

2
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Оренбургская область
Гора Змеиная
Вельмовский П.В.



2023

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Коллектив авторов, 2023

УДК. 579.64

Е.В. Яушева, Е.А. Сизова, А.М. Камирова, Д.Е. Шошин

МИКРОБИОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН, Оренбург, Россия

Цель. Оценка влияния изменения содержания токсичных и эссенциальных элементов в организме животных на состояние микробиома кишечника.

Материалы и методы. Исследования проведены на модели коров черно-пестрой породы ($n=70$; возраст 4-6 лет; живая масса 610-640 кг; стадия лактации 30-55 суток после отела). Анализ элементного состава проводился в шерсти животных. Для подсчета коэффициента токсической нагрузки ($K_{\text{ток}}$) использовалась сумма коэффициентов отдельных тяжелых элементов (Mn, Fe, Cu, Zn, As, Sr, Pb, Cd, Hg). Изучение микробиома проводилось в толстом кишечнике (содержимое кишки) коров.

Результаты. Концентрация As, Fe, Pb, Al, Co, Ni и V в шерсти коров второй группы увеличивалась относительно первой группы статистически достоверно ($P \leq 0,05$) на 18,5; 29,7; 24,0; 33,0; 30,0; 20,0 и 19,4 % соответственно. Наиболее многочисленными в микробиоме кишечника коров I группы являлись семейства *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*, *unclassified Bacteroidales* и *Bacteroidaceae*. В микробиоме толстого кишечника коров II группы отмечалось более высокое содержание бактерий семейств *unclassified Bacteroidales*, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Succinivibrionaceae*. В тоже время численность семейств *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Oscillospiraceae* в микробиоме толстого кишечника коров II группы была ниже, чем у коров I группы.

Заключение. Полученные результаты исследования показали ряд особенностей микробного состава толстого кишечника для животных с высоким и низким коэффициентом токсической нагрузки.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, микробиом, тяжелые металлы.

E.V. Yausheva, E.A. Sizova, A.M. Kamirova, D.E. Shoshin

MICROBIOME OF THE GASTROINTESTINAL TRACT OF CATTLE UNDER CONDITIONS OF INCREASED TOXIC LOAD OF HEAVY METALS

Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies, RAS, Orenburg, Russia

Aim. Evaluation of the impact of changes in the content of toxic and essential elements in the animal body on the state of the intestinal microbiome.

Materials and methods. The studies were carried out on the model of black-motley cows ($n=70$; age 4-6 years; live weight 610-640 kg; lactation stage 30-55 days after calving). The analysis of the elemental composition was carried out in animal hair. To calculate the toxic load coefficient (K_{tox}), the sum of the coefficients of individual heavy elements (Mn, Fe, Cu, Zn, As, Sr, Pb, Cd, Hg) was used. The study of the microbiome was carried out in the large intestine (intestine contents) of cows.

Results. The concentration of As, Fe, Pb, Al, Co, Ni and V in the wool of cows of the second group increased statistically significantly ($P \leq 0.05$) relative to the first group by 18.5%, 29.7%, 24%, 33%, 30 %, 20% and 19.4% respectively. The families *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*, *unclassified Bacteroidales* and *Bacteroidaceae* were the most numer-

ous in the intestinal microbiome of group I cows. In the colon microbiome of group II cows, a higher content of bacteria of the *unclassified Bacteroidales*, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, and *Succinivibrionaceae* families was noted. At the same time, the number of families *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Oscillospiraceae* in the microbiome of the large intestine of group II cows was lower than that of group I cows.

Conclusion. Thus, the study showed a number of features of the microbial composition of the small intestine for animals with a high and low toxic load factor.

Key words: cattle, microbiome, heavy metals.

Введение

Современные тенденции развития молочного животноводства связаны с решением вопросов увеличения объемов производства и повышения качества получаемой продукции, которые напрямую зависят от оптимального функционирования всех систем организма животного [1, 2]. Молочные продукты играют важную роль в питании человека и содержат наиболее ценные и легко усвояемые белки, жиры, углеводы и минеральные вещества [3]. Поэтому современное молочное производство не возможно без контроля состояния здоровья животных.

Микробиом желудочно-кишечного тракта жвачных животных играет огромную роль в метаболических процессах в организме хозяина и является одной из ключевых систем в организме жвачных животных [4]. Изменения в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта крупного рогатого скота тесно коррелируют с показателями продуктивности и физиологического состояния животных [5, 6].

Одной из проблем последних десятилетий, оказывающей негативное воздействие на организм сельскохозяйственных животных и качество молочной продукции, является антропогенная нагрузка на окружающую среду [7]. Попадая в окружающую среду, загрязняющие агенты, в том числе тяжелые металлы, в итоге оказываются в организме животных и, далее, в животноводческой продукции. Повышенное содержания ряда тяжелых металлов в организме человека и животных приводит к нарушению работы отдельных систем организм [8].

