

УДК 619: 614. 31: 637.5

Дашковський О.О., доцент, к.вет.н. (dashkovs@ukr.net)**Фоміна М.В.**, ст. викладач, к.вет.н. (fominam@bigmir.net)**Калин Б.М.**, доцент, к.вет.н. (kalynb@bigmir.net) ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С.З.Гжицького*

МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ СВИНЦЮ НА КРОВОТВОРНУ СИСТЕМУ І ПРОЦЕСИ ОБМІНУ РЕЧОВИН В ОРГАНІЗМІ КОРІВ

Висвітлено характерний токсичний механізм дії тетраетилсвинцю і тетраметилсвинцю на кровотворну систему шляхом порушення порфіринового обміну, що призводить до зменшення кількості гемму і збільшення в сироватці крові вмісту проміжних і побічних продуктів цього синтезу, а саме: β амінолевулінової кислоти, протопорфіринів.

Ключові слова: мікроелементи, свинець, плазма крові, токсична дія, кровотворна система, інгібування, гемвісні ферменти, еритроцитарна мембрана.

Свинець є високо насиченою ,політропною отрутою, яка пошкоджує різноманітні системи: кровотворну, нервову, травну, сечовидільну, серцево-судинну, ендокринну і спричиняє порушення ряду обмінних процесів.

Свинець відноситься до ферментних тіолових отрут через те, що, блокуючи активні сульфгідрильні групи важливих клітинних ферментів, він спричиняє зміни клітинного метаболізму. З'єднання свинцю з білками крові проходить, в першу чергу, за рахунок вільних SH- груп. Виникнення анемії обумовлене трьома причинами: скороченням тривалості життя еритроцитів , пригніченням синтезу глобіну, особливо α -ланцюга і гемму. Інгібування синтезу гемму свинцем можна описати такими стадіями:

1. Свинець знижує активність дегідратази амінолевулінової кислоти, при цьому інгібує конденсацію двох молекул кислоти амінолевулінової і виникнення порфобіліногену.

2. Свинець чинить перепони оксидуванню копропорфіриногену на протопорфіриноген.

3. Свинець інгібує інкорпорацію іонів заліза в протопорфірин і цим самим , синтез гемму. Найбільш детально вивчено дію свинцю на мітохондрії. Його гальмуюча дія на синтез гемму, що проходить в мітохондріях еритроцитів шляхом виключення ферменту дегідратази дельта - амінолевулінової кислоти (АЛК) і гемосинтетази є специфічною для свинцю і дає право вважати нагромадження АЛК і копропорфірину в сечі ознакою свинцевого отруєння.. Нагромаджуючись в еритроцитарній мембрані , свинець збільшує її нестійкість і осмотичну резистентність, знижує активність Na^+ , K^+ АТФази і спричиняє перехід калію з еритроцитів у плазму, що в кінцевому результаті веде до їх

лізису. Відмічається також пошкодження плазматичної мембрани і збільшення комплексу Гольджі.

