

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ CD-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС В РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ СУБХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

COMPARATIVE ANALYSIS OF CD-INDUCED CHANGES IN HEMATOLOGICAL BLOOD PARAMETERS OF WHITE OUTBRED RATS IN VARIOUS MODELS OF SUBCHRONIC EXPERIMENT

■ Смолянкин Д.А.

■ Хуснутдинова Н.Ю.

■ Усманова Э.Н.

■ Мусабилов Д.Э.

■ Валова Я.В.

■ Байгильдин С.С.

■ Гизатуллина А.А.

■ Якупова Т.Г.

■ Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека

■ Smolyankin D.A.

■ Khusnutdinova N.Yu.

■ Usmanova E.N.

■ Musabirov D.E.

■ Valova Ya.V.

■ Baygildin S.S.

■ Gizatullina A.A.

■ Yakupova T.G.

■ Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Резюме

Среди поллютантов антропогенного происхождения наиболее опасными считаются тяжелые металлы. Кадмий (Cd) является одним из наиболее токсичных тяжелых металлов. Важным индикатором, раскрывающим картину метаболизма в живых организмах, является кровь. Отклонения от нормы в основных параметрах крови наблюдаются даже при небольших дозах токсикантов. Воздействие загрязнителей нарушает газообменные свойства крови и индуцирует изменения исследуемых гематологических показателей. Однако информация о реакциях организма на длительное воздействие кадмия неоднозначна и недостаточна для выявления общих закономерностей его повреждающего воздействия. Цель работы заключалась в изучении изменений некоторых гематологических параметров крови аутобредных крыс, индуцированных хлоридом кадмия в дозах 1 мкг/кг, 10 мкг/кг, 100 мкг/кг, при сравнении двух моделей субхронического эксперимента. Согласно полученным результатам, Cd инициировал гемолиз и разрушение эритроцитов, что приводило к интенсификации процесса эритропоэза в крови крыс. Отмеченные изменения содержания лейкоцитов связаны со стимуляцией защитных сил организма с учетом негативного воздействия поллютанта. Статистически значимое снижение числа тромбоцитов обусловлено изменением функции селезенки при патологических процессах в печени. Для компенсации потребностей в кислороде в крови экспериментальных животных было увеличено содержание гемоглобина в эритроцитах. Изменение концентрации гемоглобина сопровождалось повышением размера эритроцитов, так как уровень гематокрита постепенно возрастал в процессе интоксикации крыс кадмием. В периферической крови экспериментальных животных наблюдалась волнообразная динамика содержания гемоглобина в эритроцитах. В совокупности зарегистрированные тенденции свидетельствуют об изменении строения форменных элементов крови и их количества под действием тяжелого металла. Период ремиссии не способствовал восстановлению гематологических показателей до значений нормы, по причине выраженных кумулятивных свойств кадмия.

Ключевые слова: тяжелые металлы, хлорид кадмия, гематологические исследования, экспериментальные животные, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гематокрит, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах.

Summary

Cadmium (Cd) is one of the most toxic heavy metals. The main indicator revealing the picture of metabolism in living organisms is blood. The damaging effect of pollutants is accompanied by changes in the concentration of basic hematological parameters. The available information on the responses of biological systems during long-term cadmium intoxication, taking into account remission, is contradictory and insufficient. The purpose of the work is to study changes in some hematological parameters of the blood of outbred rats induced by cadmium chloride at doses of 1 µg/kg, 10 µg/kg, 100 µg/kg, when comparing two models of a subchronic experiment. According to the results obtained, Cd induced hemolysis and destruction of red blood cells in the blood of rats. The noted changes in the content of leukocytes are associated with the stimulation of the body's defenses. A decrease in platelet count, which is statistically significant, is associated with dysfunction of the spleen due to pathological processes in the liver. The increase in hemoglobin concentration was accompanied by an increase in the size of erythrocytes, along with an increase in the hematocrit value. Wave-like dynamics of hemoglobin content in the erythrocytes of experimental animals was observed. Recorded trends indicate changes in the composition and size of blood cells under the influence of heavy metal. The period of remission did not contribute to the restoration of hematological parameters to normal values due to the pronounced cumulative properties of cadmium.

Key words: heavy metals, cadmium chloride, hematological studies, experimental animals, leukocytes, erythrocytes, platelets, hematocrit, average hemoglobin content in erythrocytes, average hemoglobin concentration in erythrocytes.

Библиографическая ссылка на статью

Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Усманова Э.Н., Мусабилов Д.Э., Валова Я.В. [и др.]. Сравнительный анализ cd-индуцированных изменений гематологических показателей крови белых беспородных крыс в различных моделях субхронического эксперимента // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 3. - С.50-59.

References to the article

Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Usmanova E.N., Musabirov D.E., Valova Ya.V. [et al.]. Comparative analysis of cd-induced changes in hematological blood parameters of white outbred rats in various models of subchronic experiment // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 3. - P.50-59.

