tomza-Marciniak B. Relationship between selenium and selected heavy metal concentration in serum of cattle from a non-polluted area / B. Tomza-Marciniak [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – № 144. – P. 517-524.
441. Thorn C.E. Hematology of the pig / C.E. Thorn, D.J. Weiss, K.J. Wardrop [et al.] // *Schalm's Veterinary Hematology*. – 6th ed. – 2010. – P. 843-851.
442. Tuormaa T.E. Adverse effects of zinc deficiency: A review from the literature / T.E. Tuormaa // *J. Orthomol. Med.* – 1995. – № 10. – P. 149-64.
443. Turnlund J.R. Long-term high copper intake: Effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men / J.R. Turnlund [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – № 79. – P. 1037-1044.
444. Turnlund J.R. Human whole-body copper metabolism / J.R. Turnlund // *Am J. Clin. Nutr.* – 1998. – № 67(5) Suppl. – P. 960-964.

445. Underwood E.J. The detection and correction of mineral imbalances in animals / E.J. Underwood, N.F. Suttle // In the Mineral Nutrition of Livestock. – 1999. – P. 47-68.
446. Underwood E.G. Trace elements in human and animal nutrition / E.G. Underwood. – 4 rd Ed. – New York: Acaad. Press, 1977. – P. 402.
447. Upadhaya S.D. Importance of micronutrients in bone health of monogastric animals and techniques to improve the bioavailability of micronutrient supplements / S.D. Upadhaya, I.H. Kim. A review. Asian-Australas J. Anim. Sci. – 2020. – № 33(12). – P. 1885-1895.
448. Vallverdú-Coll N. Sublethal Pb exposure produces season-dependent effects on immune response, oxidative balance and investment in carotenoidbased coloration in red-legged partridges / N. Vallverdú-Coll [et al.] // Environmental Science & Technology. – 2015. – № 49(6). – P. 3839-3850.
449. Van Rij. A.M. Selenium deficiency in total parenteral nutrition / A.M. Rij. Van // Am. J. Clin Nutr. – 1979. – № 32. – P. 2076-2085.
450. Vasudevan D.M. Text Book of Biochemistry for Medical Students / D.M. Vasudevan, S. Sreekumari // 5th ed. New Delhi: Jaypee Publication. – 2007. – P. 76-91.
451. Ventrella D. The biomedical piglet: Establishing reference intervals for haematology and clinical chemistry parameters of two age groups with and without iron supplementation / D. Ventrella, F. Dondi, F. Barone [et al.] // BMC Vet. Res. – 2017. – Vol. 13(1). – P. 23.
452. Viard B. Integrated assessment of heavy metal (Pb, Zn, Cd) highway pollution: bioaccumulation in soil, *Graminaceae* and land snails / B. Viard, F. Pihan, S. Promeprat // Chemosphere. – 2004. – Vol. 55. – P. 1349-1359.
453. Vulpe C.D. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse / C.D. Vulpe, Y.M. Kuo, T.L. Murphy [et al.] // Nat. genet. – 1999. – № 21. – P. 195-199.