Целью данного исследования являлась оценка влияния изменения содержания токсичных и эссенциальных элементов в организме животных на состояние микробиома кишечника.

Материалы и методы

Исследования проведены на модели коров черно-пестрой породы (n=70;

возраст 4-6 лет; живая масса 610-640 кг; стадия лактации 30-55 суток после отела) ЗАО «Калинина» (Ташлинский район). Все животные были клинически здоровы и находились в одинаковых условиях на пастбищном содержании. Содержание животных и процедуры при выполнении экспериментов соответствовали требованиям инструкций и рекомендаций «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington, D.C., 1996)».

Анализ элементного состава проводился в шерсти животных. Шерсть отбирали не менее 0,4 г с верхней части холки (Мирошников С.А. и соавт., 2019) [12]. Аналитические исследования микроэлементного состава шерсти и молока по 25 (Ca, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, Ni, As, Cr, K, Na, P, Zn, I, V, Co, Se, Ti, Al, Be, Cd, Pb, Hg, Sn, Sr) элементам проводились в лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (Москва), использовались приборы атомно-эмиссионного («Optima 2000DV», «PerkinElmer Corp.», США) и масс-спектрального («Elan 9000», «PerkinElmer Corp.», США) анализа с индуктивно связанной плазмой.

Для оценки величины токсической нагрузки на организм коров вычислялся коэффициент суммарной токсической нагрузки – Ktox. Преимуществом данного показателя является его независимость от размерности отдельных показателей и, как следствие, возможность вычисления интегральных параметров [9]. Тяжелые металлы были выбраны относительно атомной массы элементов – свыше 50 атомных единиц.

Для подсчета коэффициента токсической нагрузки (Ktox) использовалась сумма коэффициентов отдельных тяжелых элементов (Mn, Fe, Cu, Zn, As, Sr, Pb, Cd, Hg):

$$K_{tox} = K_{Mn} + K_{Fe} + K_{Cu} + K_{Zn} + K_{As} + K_{Sr} + K_{Pb} + K_{Cd} + K_{Hg},$$

где $K_{Mn} \dots K_{Hg}$ – отношение содержания элемента в шерсти конкретной коровы к содержанию, соответствующему 50-ому центиллю.

После разделения общего числа коров на группы (по коэффициенту токсической нагрузки), из каждой было выбрано по 5 животных для исследования микробиома кишечника. Изучение микробиома проводилось в толстом кишечнике (содержимое кишки) коров. Отбор проб проводили стерильным инструментом в пробирку с раствором консерванта (DNA/RNA Shield, США) и замораживали. Подготовку, секвенирование и биоинформационную обработку библиотек ДНК проводили в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Персистенция микроорганизмов» Института клеточно-

го и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (Оренбург, Россия).

Обработку полученных данных проводили при помощи методов вариационной статистики с использованием статистического пакета «StatSoft STATISTICA 10». Для данных по элементному составу шерсти проверку соответствия нормальному закону распределения проводили при помощи критерия согласия Колмогорова. Гипотеза о принадлежности данных нормальному распределению отклонена во всех случаях с вероятностью 95%, что обосновало применение непараметрических процедур обработки статистических совокупностей (U-критерий Манна-Уитни). Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-75-го квартилей (Q25-Q75).

Для данных по таксономическому составу микробиома кишечника различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$ с использованием критерия Стьюдента. Статистический анализ микробиома кишечника включал расчет альфа (chao1, ACE (оценка охвата на основе численности), Fisher's alpha, simpson, shannon_2 - статистический метод: ANOVA) и бета (метод ординации: NMDS; расстояние метод: индекс Брея-Кёртиса; статистический метод: ПЕРМАНОВА) разнообразие.

Результаты и обсуждение

По данным расчета Ktox было сформировано две группы: I группа включала коров с более низким коэффициентом нагрузки $Ktox < 8,95$ относительно исследуемой выборки; II группа включала коров с более высоким коэффициентом нагрузки $Ktox > 8,95$ относительно исследуемой выборки.

Анализ результатов исследования химических элементов в шерсти коров выявил следующие достоверные различия между этими группами (рис. 1).

Оценка содержания химических элементов в шерсти коров показала увеличение среднестатистических значений концентраций отдельных элементов при увеличении Ktox. Концентрация As, Fe, Pb, Al, Co, Ni и V в шерсти коров второй группы увеличивалась относительно первой группы статистически достоверно ($P \leq 0,05$) на 18,5 %, 29,7 %, 24 %, 33 %, 30 %, 20 % и 19,4 % соответственно. Также во второй опытной группе в сравнении с первой было отмечено повышение уровня ряда других элементов (Mn, Zn). Исключение составили Ca, K, Na, P, Se, B, Sr, чья концентрация в шерсти коров II группы была ниже, чем в I.