Активное развитие промышленности и многочисленные экологические катастрофы приводят к загрязнению окружающей среды опасными для здоровья людей и животных ксенобиотиками. Среди поллютантов наиболее токсичными считаются тяжелые металлы (ТМ), которые быстро распространяются и накапливаются в различных компонентах биосферы - в воздухе, воде, почве, растениях и животных [1,2,3]. Их происхождение связано с такими видами деятельности, как машиностроение и транспорт, добыча полезных ископаемых и другими отраслями промышленности. Главным образом загрязнение окружающей среды происходит в рабочих зонах химических, металлургических, топливно-энергетических, нефтеперерабатывающих и

биологических предприятий. В некоторых районах концентрация вредных веществ в почве, воде и кормах превышает допустимые нормативы в несколько раз. При длительной работе предприятий происходит постоянное производство и выброс ксенобиотиков в биосферу, их накопление и перемещение с воздушными и водными потоками, что приводит к хронической интоксикации живых систем [4,5]. Токсичные элементы (ТЭ) наносят значительный ущерб здоровью людей. Свыше 70 % таких загрязнителей поступает в организм человека с продуктами питания [6]. Согласно информации, предоставленной Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ, до 10% образцов проанализированных пищевых продуктов, содержали ТМ, причем половина из них

превышала установленные нормы [7]. Функции большинства тяжелых металлов в живых организмах разнообразны [8]. Ионы ТМ участвуют в различных метаболических процессах. Небольшие количества тяжелых металлов необходимы для нормального функционирования биологических систем. Однако, при избыточном поступлении, могут возникнуть определенные регуляторные сбои, ввиду того, что постепенная кумуляция в организме соединений ТМ индуцирует развитие различных заболеваний [9]. Опасность заключается в потенциальных отдаленных последствиях, которые могут быть вызваны способностью поллютантов к накоплению [10].

Тяжелые металлы проявляют высокую активность в различных химических, физико-химических и биологических процессах. Многие из них обладают переменной валентностью и участвуют в окислительно-восстановительных реакциях. ТМ могут выполнять функции биогенных элементов, необходимых для жизни организмов, а также воздействовать как токсичные вещества, способные вызывать нарушения в жизнедеятельности организма или даже отравление при определенных дозах или концентрациях [11].

Тяжелые металлы проявляют токсичность в растворенном состоянии, образуя ионные формы. В то же время, в процессе развития, биосистемы не сформировали эффективных механизмов детоксикации для борьбы с антропогенным загрязнением окружающей среды именно по причине низкой растворимости соединений ТМ [12].

Кадмий (Cd) считается одним из наиболее токсичных тяжелых металлов, опасность загрязнения которым возникла относительно недавно. Данный химический элемент широко используется в металлургической промышленности, содержится в некоторых красках, мазуте, дизельном топливе, фосфорных удобрениях и биогенных осадках. Основное количество кадмия попадает в окружающую среду при сжигании пластмассовых отходов и топлива, содержащих металл (до 52%).

Кадмий не разлагается и накапливается в окружающей среде при каждом новом поступлении, циркулируя через пищевые цепи и усиливая свое токсичное воздействие на экологические системы.

Согласно литературным данным, кадмий ингибирует активность важных ферментов, необходимых для нормального функционирования организма. Кроме того, он вызывает повреждение печени, почек,

поджелудочной железы, а также может способствовать развитию эмфиземы и рака легких. Соединения Cd снижают иммунитет организма и индуцируют мутации, негативно влияя на наследственность. Кадмий также способствует разрушению эритроцитов крови, увеличивает риск заболеваний половых желез, гастрита и анемии. Его воздействие отрицательно сказывается на сердечно-сосудистой системе, приводит к повышению артериального давления, нарушает обмен фосфора (P), кальция (Ca), железа (Fe), меди (Cu) и цинка (Zn) в организме [13].

Как правило, после попадания ксенобиотика в организм, его токсическое воздействие не ограничивается одной системой. Наблюдаются глубокие изменения в организации и функциях иммунокомпетентных и кроветворных структур, наряду с повреждением органов-мишеней (печень и почки). Характерно, что процесс сопровождается снижением общей устойчивости организма [14,15,16].

Необходимо отметить, что кровь является главным показателем, отражающим общую картину метаболизма в живых системах. Она выполняет множество функций, прежде всего защитную, транспортную, регуляторную, дыхательную и другие [17]. Кровь обеспечивает связь между обменными процессами в различных органах и тканях. Изменения в составе периферической крови атипичны, но отражают общее состояние биосистемы и ее адаптацию к внешней среде.

Система крови у человека и животных считается одной из наиболее чувствительных, или "критических" [18]. Даже небольшие дозы токсических веществ могут вызвать изменения в гематологических показателях [19], которые часто являются специфическим признаком возможного заболевания или начала осложнения [20]. На современном этапе, изучению влияния ионов ТМ на основные форменные элементы крови уделяется большое внимание [21], поскольку их повреждающий эффект, главным образом, связан со взаимодействием с белками клеточной мембраны [22].