При дії свинцю спостерігається тенденція до активації перекисного гемолізу еритроцитів. За дії іонів свинцю відбуваються структурно-функціональні зміни молекул гемоглобіну, які виражаються в зміні спорідненості до кисню за рахунок зміни концентрації АТФ, а також у зв'язку з структурною модифікацією цього білка шляхом амінування та гліколізу. Сvineць викликає еритропенію різного степеня. При довготривалій дії малих доз свинцю подовжується час згортання крові і зниження протромбінового часу у II фазі згортання крові, скорочення коалінового часу. Крім цього, свинець викликає зниження антитромбіну III. При дії низьких доз свинцю виявляють зміну в IX фазі процесу згортання крові, а саме, різке зниження активності фібринази. Всі ці зміни можуть привести до внутрісудинного згортання крові. Механізм порушення в системі гемокоагуляції при дії свинцю на організм обумовлений такими факторами: пошкодження ендотелію судинної стінки, порушення її тонусу, проникливості і резистентності. При свинцевій інтоксикації з'являється груба базофільна зернистість в еритробластих і сидеробластоз, каріорексис і фрагментоз ядер еритро-нормобластів. Вважають, що в основі свинцевої анемії лежить цитотоксична дія свинцю на кістковий мозок. При отруєнні 0,75 % розчином ацетату свинцю $per os$ 1мл / 1кг живої маси спостерігалось зниження вмісту ДНК в зрілих гранулоцитах і лімфоцитах, ретикулоцитоз, поява ретикулоцитів I ступеня, вірогідне збільшення ретикулоцитів II ступеня. Спостерігається прискорене дозрівання клітин еритробластичного ряду в кістковому мозку і затримання їх виходу в периферичну кров через неефективний поділ клітин. Встановлено, що свинець, з'єднуючись з амініними групами білків, утворює металопротеїд і надає еритроцитам антигенного характеру. При свинцевій інтоксикації відбувається індукція клітинної аутоімунної реакції, оскільки встановлено збільшення вмісту імуноглобулінів – високодисперсних білків. Осідаючи на еритроцитах, білки сприяють їх сферуляції і прискореному осіданню та гемолізу. Спостерігаються сезонні коливання рівня свинцю в крові - найбільші показники зареєстровані весною, а найнижчі восени. Збільшення рівня свинцю в крові приводить до збільшення загального білка і одночасно до зменшення рівня IgM, IgG, IgE.

Сvineць сприяє збільшенню концентрації натрію і хлоридів у крові і глютамінової оксалацетаттрансаминази.

При інтоксикації свинцем спостерігається гіперферментемія амінотрансфераз (АЛТ і АСТ), підвищується альдолазна активність сироватки крові. Також встановлено різке зростання рівня вільного гістаміну в крові, інгібування гістамінази.

Гемоліз, викликаний свинцем, має, очевидно, окислювальний механізм. Очевидно, свинець інгібує активні системи еритроцитів, які охороняють мембранні ліпіди від перекисного окислення, що приводить до їх окислення з подальшим гемолізом.

Зменшенню продукції еритроцитів кістковим мозком в процесі розвитку

свинцевої інтоксикації відповідало зниження еритропоетичної активності плазми крові навіть до її від'ємних значень. Плазма крові при сатурнізмі пригнічує і скорочує зону міграції лейкоцитів в гемокультурі. Очевидно, при свинцевій інтоксикації порушується рівновага між еритропоетином і інгібітором еритропоез. При сатурнізмі збільшення еритробластів і ретикулоцитів в кістковому мозку обумовлено не активацією діяльності кісткового мозку, а сповільненням дозрівання елементів кісткового мозку і знаходженням їх протягом більш тривалого часу на визначеній стадії їх розвитку. Базофільна зернистість в еритроцитах при отруєнні свинцем вперше описана Ehrlich ще в 1885 році. Спостерігається поява базофільної зернистості в цитоплазмі еритробластів. При свинцевому отруєнні доведена наявність деякої кількості еритроцитів з зернами, які відповідають пошкодженим мітохондріям, а також нагромадження гранул, які сильно затримують потік електронів і складаються із заліза.

Матеріали і методи досліджень. Першим етапом досліджень було визначення фонового вмісту мікроелементів у кормах господарства. При цьому досліджено понад 20 різних видів кормових культур, що входять до складу раціону тварин.

У результаті проведених досліджень кормів та води, які складають раціон корів с. “Вигода” Стрийського району, що знаходиться в передгірській зоні Карпат, встановлено підвищений рівень свинцю, в середньому у 2,5 рази більший порівняно з гранично допустимою концентрацією, і дефіцит його антагоністів - заліза та міді, що складає відповідно 36,4 і 84,7%.

На основі отриманих результатів стосовно забезпеченості кормів мікроелементами, у селянській спілці “Вигода” для подальших досліджень було підбрано 50 корів-аналогів чорно-рябої породи 4-5-ої лактацій одного періоду отелення. При підборі корів враховувалась їх молочна продуктивність за попередню лактацію. Перед початком експерименту проведено клінічний огляд, зважування та визначення фізіологічних і біохімічних показників крові. Встановлено фоновий рівень мікроелементів у крові та молоці.