Анализ микробиоты кишечника коров показал высокое разнообразие таксономических групп. В результате секвенирования, получено 311938 ри-

дов (прочтений), на образец приходилось от 27803 до 32815 исходных ридов. После этапов слияния и фильтрации в анализ включены 263343 ридов. После кластеризации всего было получено 543 OTU, после удаления синклтонов и даблтонов в образцах, осталось 470.

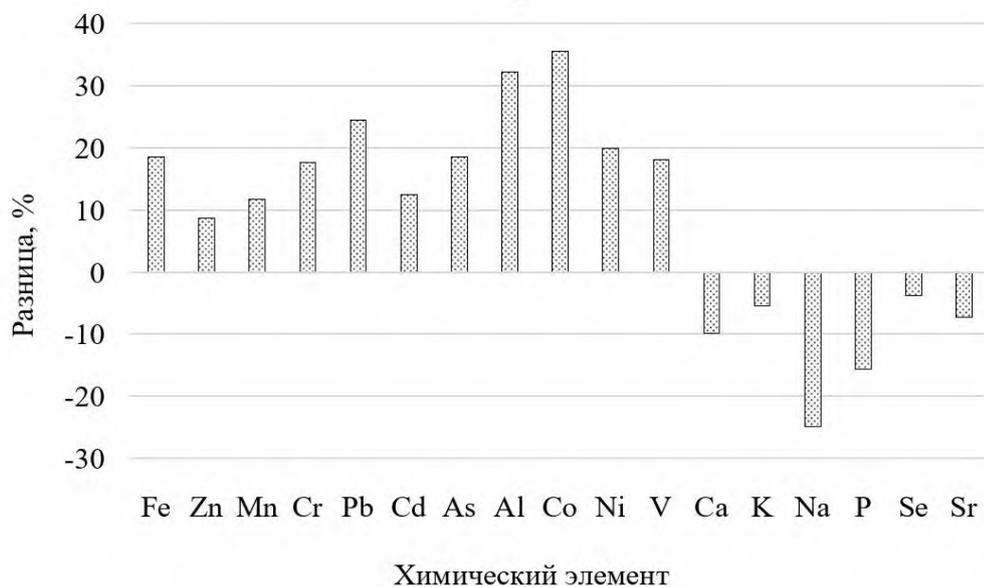


Рис. 1. Разница в содержании ряда химических элементов в шерсти и коров II группы относительно показателей коров I группы.

На основе полученных последовательностей и OUP были построены кривые разрежения. Кривые разрежения всех образцов имели тенденцию выходить на плато к максимуму (рис. 2).

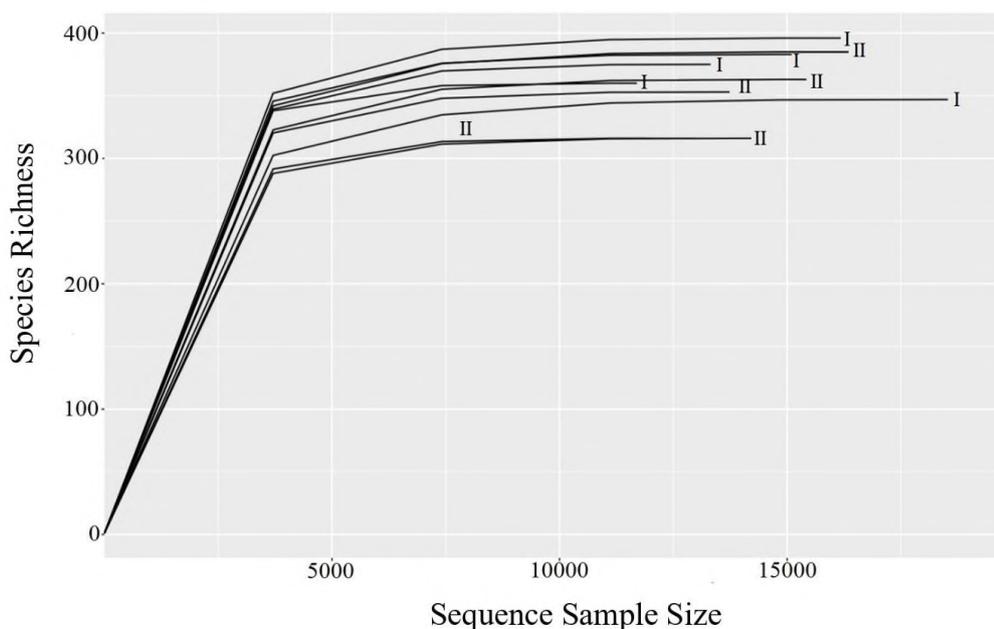


Рис. 2. Кривые разрежения на основе последовательностей для образцов микробиоты толстого кишечника коров экспериментальных групп.