Тяжелые металлы негативно воздействуют на эритроциты крови млекопитающих. В частности, кадмий может влиять на процессы синтеза гема и индуцировать его разрушение, а также на состояние эритроцитарной мембраны и устойчивость клеток к гемолизу [23], что в совокупности характеризуется негативными изменениями в гематологических показателях организма.

Информация о том, как отдельные тяжелые

металлы воздействуют на систему крови, отражена в научной литературе [24,25]. Однако данные о реакциях организма на длительное повреждающее влияние кадмия, с учетом периода ремиссии, противоречивы и недостаточны для конкретного определения общих медико-экологических принципов интоксикации биосистем.

В связи с вышеизложенным, цель работы заключалась в изучении изменений некоторых гематологических параметров крови белых беспородных крыс, индуцированных хлоридом кадмия, при сравнении двух моделей субхронического эксперимента.

Материалы и методы. Для проведения исследования были выбраны белые

беспородные лабораторные крысы со средней массой тела 200 г. В каждой из двух моделей экспериментальной интоксикации использовали по 40 особей ($\Sigma=80$). Животные содержались в стандартных условиях вивария ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» при постоянной комнатной температуре (от 20 до 25 °С) и влажности (от 30 до 70%), с 12-часовым искусственным освещением с 08:00 до 20:00. На начальном этапе исследования животные методом случайной выборки были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой: контрольная группа (К-) и 3 экспериментальные группы. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1.
Дизайн исследования

Группа	Контрольное вещество, токсикант	Доза вводимого вещества, мкг/кг
К-	Дистиллированная вода	Эквиобъемно
1.	CdCl ₂	1
2.	CdCl ₂	10
3.	CdCl ₂	100

Согласно I варианту постановки токсикологического эксперимента, продолжительность исследования составила 3 месяца. Методология II модели субхронической интоксикации включала дополнительный этап: после 3-х мес. затравки для животных наступала, так называемая стадия восстановления, сроком на 1 мес. Крысы имели возможность свободно принимать пищу и пить воду в течение 24 часов, в то же время пероральные манипуляции были прекращены. Кровь была отобрана из хвостовой вены животных прижизненно, после завершения каждого эксперимента, в соответствии с принципами, изложенными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986). Исследования заключались в изучении

количества лейкоцитов ($10^9/\text{л}$), эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$) и тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) в цельной крови, а также гематокрита (%), среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (г/л) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (г/л) на гематологическом анализаторе «Астра».

Для сравнения групп использовали Н-критерий Краскала-Уоллиса, статистическая значимость результатов определялась при $p < 0,05$. Данные представляли в виде Me [Q1;Q3], где Me обозначало медиану, Q1 - первый квартиль, Q3 - третий квартиль.

Результаты и обсуждение. Для оценки повреждающих эффектов хлорида кадмия изучали изменения гематологических показателей лабораторных животных в процессе его перорального воздействия на организм (табл. 2).

Таблица 2.

Гематологические показатели крови лабораторных животных при сравнении двух моделей субхронического эксперимента

Показатель	Модель субхронического эксперимента	
	Вариант I	Вариант II

	Группа животных							
	К-	1	2	3	К-	1	2	3
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4 [2,8; 5,88]	4,75 [3,6; 7,8]	5,75 [3,9; 7,68]*	7,05 [5,85; 12]	4 [2,8; 5,88]	8,9 [5,13; 11,33]	9,05 [6,78; 11,43]*	9,95 [7,63; 11,85]
Эритроциты, ($10^{12}/\text{л}$)	7,04 [6,66; 7,16]	8,39 [7,3; 8,86]	8,04 [7,24; 8,97]	8,48 [6,71; 8,7]	7,04 [6,66; 7,16]	9,32 [8,97; 9,7]	8,96 [8,65; 9,41]	9,22 [9,1; 9,48]
Тромбоциты, ($10^9/\text{л}$)	249 [221; 276,5]	215 [144,5; 333]	220,5 [152,5; 269,75]	185,5 [150; 269,75]	249 [221; 276,5]	33,85 [32,65; 38,53]	34,95 [33,83; 35,45]	35,1 [34,13; 35,53]
Гематокрит, (%)	36,85 [34,78; 39,33]	39,55 [36,53; 43,38]	40,5 [37,48; 44,55]	42,75 [34,55; 44,55]	36,85 [34,78; 39,33]	159,5 [156; 176,75]	158 [154,25; 163,75]	163,5 [158,75; 170,25]
Содержание гемоглобина в эритроцитах, (г/л)	31 [31; 31]	17,25 [17,13; 17,73]	17,6 [16,95; 18,65]	17,85 [17,18; 18,2]	31 [31; 31]	47,1 [41,6; 50,35]	45,9 [43,8; 48,25]	47,05 [44,93; 48,55]
Концентрация гемоглобина в эритроцитах, (г/л)	25 [25; 25]	35,45 [34,75; 36]	35,1 [33,93; 35,83]	34,65 [34,15; 35,63]	25 [25; 25]	17,5 [17,33; 18,43]	18 [16,88; 18,25]	17,65 [17,15; 18,03]