Результати досліджень. Проведені нами дослідження дозволять відповідно скоректувати раціони дослідних тварин елементами –антагоністами свинцю, щоб усунути їх дефіцит і зменшити токсичний вплив сполук свинцю в організмі. Дослідження морфо- біохімічних показників крові тих чи інших видів тварин дає можливість стверджувати про зміни в багатьох обмінних процесах в позитивну чи негативну сторони. Це пов'язано в першу чергу з тим, що кров як біологічна рідина, виконує в організмі ряд життєво-важливих функцій, а саме: живильну, дихальну, захисну, виділювальну, регуляторну, механічну та багато інших. Серед морфологічних показників крові чільне місце займають еритроцити — червоні кров'яні тільця, які беруть активну участь в процесах дихання, живлення, забезпечення органів і тканин киснем.

В результаті проведених досліджень, які представлені в таблиці 1, встановлено, що кількість еритроцитів у крові корів з постійною довготривалою інтоксикацією свинцем (контрольна група) була нижчою порівняно з

дослідними групами. Так, кількість еритроцитів у крові корів контрольної групи коливалась в межах від $4,97 \pm 0,14 \cdot 10^{12}/\text{л}$ (середина лактації) до $5,43 \pm 0,18 \cdot 10^{12}/\text{л}$ в кінці лактаційного періоду, що є на межі нижньої границі фізіологічної норми. У крові корів дослідних груп, яким додавали до раціону метіонати заліза, міді (I-III групи) у різному співвідношенні та в комплексі з вітаміном Е (IV група) кількість еритроцитів поступово зростала і найвищим даний показник був на десятому місяці лактації. Так, у I дослідній групі кількість еритроцитів в кінці лактації становила $5,84 \pm 0,12$, у II — $6,10 \pm 0,13$, у III — $5,93 \pm 0,10$ і у IV групі — $6,29 \pm 0,14 \cdot 10^{12}/\text{л}$, що було вищим за контроль відповідно на 7,5; 12,3; 9,2 і 15,8%. Найсуттєвіше зростання кількості еритроцитів відмічено у IV групі, де, починаючи з третього місяця лактації, одержані нами зміни даного показника по відношенню до контролю були статистично вірогідними ($P < 0.05$; $P < 0.02$ і $P < 0.01$).

Отже, при тривалому надходженні свинцю з кормом в організм корів спостерігається гальмування гемопоетичної функції кісткового мозку, внаслідок чого знижується кількість еритроцитів у крові, що в свою чергу може призвести до виникнення такого захворювання, як анемія.

Таблиця 1

Вміст еритроцитів в крові лактуючих корів на тлі дії свинцю, метіонатів заліза, міді та вітаміну Е ($10^{12}/\text{л}$), $M \pm m$, $n=10$

Період лактації (місяці)	Г Р У П И Т В А Р И Н				
	Контрольна	I	II	III	IV
1	$5,14 \pm 0,12$	$4,99 \pm 0,09$	$5,08 \pm 0,14$	$5,18 \pm 0,10$	$4,91 \pm 0,18$
2	$5,20 \pm 0,07$	$5,17 \pm 0,17$	$5,25 \pm 0,12$	$5,24 \pm 0,13$	$5,29 \pm 0,09$
3	$5,18 \pm 0,06$	$5,24 \pm 0,12$	$5,34 \pm 0,07$	$5,29 \pm 0,08$	$5,50 \pm 0,10^*$
4	$5,10 \pm 0,08$	$5,37 \pm 0,09$	$5,41 \pm 0,07^*$	$5,45 \pm 0,12$	$5,47 \pm 0,12^*$
5	$5,04 \pm 0,10$	$5,42 \pm 0,10^*$	$5,46 \pm 0,11^*$	$5,30 \pm 0,09$	$5,56 \pm 0,13^*$
6	$4,97 \pm 0,14$	$5,38 \pm 0,08^*$	$5,50 \pm 0,12^*$	$5,42 \pm 0,07^*$	$5,52 \pm 0,06^{**}$
7	$5,11 \pm 0,11$	$5,40 \pm 0,15$	$5,54 \pm 0,09^*$	$5,44 \pm 0,13$	$5,70 \pm 0,09^{***}$
8	$5,22 \pm 0,08$	$5,65 \pm 0,07^{**}$	$5,71 \pm 0,14^*$	$5,60 \pm 0,08^{**}$	$6,02 \pm 0,17^{***}$
9	$5,31 \pm 0,13$	$5,70 \pm 0,06^*$	$5,86 \pm 0,07^{**}$	$5,71 \pm 0,05^*$	$6,17 \pm 0,15^{***}$
10	$5,43 \pm 0,18$	$5,84 \pm 0,12$	$6,10 \pm 0,13^*$	$5,93 \pm 0,10$	$6,29 \pm 0,14^{**}$