Исследование микробиома толстой кишки коров I группы показало преобладание микроорганизмов, относящихся к филумам *Bacillota* и *Bacteroidota*, которые составляли более 90% от общего числа идентифицированных бактерий (рис. 3).

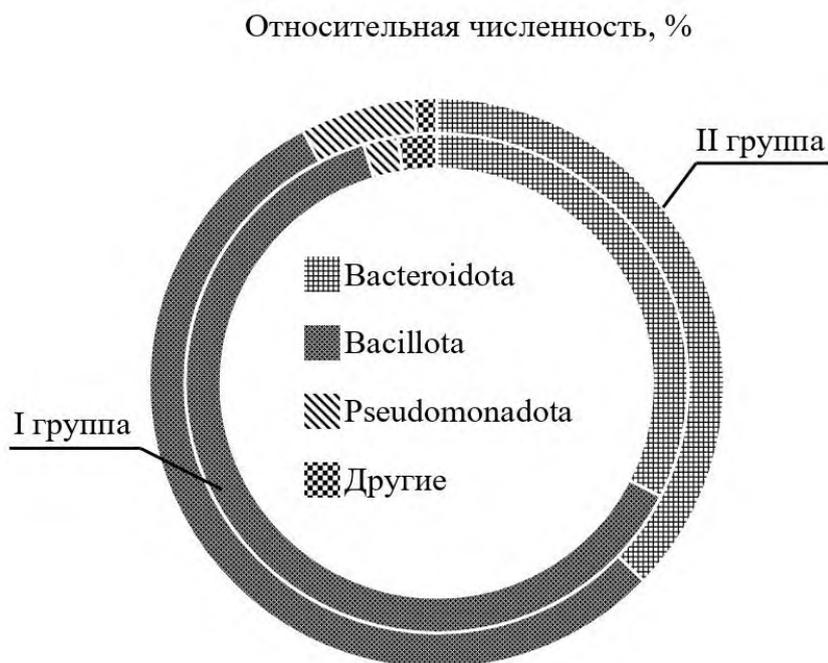


Рис. 3. Относительная численность (% от всех прочтений) основных таксономических групп, на уровне филумов, в микробиоте толстого кишечника коров опытных групп.

Наиболее многочисленными в микробиоме кишечника коров I группы являлись представители семейств *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*, unclassified *Bacteroidales* и *Bacteroidaceae*. Основное количество классифицированных бактерий на уровне рода относилось к unclassified *Oscillospiraceae*, и unclassified *Bacteroidales* и unclassified *Lachnospiraceae*.

В образцах от коров II группы наблюдалась более низкая численность бактерий относящихся к филуму *Bacillota* и более высокое содержание микроорганизмов таксона *Bacteroidia* в сравнении с I группой (рис. 4). Отмечалось более высокое содержание бактерий семейств unclassified *Bacteroidales*, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Succinivibrionaceae*. В тоже время численность семейств *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Oscillospiraceae* в микробиоме толстого кишечника коров II группы была ниже чем у коров I группы.

Расчеты индексов альфа разнообразия позволили оценить богатство, разнообразие и однородность микробиоты кишечника коров I и II экспериментальных групп (табл. 1).