Примечание: * – статистически значимая разница между животными групп К- и 1, 2, 3; $p < 0,05$

Анализ содержания лейкоцитов в крови лабораторных животных, при сравнении двух вариантов субхронического эксперимента, выявил наличие статистически значимых различий в группе животных, подверженных воздействию CdCl_2 в дозе 10 мг/кг ($N=77,00$; $p=0,043$). Так, в субхроническом эксперименте с последующей ремиссией уровень определяемого показателя был 1,5 раза выше аналогичного гематологического параметра в эксперименте без ремиссии. При дозах 1 мг/кг и 100 мг/кг, величина исследуемого показателя так же

продемонстрировала рост в эксперименте с ремиссией, однако различия не достигли уровня статистической значимости – $N=58,00$; $p=0,122$ и $N=61,00$; $p=0,436$, соответственно (рис. 1). Предполагается, что увеличение содержания лейкоцитов во всех экспериментальных группах, по сравнению с отрицательным контролем, может являться следствием развития патологических процессов в кроветворной системе животных, связанных с негативным воздействием на организм поллютанта.

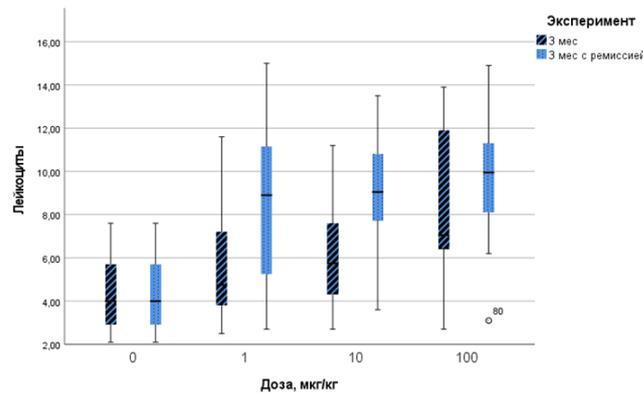


Рисунок 1. Содержание лейкоцитов ($10^9/l$) в крови экспериментальных животных в различных моделях субхронического эксперимента

При рассмотрении уровня содержания эритроцитов в крови животных по окончании субхронического эксперимента, продолжительностью 3 месяца, и исследования, включающего стадию ремиссии, отмечено наличие статистически значимых различий в опытных группах ($N=74,50$; $p=0,001$), ($N=78,00$; $p=0,035$) и ($N=100,00$; $p=0,001$) (рис. 2). Следует выделить, что максимальные отличия в уровне эритроцитов зафиксированы между первыми группами, при дозе повреждающего вещества 1 мкг/кг. Так, по окончании эксперимента с ремиссией, величина гематологического

параметра увеличивалась в 1,1 раза. Отметим, что при дозах 10 мкг/кг и 100 мкг/кг, значение исследуемого показателя так же демонстрировало более высокие уровни во второй модели эксперимента. Ввиду токсического воздействия кадмия, нарушается функция красного костного мозга, что индуцирует подавление процесса образования форменных элементов крови на фоне развития анемии. Это может быть связано с ухудшением поступления кислорода в ткани из-за недостатка эритроцитов в крови подопытных крыс и замедлением метаболизма.

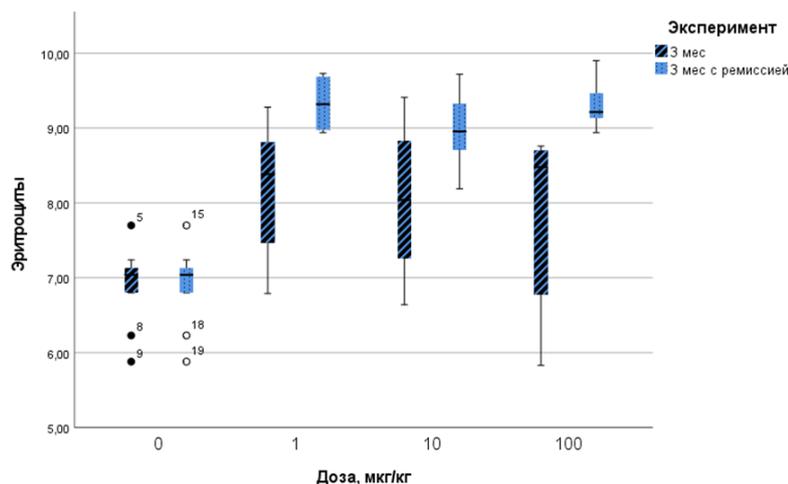


Рисунок 2. Содержание эритроцитов ($10^{12}/l$) в крови экспериментальных животных в различных моделях субхронического эксперимента

При исследовании уровня содержания тромбоцитов в крови крыс, статистическая обработка данных показала присутствие значимых отличий во всех опытных группах животных ($p=0,001$), как субхроническом эксперименте, так и в эксперименте, включающем стадию ремиссии (рис. 3).