Застосування мікроелементів (заліза та міді), які є антагоністами свинцю, у формі метіонатів в комплексі з вітаміном Е сприяє зменшенню токсичного впливу свинцю на кровотворну функцію кісткового мозку, внаслідок чого ми спостерігали поступове зростання кількості еритроцитів у крові корів дослідних груп.

Поряд із еритроцитами слід звернути увагу на концентрацію в крові гемоглобіну – пігменту, який зв'язує, транспортує і віддає кисень. На початку лактації концентрація гемоглобіну в крові корів усіх груп коливалась в межах від $76,24 \pm 1,40$ до $79,60 \pm 1,44$ г/л, що є дещо нижчим від фізіологічної норми (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст гемоглобіну у крові лактуючих корів на тлі дії свинцю, метіонатів заліза, міді та вітаміну Е, (г/л), $M \pm m$, $n=10$

Період лактації (місяці)	Г Р У П И Т В А Р И Н				
	Контрольна	I	II	III	IV
1	76,48±1,62	78,32±1,55	76,24±1,40	78,20±2,11	79,60±1,44
2	76,71±2,24	78,40±1,43	78,81±1,36	78,55±1,60	79,73±2,14
3	76,30±1,90	79,05±1,80	80,94±2,13	79,14±1,77	82,55±1,52*
4	76,12±1,67	80,33±1,94	82,40±1,51*	81,60±2,36	83,61±1,86*
5	75,94±1,55	81,20±2,43	83,31±1,70*	82,11±1,49*	84,83±2,11**
6	75,70±1,40	82,17±1,65*	83,77±2,11*	82,50±1,85*	84,50±1,97**
7	75,87±1,73	81,80±1,33*	84,09±1,50**	82,71±1,64*	85,33±2,38*
8	76,22±2,24	82,91±2,13	84,68±1,88*	83,01±1,40*	86,70±2,16**
9	76,50±2,07	84,16±1,44*	86,10±2,02*	84,90±1,73*	87,64±1,99**
10	76,61±1,93	84,80±1,48**	86,42±1,30***	85,22±1,58**	88,26±1,55***

У крові корів дослідних груп (I - IV), починаючи з другого місяця лактації, спостерігалось поступове підвищення даного показника на відміну від контрольної групи, де концентрація гемоглобіну в крові суттєво не відрізнялась протягом всього лактаційного періоду. Так, починаючи з п'ятого місяця лактації концентрація гемоглобіну у II, III та IV дослідних групах поступово зростала ($P < 0,05$; $P < 0,02$; $P < 0,01$). Найбільш суттєві зміни даного показника спостерігались у IV дослідній групі. Так, концентрація гемоглобіну в крові корів даної групи зростала від $79,60 \pm 1,44$ на початку експерименту до $88,26 \pm 1,55$ г/л під кінець лактації. Різниця між даними показниками становила 8,66 г/л (10,9%).