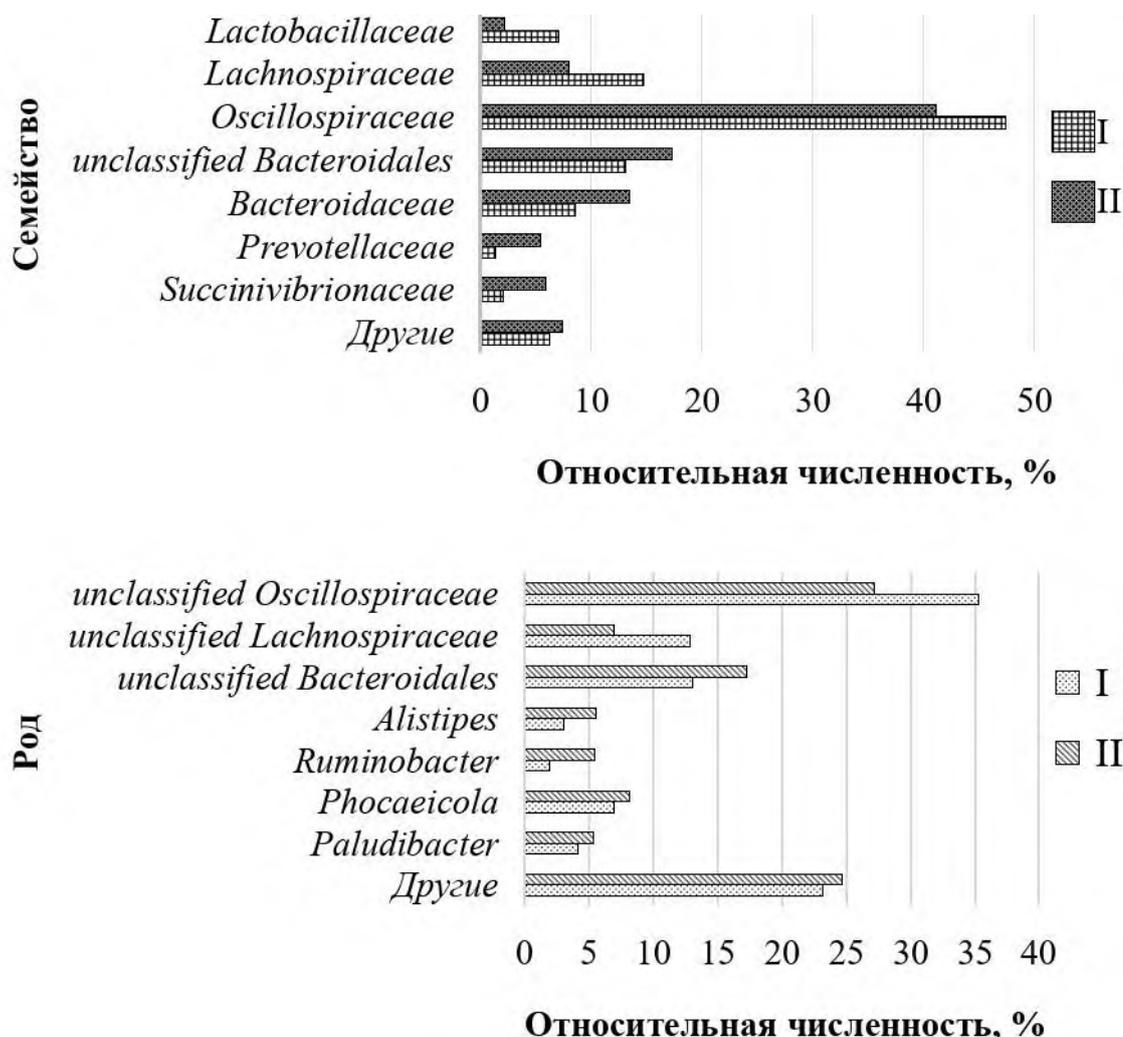


Рис. 4. Относительная численность (% от всех прочтений) основных групп бактерий на различных таксономических уровнях, идентифицированных в микробиоме толстого кишечника коров.

Значения индексов альфа-разнообразия свидетельствовали о таксономическом богатстве микробиоты кишечника экспериментальных групп. Показатели разнообразия индекс Shannon_2 и Fisher's alpha показали отсутствие достоверных различий между экспериментальными группами.

Таблица 1. Индексы альфа разнообразия микробиоты кишечника коров I и II групп

Показатель	Группы животных		P-value
	I	II	
chao1	486,2	457,5	0,001
Fisher's alpha	82,4	78,2	0,056
simpson	0,78	0,76	0,123
shannon_2	5,24	5,23	0,908

В тоже время индексы Chao1 и Fisher's alpha были незначительно ниже для микробиоты толстой кишки коров II группы чем для I группы.

Анализ PERMANOVA для оценки бета разнообразия показал отсутствие значимого влияния уровня нагрузки тяжелыми металлами на расстояние Брея-Кертиса (рис. 5).

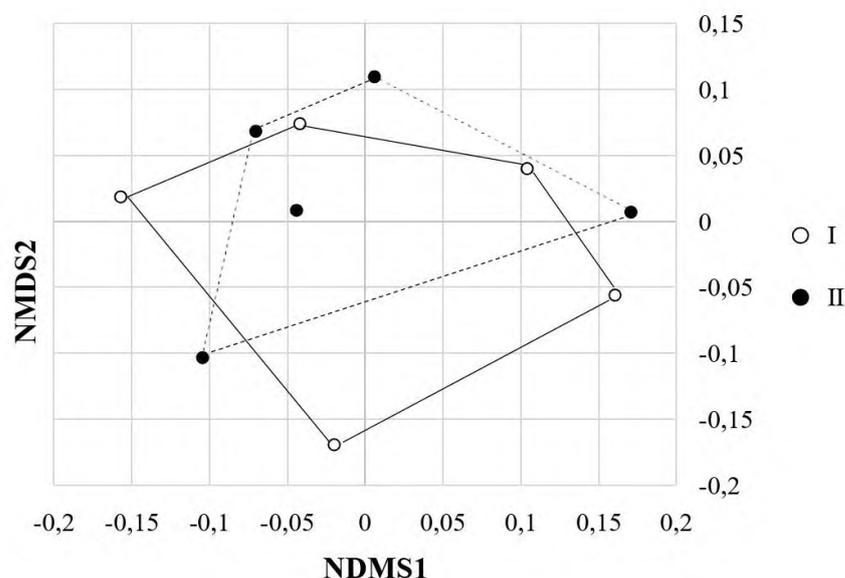


Рис. 5. Бета разнообразие микробиоты кишечника коров I и II групп с использованием статистического метода PERMANOVA, не метрического многомерного масштабирования и несходства Брея-Кертиса.