Наибольшие различия представлены в группе животных, на которых воздействовали повреждающим веществом в дозе 10 мкг/кг. Следует заметить, что в исследовании с ремиссией изучаемый гематологический параметр снижался в 6,3 раза. Аналогичным образом, при двух других дозах (1 мкг/кг и 100

мкг/кг), показатель имел ярко выраженные максимальные значения в субхроническом эксперименте и относительно низкие уровни

после прохождения животными стадии ремиссии. Согласно работе [26], интоксикация кадмием может приводить к развитию тромбоцитопении.

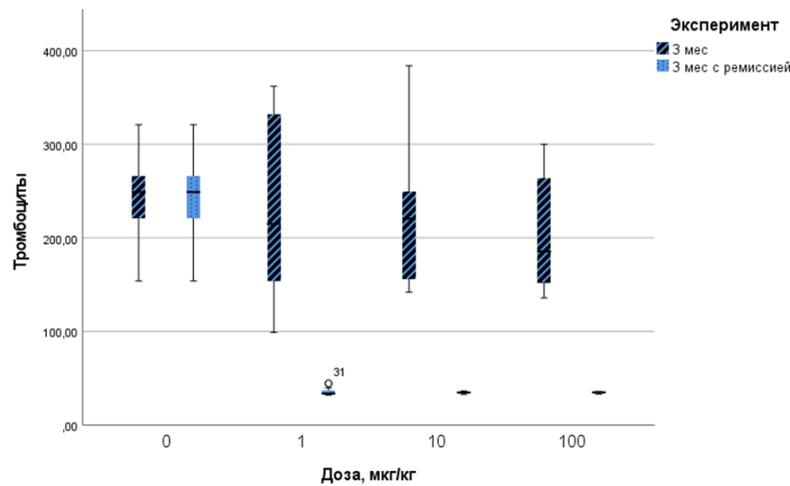


Рисунок 3. Содержание тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) в крови экспериментальных животных в различных моделях субхронического эксперимента

Анализируя гематокритную величину в крови животных при затравке хлоридом кадмия в дозах 1 мкг/кг, 10 мкг/кг и 100 мкг/кг, с учетом продолжительности исследования, нами зарегистрированы статистически значимые различия между экспериментальными группами ($N=80,00$; $p=0,001$), ($N=100,00$; $p=0,001$) и ($N=100,00$; $p=0,001$). Максимальные различия содержания гематокритного числа отмечались в

3-й группе крыс, которым перорально вводили хлорид кадмия в дозе 100 мкг/кг (рис. 4). По окончании стадии ремиссии, рассматриваемый параметр возрастал более чем в 3,5 раза. Следует добавить, что именно после завершения стадии восстановления наблюдались подобные высокие значения гематокрита в крови крыс при изучении двух других экспериментальных доз.

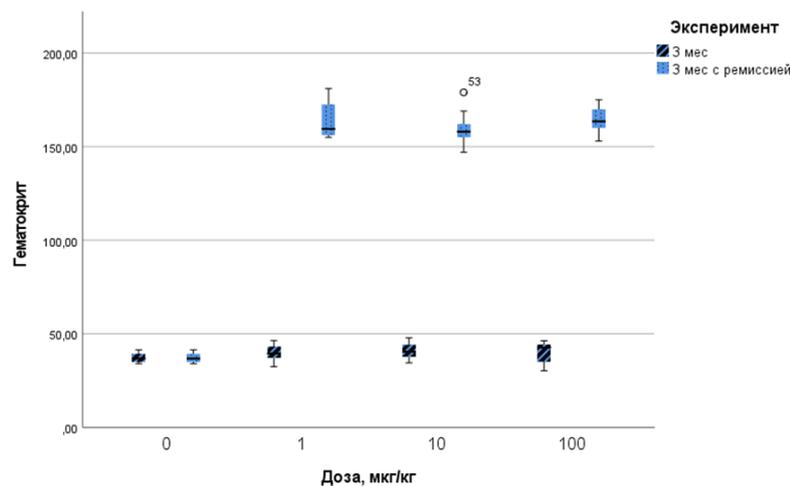


Рисунок 4. Показатели гематокрита (%) в крови экспериментальных животных в различных моделях субхронического эксперимента.