454. Waalkes M.P. Cadmium carcinogenesis in review / M.P. Waalkes // J. Inorg. Biochem. – 2000. – Vol. 79. – P. 241-244.
455. Waalkes M.P. Effect of dietary zinc deficiency on the accumulation of cadmium and metallothionein in selected tissues of the rat / M.P. Waalkes // J. Toxicol. Environ. Health. – 1986. – Vol. 18. – P. 301-313.
456. Wada O. What are trace elements? Their deficiency and excess states / O. Wada // J. Japan Med. Assoc. – 2004. – № 47. – P. 351-358.
457. Walravens P.A. Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants / P.A. Walravens // Clin. Chem. – 1980. – № 26. – P. 185-189.
458. Wang C. Effects of cadmium on bone calcium and <sup>45</sup>Ca in nonpregnant mice on a calcium-deficient diet: evidence of direct effect of cadmium on bone / C. Wang, M.H. Bhattacharyya // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1993. – № 120. – P. 228-239.
459. Wang C.T. Concentrations of calcium, copper, iron, magnesium, potassium, sodium and zinc in adult female hair with different body mass indexes in Taiwan / C.T. Wang, W.T. Chang, W.F. Zeng, C.H. Lin // Clin. Chem. Lab. med. – 2005. – № 43(4). – P. 389-393.
460. Wani A.L. Lead toxicity: a review / A.L. Wani, A. Ara, J.A. Usmani // Interdiscip. Toxicol. – 2015. – № 8(2). – P. 55-64.
461. Watts D.L. The nutritional relationships of copper / D.L. Watts // J. Orthomol. Med. – 1998. – № 4. – P. 99-109.
462. Wilkinson J.M. The accumulation of potentially-toxic metals by grazing ruminants / J.M. Wilkinson, J. Hill, C.J.C. Phillips // Proc. Nutr. Soc. – 2003. – № 62. – P. 267-277.
463. Wood R.J. Modern nutrition in health and disease / R.J. Wood, A.I. Ronnenberg [et al.] // 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. – 2005. – P. 248-270.
464. Wojciechowska C. Oxidative stress markers and C-reactive protein are related to severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy / C.

Wojciechowska, A. Tomasik, B. Skrzep-Poloczek [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2014. – P. 147040.

465. Wolterbeek B. Biomonitoring of trace element air pollution: principles, possibilities and perspectives / B. Wolterbeek // *Environ. Pollut.* – 2002. – № 120(1). – P. 11-21.

466. Wright R.O. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site / R.O. Wright, C. Amarasiriwardena, A.D. Woolf [et al.] // *Neurotoxicology.* – 2006. – № 27(2). – P. 210-216.

467. Ye Q. Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity / Q. Ye, J.E. Park, K. Gughani, S. Betharia [et al.] // *Metallomics.* – 2017. – № 9(8). – P. 1028-1046.

468. Yoshida M. Effects of zinc, selenium, and calcium on the nephrotoxicity of cadmium in primary cultures of rat renal proximal epithelial cells / M. Yoshida, M. Fumukmoto, T. Kishimoto [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1993. – Vol. 36(3). – P. 219-227.

469. Zasadowski A. Levels of cadmium contamination of domestic animals (cattle) in the region of Warmia and Masuria / A. Zasadowski, D. Barski, K. Markiewicz [et al.] // *Polish Journal of Environmental Studies.* – 1999. – Vol. 8. – P. 443-446.

470. Zetzsche A. Accumulation of copper in the kidney of pigs fed high dietary zinc is due to metallothionein expression with minor effects on genes involved in copper metabolism / A. Zetzche, N. Schunter, J. Zentek, R. Pieper // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* – 2016. – № 35. – P. 1-6.

471. Zhai Q. Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity / Q. Zhai, A. Narbad, W. Chen // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7(1). – P. 552-571.

472. Zhang H. Cadmium exposure in living organisms: A short review / H. Zhang, M. Reynolds // *Sci. Total. Environ.* – 2019. – № 678. – P. 761-767.

473. Zhang T. Evolution of the cholesterol biosynthesis pathway in animals / T. Zhang, D. Yuan, J. Xie [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* – 2019. – № 36. – P. 2548-2556.
474. Zhang Y.M. Effects of dose and duration of dietary copper administration on hepatic lipid peroxidation and ultrastructure alteration in piglet's model / Y.M. Zhang [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* – 2020. – Vol. 61. – P. 126561.
475. Zheng D. Dynamic transcriptomic profiles of zebrafish gills in response to zinc supplementation / D. Zheng, P. Kille, G.P. Feeney [et al.] // *BMC Genom.* – 2010. – № 11. – P. 553.
476. Zhu X. Liver function of male rats exposed to manganese at different time points / X. Zhu, L. Yang, Y. He [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2020. – Vol. 198(1). – P. 224-230.
477. Zota A.R. Maternal blood manganese levels and infant birth weight / A.R. Zota, A.S. Ettinger, M. Bouchard [et al.] // *Epidemiology.* – 2009. – Vol. 20(3). – P. 367-373.