Значимых различий в организации бактериальных сообществ кишечника между образцами от I и II групп не наблюдалось (p -value = 0,859).

Наши результаты показали, что при одинаковых условиях содержания животных наблюдается различный уровень содержания химических элементов в шерсти. В течении эксперимента отсутствовало искусственное внесение добавок с высокой концентрацией ряда тяжелых металлов в рацион. В связи с этим наиболее явными источниками получения тяжелых металлов являлись вода и корм, получаемые в условиях свободного выгула (пастбищное содержание). В исследованиях отмечается значимая корреляция между уровнем отдельных элементов (As, Pb, Cd) в корме, воде и молоке животных [10].

Причинами накопления отдельных металлов в организме некоторых коров при одинаковых условиях содержания могли являться особенности физиологического состояния животных [11-14], в том числе связанные с составом и метаболической активностью микробиома рубца желудочно-кишечного тракта. Микробиом желудочно-кишечного тракта способен изменять метаболический исход токсичных веществ, поступающих из окружающей среды, меняя их уровень всасывания [15].

Результаты исследования отражают особенности состава микробиома толстого кишечника для животных с высоким и низким коэффициентом токсической нагрузки.

Низкие значения тяжелых металлов отмечены в образцах от коров с более высоким содержанием в их микробиоме бактерий семейства *Lactobacillaceae*. Известно, что отдельные представители семейства *Lactobacillaceae* обладают пробиотическими свойствами. Микроорганизмы семейства *Lactobacillaceae* способны связывать и изолировать металлы, и способствовать их выведению из организма [16]. Вероятно, это могло являться одной из причин более слабого накопления тяжелых металлов в организме коров I группы.

В то же время для животных с высоким коэффициентом токсической нагрузки было характерно более низкое количество бактерий семейства *Lachnospiraceae* в микробиоме толстого кишечника. В ряде исследований отмечается взаимосвязь малого количества бактерий семейства *Lachnospiraceae* в микробиоме с развитием воспалительных процессов в кишечнике, что также могло являться причиной изменений в выведении тяжелых металлов из организма животных [17].

Среди значимых различий микробиомов толстого кишечника коров I и II группы также было отмечено увеличение численности бактерий семейства *Succinivibrionaceae* (род *Ruminobacter*) для животных с высоким коэффициентом токсической нагрузки. Вероятно, предпосылки для увеличения числа бактерий род *Ruminobacter*, являющихся деструкторами полисахаридов в желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота, обусловлены способностью некоторых тяжелых металлов к снижению активности таких желудочных ферментов как альфа-амилаза [18].

Анализ микробиома толстого кишечника на уровне филумов показал изменения в показателях соотношения *Bacillota/Bacteroidota*. Для животных II группы отмечался более низкий показатель соотношения *Bacillota/Bacteroidota*. В исследованиях отмечается, что соотношение *Bacillota/Bacteroidota* в микробиоме оказывает важное влияние на поддержание гомеостаза кишечника и играет ключевую роль в энергетическом метаболизме кишечника [19]. Функциональные изменения у симбиотических микроорганизмов могут влиять на метаболизм микроэлементов металлов у хозяина [20].

Заключение

Таким образом, проведенное исследование выявило ряд особенностей

микробного состава тостого кишечника для животных с высоким и низким коэффициентом токсической нагрузки. Однако анализ таксономического состава микробиома толстого кишечника коров экспериментальных групп показал отсутствие ярко выраженных различий.

(Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант № 20-16-00078 П).