Одновременно, изучая содержание гемоглобина в эритроцитах крыс, при интоксикации хлоридом кадмия в субхроническом эксперименте и исследовании,

включающее стадию ремиссии, между группами показаны статистически значимые различия. Так, для дозы 1 мкг/кг установлено, что $N=80,00$; $p=0,001$, для дозы 10 мкг/кг - $N=100,00$; $p=0,001$ и

для дозы 100 мкг/кг $N=100,00$; $p=0,001$. Наиболее существенные различия при рассмотрении гематологической характеристики обнаружены в 1-й группе, которой вводили $CdCl_2$ в дозе 1 мкг/кг (рис. 5). В эксперименте, включающем стадию

восстановления, данный параметр был в 2,7 раза выше. Характерно, что при остальных дозах, также наблюдалась подобная закономерность.

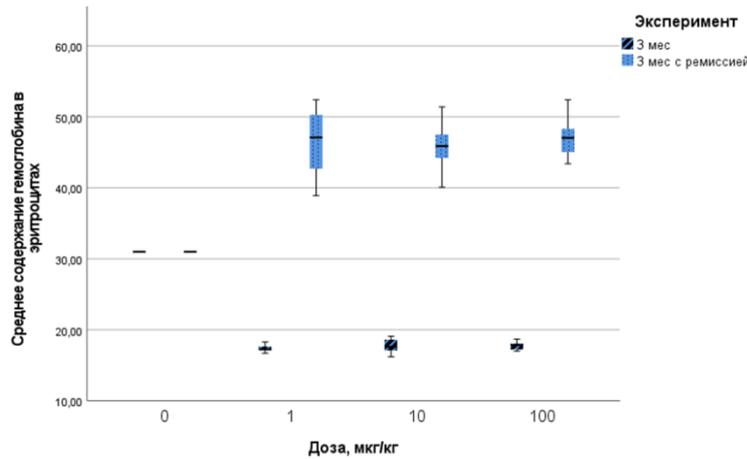


Рисунок 5. Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (г/л) экспериментальных животных в различных моделях субхронического эксперимента.

В том же ряду, при сравнении двух моделей интоксикации животных значения гематологической переменной концентрация гемоглобина в эритроцитах статистически значимо отличались, в зависимости от дозы хлорида кадмия ($p=0,001$). Статистическая обработка данных показала, что в 1 группе, при воздействии $CdCl_2$ в дозе 1 мкг/кг, представлены наиболее значительные различия. Обратим внимание, что в трехмесячном субхроническом исследовании, значение определяемого гематологического параметра увеличивалось в 2

раза (рис. 6). В исследовании без прохождения стадии восстановления, отмечены высокие значения изучаемой гематологической характеристики при дозе ксенобиотика, равной 10 мкг/кг и 100 мкг/кг. Как было показано выше, в совокупности тенденции прироста уровня гемоглобина в крови и величины гематокрита, подтверждают развитие процесса роста размеров эритроцитов и уменьшения их способности к оседанию, на фоне интоксикации хлоридом кадмия.

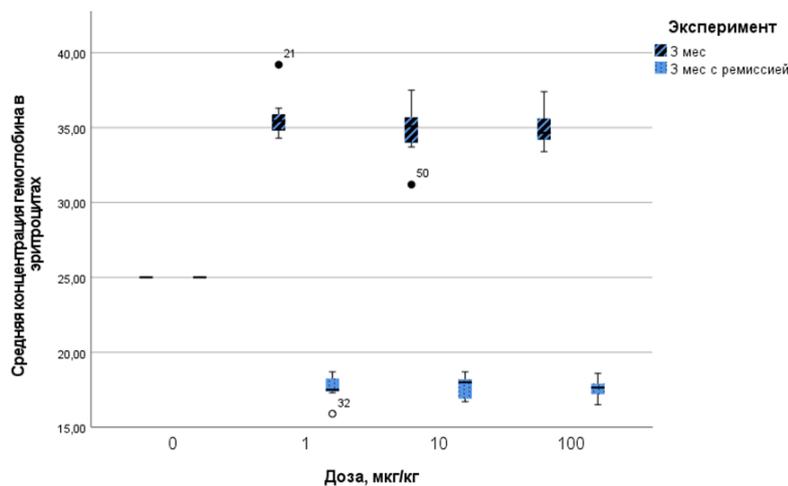


Рисунок 6. Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (г/л) экспериментальных животных в различных моделях субхронического эксперимента.

Малые концентрации тяжелых металлов могут индуцировать нарушения в структуре и

функционировании органов и тканей ввиду выраженного кумулятивного эффекта [18]. Кроме

того, полученные результаты свидетельствуют о том, что высокотоксичный металл кадмий влияет на ряд гематологических показателей. Так, Cd индуцировал гемолиз и разрушение эритроцитов, что приводило к интенсификации процесса эритропоэза в крови крыс. Описанные изменения содержания лейкоцитов наблюдаются при различных металлотоксикозах [27,28] и связаны со стимуляцией защитных сил организма с учетом негативного воздействия поллютанта [29]. Как отмечалось выше, у животных экспериментальных групп статистически значимо снижалось число тромбоцитов, что связано, по-видимому, с изменением функции селезенки при патологических процессах в печени.