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено підвищення концентрації гемоглобіну у крові корів усіх дослідних груп і особливо IV групи, коровам якої додавали метіонати заліза і міді в комплексі з вітаміном Е.

Очевидно, це пов'язано з більш інтенсивним проходженням окисно-відновних процесів в організмі корів на відміну від контрольної групи, де дані процеси пригнічуються.

Висновки. Таким чином, проведені дослідження показали, що додавання до основного раціону лактуючим коровам мікроелементів (заліза і міді) у формі метіонатів (I-III групи), а особливо в комплексі з вітаміном Е призвело до покращення обмінних процесів в організмі та пом'якшення токсичної дії свинцю на нього. Це відобразилося на підвищенні у крові кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну. Очевидно вищезгадані мікроелементи і вітамін Е сприяли відновленню гемопоетичної функції кісткового мозку, інтенсивнішому проходженню окисно-відновних процесів, життєздатності клітин печінки, зниженню токсичної дії свинцю та нормалізації захисної реакції організму.

Література

1. Бурханов А.И. Оценка токсичности пыли свинцово-цинкового концентрата // Гигиена труда и проф. Заболевания.- 1998.- № 3.- С. 32-35.

2. Грушко Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных выбросах в атмосферу /Справочник .- Л.: Химия.- 1987.- 190 с.
3. Губский Ю.И., Долго-Сабуров В.Б., Храпак В.В. / Химические катастрофы и экология.- Київ.- Здоров'я.- 1989.- 142
4. Засекін Д.А. Детоксикація надлишку важких металів в організмі тварин – запорука збереження здоров'я та одержання екологічно чистої тваринницької продукції // Науковий вісник НАУ.– 2000.– Вип.28. – С. 258-269.
5. Кебец А.П., Кебец Н.М. Смешанно-лигандные соединения биометаллов с витаминами и аминокислотами и перспектива их применения в животноводстве // Теория и практика использования биологически активных веществ в животноводстве: X Тезисы докладов научной конференции, Киров, 6-7, – 1998. – С. 37-38.
6. Кравців Р.Й., Дашковський О.О. Окремі морфо-біохімічні показники крові корів за дії метіонатів заліза, міді і вітаміну Е на фоні надмірного надходження свинцю в організм // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів.– 2000.– Т.2, № 3-4.– С. 44-50.
7. Твердые отходы и здоровье. ВОЗ, Европейское региональное бюро.- 1995.- С. 20.
8. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. / Тяжелые металлы во внешней среде. Современные гигиенические и токсикологические аспекты. Минск.: Наука і тэхніка .- 1994 С. 25-175.
9. Чиков А.Е., Зуев О.Е. Способ повышения эффективности применения микроэлементов за счет использования хелатных соединений // Научные основы ведения животноводства и кормопроизводства: Сб. науч. тр. / Сев.-Кавказ. НИИ животнов. – Краснодар.– 1999.– С. 269, 273, 529.
10. Katuzynski A., Moniuszko-Jakoniuk J., Miniuk K. The influence of lead and copper on some biochemical parameteres and iron concentration in rats // Pol. J. Pharmacol. and Pharm.- 1992.-Vol. 44.- P. 154.
11. The problem of improving the quality and safety of meat and milk products // Vestnik–Sel'skokhozyaistvennoi Nauki Moskva.– 1992, No. 2.– P. 26-32.

Summary

O. Dashkovskyy, M. Fomina, B. Kalyn.

Lviv National University of Veterinary Medicine & Biotechnology named after S. Gzhytskyj

TOXIC EFFECTS OF LEAD ON THE HEMATOPOETIC SYSTEM AND THE PROCESS OF METABOLISM OF COWS

Deals with typical toxic mechanism of tetraethyl lead and tetrametyl lead compounds on the hematopoetic system by instituting a new purple-sharing, which reduces the amount of heme by piece of hemoglobin and an increase in serum content of intermediates and by-products of synthesis, namely: β aminolevulinovoyi acid and proto koproporfyriniv.

Рецензент – д.вет.н., професор Гуфрій Д.Ф.