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьева М.Г., Квашина О.Н. Проблемы и тенденции развития молочного животноводства в России. Известия Великолукской государственной сельскохозяйственной академии. 2020. 3: 55-60.
2. Mhlongo L.C., Kenyon P., Nsahlai I.V. Effect of dietary inclusions of different types of *Acacia mearnsii* on milk performance and nutrient intake of dairy cows. Vet Anim Sci. 2023. 21: 100299. doi: 10.1016/j.vas.2023.100299.
3. Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. Nutrition. 2014. 30(6): 619-27. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
4. Zhang Y., Choi S.H., Nogoy K.M., Liang S. Review: The development of the gastrointestinal tract microbiota and intervention in neonatal ruminants. Animal. 2021. 15(8): 100316. doi: 10.1016/j.animal.2021.100316.
5. de Freitas A.S., Gan F.C., de David D.B., Wurdig Roesch L.F. The microbiome shifts throughout the gastrointestinal tract of Bradford cattle in the Pampa biome. PLoS One. 2022. 17(12):e0279386. doi: 10.1371/journal.pone.0279386.
6. de Freitas A.S., de David D.B., Takagaki B.M., Roesch L.F.W. Microbial patterns in rumen are associated with gain of weight in beef cattle. Antonie Van Leeuwenhoek. 2020. 113(9): 1299-1312. doi: 10.1007/s10482-020-01440-3.
7. Казакова Т.В., Маршинская О.В., Мирошников С.А., Нотова С.В., Завьялов О.А., Фролов А.Н., Тяпугин Е.А. Суммарное накопление тяжёлых металлов-микроэлементов в шерсти в связи с молочной продуктивностью коров. Животноводство и кормопроизводство. 2020. 2: 8-19.
8. Paithankar J.G., Saini S., Dwivedi S., Sharma A., Chowdhuri D.K. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. Chemosphere. 2021. 262: 128350. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128350.
9. Нотова С.В. Эколого-физиологическое обоснование корректирующего влияния элементного статуса на функциональные резервы организма человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 40 с.
10. Zhou X., Zheng N., Su C., Wang J., Soyurt H. Relationships between Pb, As, Cr, and Cd in individual cows' milk and milk composition and heavy metal contents in water, silage, and soil. Environ Pollut. 2019. 255(Pt 2): 113322. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113322.
11. Nemeč L.M., Richards J.D., Atwell C.A., Diaz D.E., Zanton G.I., Gressley T.F. Immune responses in lactating Holstein cows supplemented with Cu, Mn, and Zn as sulfates or methionine hydroxy analogue chelates. J Dairy Sci. 2012. 95(8): 4568-77. doi: 10.3168/jds.2012-5404.
12. Мирошников С.А., Завьялов О.А., Фролов А.Н. Влияние концентрации свинца в шерсти на межэлементное взаимодействие и молочную продуктивность голштинских коров животноводство и кормопроизводство. 2019. 102; 1: 54-70.
13. Kapusta A., Kuczyńska B., Puppel K. Relationship between the degree of antioxidant protection and the level of malondialdehyde in high-performance Polish Holstein-Friesian cows in peak of lactation. PLoS One. 2018. 13(3): e0193512. doi: 10.1371/journal.pone.0193512.
14. Juárez-Rebollar D., Rios C., Nava-Ruiz C., Méndez-Armenta M. Metallothionein in Brain Disorders. Oxid Med Cell Longev. 2017. 5828056. doi: 10.1155/2017/5828056.

15. Collins S.L., Patterson A.D. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharm Sin B*. 2020. 10(1): 19-32. doi: 10.1016/j.apsb.2019.12.001.
16. Arun K.B., Madhavan A., Sindhu R., Emmanuel S., Binod P., Pugazhendhi A., Sirohi R., Reshmy R., Awasthi M.K., Gnansounou E., Pandey A. Probiotics and gut microbiome – Prospects and challenges in remediating heavy metal toxicity. *Journal of Hazardous Materials*. 2021.Oct 15; 420: 126676 doi: 10.1016/j.jhazmat2021.126676
17. Lepage P., Häslér R., Spehlmann M.E., Rehman A., Zvirbliene A., Begun A., Ott S., Kupcinskis L., Doré J., Raedler A., Schreiber S: Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011. 141 (1): 227-236. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.011.
18. Kišidayová S., Pristaš P., Zimovčáková M., Blanár Wencelová M., Homol'ová L., Mihaličková K., Čobanová K., Grešáková L., Váradyová Z. The effects of high dose of two manganese supplements (organic and inorganic) on the rumen microbial ecosystem. *PLoS One*. 2018. 13(1): e0191158. doi: 10.1371/journal.pone.0191158.
19. Heiss C.N., Olofsson L.E. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun*. 2018. 10(3): 163-171. doi: 10.1159/000481519.
20. Ma Y., Fei Y., Ding S., Jiang H., Fang J., Liu G. Trace metal elements: a bridge between host and intestinal microorganisms. *Sci China Life Sci*. 2023. doi: 10.1007/s11427-022-2359-4.

Поступила 21 июня 2023 г.

(Контактная информация: **Яушева Елена Владимировна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве, ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН; адрес: 460000 г. Оренбург, ул. 9 Января, 29; тел.: 8 (3532) 689713; E-mail: ira.savin2014@yandex.ru)