В тоже время, в I модели эксперимента концентрация гемоглобина в кровеносном русле возрастала в ходе интоксикации, в сравнении с группой контроля. Можно предположить, что кадмий, ввиду высокой реакционной способности, вступал во взаимодействие с гемоглобином эритроцитов, вытесняя атомы железа в геме. В свою очередь, для компенсации потребности эритроцитов в кислороде, происходило увеличение уровня гемоглобина. Изменение концентрации гемоглобина сопровождалось ростом размеров эритроцитов, поскольку гематокритное число (соотношение объема клеток крови и плазмы), последовательно повышалось в процессе кадмиевой интоксикации подопытных крыс. Также в периферической крови экспериментальных животных наблюдалась волнообразная динамика содержания гемоглобина в эритроцитах. В совокупности зарегистрированные тенденции свидетельствуют об изменении строения форменных элементов крови и их количества под действием тяжелого металла, и согласуются с научными выводами ряда авторов [30,31,32].

Заключение. При сравнении двух моделей субхронической интоксикации экспериментальных животных водным раствором хлоридом кадмия ($CdCl_2$) были выявлены нарушения гематологических параметров периферической крови. Несмотря на некоторые компенсаторные реакции организма, длительное воздействие тяжелого металла в течение 3 месяцев, индуцировало сбой в функционировании кроветворной системы у крыс. Процесс повреждения вызван способностью кадмия воздействовать на эритроциты путем связывания с белками клеточных мембран. Период ремиссии, который продолжался 1 месяц, не способствовал восстановлению гематологических показателей

до значений нормы, по причине выраженных кумулятивных свойств кадмия. Исследования механизмов развития нарушений, вызванных тяжелыми металлами в организме, и поиск методов их коррекции, представляют собой значимые задачи для медицинской науки и требуют дальнейшего изучения.

Литература.

1. Жоров Г.А., Рубченков П.Н., Обрывин В.Н. Токсический иммунодефицит при скармливании кормов, содержащих радионуклиды и тяжелые металлы // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. - 2011. - Т. 5 № 1. - С. 164-171.
2. Ashok Kumar G. Effects of Heavy Metals and Preventive Measures // Research & Reviews: Journal of Ecology and Environmental Sciences. - 2015. - V. 3 No. 1. - P. 10-20.
3. Куранова А.П., Иванова Е.Б. Тяжёлые металлы как экотоксиканты // Прикладная токсикология. - 2010. - Т. 1 № 2. - С. 14-17.
4. Гертман А.М., Папуниди К.Х., Самсонова Т.С., Папуниди Э.К., Наумова О.В. Незаразная патология молодняка в условиях природно-техногенной провинции Южного Урала: вопросы диагностики и терапии // Ветеринарный врач. - 2019. - № 1. - С. 3-7.
5. Рубченков П.Н., Захарова Л.Л., Жоров Г.А. Разработка композиционной кормовой добавки на основе сорбентов и биологически активных веществ для снижения поступления экотоксикантов в организм животных // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. - 2015. - № 4. - С. 85-90.
6. Антипова Л.В., Соскова Н.А. Оценка экологической чистоты мясных продуктов // Мясная индустрия. - 2000. - № 4. - С. 39.
7. Инербаева А.Т., Бокова Т.И. Оценка безопасности модельных фаршей на лабораторных животных // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. - 2007. - № 12. - С. 50-55.
8. Будников Г.К. Тяжёлые металлы в экологическом мониторинге водных систем // Соровский образовательный журнал. - 2000. - № 5. - С. 23-29.
9. Алексеенко В.А. Основные факторы накопления химических элементов организмами // Соровский образовательный журнал. - 2001. - Т. 7 № 8. - С. 20-24.
10. Коваль Ю.И., Бокова Т.И., Петров А.Ф. Использование водно-спиртовых настоев лекарственных растений в условиях моделирования интоксикации свинцом и кадмием

- // Инновации и продовольственная безопасность. - 2021. - № 2. - С. 80-88.
11. Сизенцов А.Н., Исайкина Е.Ю. Эффективность применения пробиотических препаратов на основе бактерий рода *Bacillus* для биокоррекции Cu на основании изучения показателей крови лабораторных животных // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. - 2015. - Т. 51 № 1. - С. 149-152.
12. Kachur A.N., Arzhanova V.S., Yelpatyevsky P.V., Braun M.C., Lindern I.H. Environmental conditions in the Rudnaya River watershed – a compilation of Soviet and post – Soviet era sampling around a lead smelter in the Russian Far East // Science of the Total Environment. - 2003. - V. 30 № 1–2. - P. 171-185.
13. Чалая О.С., Чалый А.И. Особенности экотоксического влияния кадмия на некоторые биологические объекты агробиоценозов // Животноводство и ветеринарная медицина. - 2019. - № 4. - С. 3-7.
14. Гертман А.М., Самсонова Т.С., Руликова Е.М., Киреева Н.В. Эффективность вермикулита в сочетании с химиотерапевтическими препаратами при незаразной патологии и его влияние на продуктивность животных // Аграрный вестник Урала. - 2011. - № 11. - С. 13-14.
15. Мишина Н.Н., Семенов Э.И., Папуниди К.Х., Потехина Р.М., Танасева С.А., Ермолаева О.К., Сагдеева З.Х., Гатауллин Д.Х. Влияние комплекса цеолита и шунгита на резистентность и продуктивность цыплят-бройлеров при смешанном микотоксикозе // Ветеринарный врач. - 2018. - № 6. - С. 3-9.
16. Бикташев Р.У., Конюхова В.А., Папуниди К.Х., Кадиков И.Р., Закирова Г.Ш., Гатауллин Д.Х. Эффективность шунгита и цеолита в рационах цыплят-бройлеров, контаминированных кадмием и свинцом // Ветеринарный врач. - 2018. - № 6. - С. 16-20.
17. Коваль Ю.И., Васильцова И.В., Бокова Т.И. Композиционные растительные экстракты как детоксиканты свинца и кадмия в модельном эксперименте // Инновации и продовольственная безопасность. - 2021. - № 3. - С. 56-65.
18. Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф. Токсическое действие медно-цинковой колчеданной руды на эритропоэз в условиях хронического эксперимента // Сибирский научный медицинский журнал. - 2020. - Т. 40 № 6. - С. 70-79.
19. Островская С.С., Шаторная В.Ф., Бельская Ю.А. Влияния тяжелых металлов и радиации на кроветворение у крыс // Мир медицины и биологии. - 2014. - Т. 10 № 4-2 (47). - С. 177-179.
20. Рыспекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Аскарлова А.Е., Аканов А.А. Роль тяжелых металлов в развитии анемий (обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2013. - № 3-2. - С. 46-51.
21. Зиякаева К.Р., Габдулхакова И.Р., Зайнетдинова А.Т., Муллаянова А.Н., Шамратова В.Г., Каюмова А.Ф. Влияние медно-цинковой колчеданной руды на некоторые гематологические показатели и кислотную резистентность эритроцитов в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 3. - С. 28-28.
22. Саптарова Л.М., Камиллов Ф.Х., Князева О.А., Когина Э.Н. Накопление тяжелых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой // Вестник Башкирского университета. - 2017. - Т. 22 № 1. - С. 90-92.
23. Соцкий П.А., Дерхо М.А. Изучение воздействия тяжелых металлов на гематологические показатели крови бычков // Ветеринарный врач. - 2009. - № 4. - С. 5-8.
24. Medina S., Xu H., Wang S.C., Lauer F.T., Liu K.J., Burchiel S.W. Low level arsenite exposures suppress the development of bone marrow erythroid progenitors and result in anemia in adult male mice // Toxicology letters. - 2017. - V. 273. - P. 106-111.
25. Zhang Y., Wang S., Chen C., Wu X., Zhang Q., Jiang F. Arsenic primes human bone marrow CD³⁴⁺ cells for erythroid differentiation // Bioinorganic Chemistry and Applications. - 2015. - V. 2015. - P. 1-6.
26. Нуртдинова Д.В. Аккумуляция кадмия и его влияние на гематологические показатели европейского крота (*Talpa europaea* L.) // Естественные науки. - 2010. - № 3. - С. 126-134.
27. Таирова А.Р., Лазарева Е.В., Миргалимов Р.Л. Особенности неспецифической защиты организма бычков черно-пестрой породы, содержащихся на загрязненных тяжелыми металлами территориях // Ученые записки КГАВМ им. Н. Э. Баумана. - 2006. - Т. 185. - С. 296-300.
28. Ткаченко Е.А., Дерхо М.А. Лейкоцитарные индексы при экспериментальной кадмиевой интоксикации мышей // Известия ОГАУ. - 2014. - Т. 47 № 3. - С. 81-83.
29. Шамсутдинова И.Р., Дерхо М.А. Изменения морфологических показателей крови лабораторных животных при введении наночастиц серебра per os // АПК России. - 2015.

- Т. 73. - С. 166-170.

30. Лугаськова Н.В., Карфидова А.А., Бельский Е.А. Гематологические характеристики мухоловки-пеструшки (*Ficedula hypoleuca* Pall.) в условиях промышленного загрязнения // Сибирский экологический журнал. - 2005. - Т. 12 № 3. - С. 507-514.

31. Nunes A.C., Da Luz Mathias M., Crespo A.M. Morphological and haematological parameters in the Algerian mouse (*Mus spretus*) inhabiting an

area contaminated with heavy metals // Environmental Pollution. - 2001. - V. 113 No. 1. - P. 87-93.

32. Rogival D., Scheirs J., De Coen W., Verhagen R., Blust R. Metal blood levels and hematological characteristics in wood mice (*Apodemus sylvaticus* L.) along a metal pollution gradient // Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal. - 2006. - V. 25 No. 1. - P. 149-157.