REFERENCES

1. Arsent'eva M.G., Kvashina O.N. Problems and trends in the development of dairy farming in Russia. *Proceedings of the Velikie Luki State Agricultural Academy*. 2020. 3: 55-60.
2. Mhlongo L.C., Kenyon P., Nsahlai I.V. Effect of dietary inclusions of different types of *Acacia mearnsii* on milk performance and nutrient intake of dairy cows. *Vet Anim Sci*. 2023. 21: 100299. doi: 10.1016/j.vas.2023.100299.
3. Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *nutrition*. 2014. 30(6): 619-27. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
4. Zhang Y., Choi S.H., Nogoy K.M., Liang S. Review: The development of the gastrointestinal tract microbiota and intervention in neonatal ruminants. *Animal*. 2021. 15(8): 100316. doi: 10.1016/j.animal.2021.100316.
5. de Freitas A.S., Gan F.C., de David D.B., Wurdig Roesch L.F. The microbiome shifts throughout the gastrointestinal tract of Bradford cattle in the Pampa biome. *PLOS One*. 2022. 17(12): e0279386. doi: 10.1371/journal.pone.0279386.
6. de Freitas A.S., de David D.B., Takagaki B.M., Roesch L.F.W. Microbial patterns in rumen are associated with gain of weight in beef cattle. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020. 113(9): 1299-1312. doi: 10.1007/s10482-020-01440-3.
7. Kazakova T.V., Marshinskaya O.V., Miroshnikov S.A., Notova S.V., Zavyalov O.A., Frolov A.N., Tyapugin E.A. The total accumulation of heavy metals-microelements in wool in connection with the milk productivity of cows. *Animal husbandry and fodder production*. 2020. №2. 8-19.
8. Paithankar J.G., Saini S., Dwivedi S., Sharma A., Chowdhuri D.K. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. *Chemosphere*. 2021. 262: 128350. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128350.

9. Notova S.V. Ecological and physiological substantiation of the corrective influence of the elemental status on the functional reserves of the human body: Ph.D. dis. ... Dr. med. Sciences. M., 2005. 40 p.
10. Zhou X., Zheng N., Su C., Wang J., Soyeurt H. Relationships between Pb, As, Cr, and Cd in individual cows' milk and milk composition and heavy metal contents in water, silage, and soil. *Environ pollut.* 2019. 255(Pt 2): 113322. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113322.
11. Nemeč L.M., Richards J.D., Atwell C.A., Diaz D.E., Zanton G.I., Gressley T.F. Immune responses in lactating Holstein cows supplemented with Cu, Mn, and Zn as sulfates or methionine hydroxy analogue chelates. *J Dairy Sci.* 2012. 95(8): 4568-77. doi: 10.3168/jds.2012-5404.
12. Miroshnikov S.A., Zavyalov O.A., Frolov A.N. Influence of lead concentration in wool on interelement interaction and milk productivity of Holstein cows. *Animal husbandry and fodder production.* 2019. 102; 1: 54-70.
13. Kapusta A., Kuczyńska B., Puppel K. Relationship between the degree of antioxidant protection and the level of malondialdehyde in high-performance Polish Holstein-Friesian cows in peak of lactation. *PLOS One.* 2018.13(3):e0193512. doi: 10.1371/journal.pone.0193512.
14. Juárez-Rebollar D., Rios C., Nava-Ruiz C., Méndez-Armenta M. Metallothionein in Brain Disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2017. 5828056. doi: 10.1155/2017/5828056.
15. Collins S.L., Patterson A.D. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharm Sin B.* 2020. 10(1):19-32. doi: 10.1016/j.apsb.2019.12.001.
16. Arun K.B., Madhavan A., Sindhu R., Emmanuel S., Binod P., Pugazhendhi A., Sirohi R., Reshmy R., Awasthi M.K., Gnansounou E., Pandey A. Probiotics and gut microbiome - Prospects and challenges in remediating heavy metal toxicity. *Journal of Hazardous Materials.* 2021. Oct 15; 420: 126676 doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.126676
17. Lepage P., Häsler R., Spehlmann M.E., Rehman A., Zvirbliene A., Begun A., Ott S., Kupcinskaskas L., Doré J., Raedler A., Schreiber S: Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *gastroenterology.* 2011, 141 (1): 227-236. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.011.
18. Kišidayová S., Pristaš P., Zimovčáková M., Blanár Wencelová M., Homol'ová L., Mihaličková K., Čobanová K., Grešáková E., Váradyová Z. The effects of high dose of two manganese supplements (organic and inorganic) on the rumen microbial ecosystem. *PLOS One.* 2018. 13(1): e0191158. doi: 10.1371/journal.pone.0191158.
19. Heiss C.N., Olofsson L.E. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun.* 2018. 10(3): 163-171. doi: 10.1159/000481519.
20. Ma Y., Fei Y., Ding S., Jiang H., Fang J., Liu G. Trace metal elements: a bridge between host and intestinal microorganisms. *Sci China Life Sci.* 2023. doi: 10.1007/s11427-022-2359-4.

Образец ссылки на статью:

Е.В. Яушева, Е.А. Сизова, А.М. Камирова, Д.Е. Шошин Микробиом желудочно-кишечного тракта крупного рогатого скота в условиях повышенной токсической нагрузки тяжелыми металлами. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2023. 2. 12 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2023-2/Articles/EVY-2023-2.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2023-12009