

determining the influence of sodium chloride on young pigs by improving the known data and achievement for improved accuracy and reporting the definitions and providing to increase the degree of efficiency.

The productivity of animals is inextricably linked with deposition of minerals in the body. The minerals are included in all structural elements of the body, but mostly - in the bone tissue, where they are in the form of strong insoluble compounds. In the bones of the skeleton is concentrated about 80% of inorganic salts of the body.

The physiological condition of the bone tissue depends on the age of the animals and their conditions of feeding and housing. Dual rate or exclusion the sodium chloride from the ration leads to some pathological changes in histological structure of bone tissue and slows the growth of the young pigs. The ratio of research elements of the histological structure of the caudal vertebra in morphometry is reliable: the thickness of the compact layer and the bone beams is:  $p < 0.001$ , the diameter of the tubular bones in the bone layer is:  $p < 0.05$ , and it depends on the extent of providing the young pigs with sodium chloride.

Key words: sodium chloride, young pigs, bone tissue, [morphometry](#), [histological changes](#).

УДК 636.22/28.9:616.36

## **О СКРЫТО ПРОТЕКАЮЩЕЙ ВЕНО-ОККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА**

**Щетинский И. М.**, к.вет.н., доцент, [garik1937@mail.ru](mailto:garik1937@mail.ru)

**Ляхович Л. М.**, к.вет.н., доцент

**Ульяницкая А. Ю.**, к.вет.н., доцент

**Захарьев А. В.**, к.вет.н., доцент

*Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков*

**Аннотация.** *Проведено экспериментальное исследование по определению влияния малых доз алкалоидов крестовника лугового на организм крупного рогатого скота. Установлено, что в случае непрерывного длительного поступления вместе с кормом пирролизидиновых алкалоидов крестовника лугового у бычков без яркой клиники может развиться скрытно протекающая вено-окклюзионная болезнь.*

**Ключевые слова:** *пирролизидиновые алкалоиды, вено-окклюзионная болезнь, крупный рогатый скот, отравление алкалоидами крестовника лугового.*

**Актуальность проблемы.** Беглое, и даже, тщательное знакомство с имеющимися многочисленными данными о патофизиологии и клиники, токсикологии, патоморфологии вено-окклюзионной болезни человека и животных [3] может привести к мысли о том, что это отравление изучено очень и очень хорошо, настолько полно, что дальнейшее его изучение – это бесполезная трата времени и сил.

Действительно есть неоспоримые доказательства того, что для этого заболевания характерно следующее: 1) оно в подавляющем большинстве случаев является типичным отравлением; 2) оно вызывается, главным образом, растениями, содержащими в своем составе (семена, цветы, листья, корень, ствол и др.) пирролизидиновые алкалоиды (PAs); 3) непосредственными токсигенами являются субстраты биотрансформации PAs в гепатоцитах; 4) образовавшиеся в печени отравившихся животных продукты «летального синтеза» могут накапливаться в печени, легких, почках, по мнению некоторых авторов, в мускулах, и экскретироваться с молоком, со слюной и слезой; 5) отравление может протекать в острой и хронической формах; 6) скопившиеся в органах и в продуктах экскреции продукты биотрансформации по отношению к человеку являются биотрансферами, они в случае поступления в организм человека могут вызывать у него характерное для PAs отравление; 7) для заболевания характерна только ему присущая специфическая патоморфология.

В последнее время появились данные, которые заставляют думать о том, что вено-окклюзионная болезнь – это заболевание, которое все же нуждается в дальнейшем его изучении. Причем не просто в изучении, а в изучении незамедлительном и очень и очень объемном.

Это объясняется следующим. Хорошо известно, что производные пирролизидина распространены в природе довольно широко, они представляют собой насыщенную систему, образованную двумя пятичленными кольцами с общим атомом азота. Пирролизидиновые алкалоиды находят в растениях разных семейств и родов, но чаще в растениях рода *Senecio*, *Crotalaria* и *Heliotropium*. Считается, что они защищают растения от биоповреждения.

Насекомые, в теле которых находятся пирролизидиновые алкалоиды, не поедаются насекомоядными птицами, последние улавливают присутствие в насекомых опасных для них PAs [3, 6]. Пирролизидиновые алкалоиды – это сложные эфиры, которые при гидролизе распадаются на алифатические моно- и дикарбоновые кислоты (так называемые нециновые кислоты) и аминокспирты (их именуют нецины). В прошлом было известно около 10 различных нецинов, отличающихся друг от друга структурно или стереохимически, число нециновых кислот ещё больше. К этому следует добавить, что не меньше число различий, а по числу восстановленных и окисленных форм.

Есть указания на то, что группа пирролизидиновых алкалоидов из рода крестовников достаточно большая. Называются их нецины – это платинецин и ретронецины, а аминокспиртами их этерифицированными являются сенициновая, саррациновая и другие.

Однако дело не в этом, а в другом. В том, что число пирролизидиновых алкалоидов по мере их изучения становится все больше и больше.

В качестве примера :Б. Н. Житарь [1] утверждает, что исследуемые им *SenecioLampsanoidesDC* – крестовник бородавниковый (сем. *Asteraceae*), до него никем не исследованный, являющийся эндемиком Кавказа является новым растением, которое производит пирролизидиновые алкалоиды, в них 9 индивидуальных оснований в наземной части и 8 – в подземных органах, в них идентифицированы платифиллин и сенецифиллин.

Еще более тревожно сообщение, с которым недавно выступил берлинский Федеральный институт [2] по оценке рисков при министерстве защиты прав потребителей продовольствия и сельского хозяйства Германии. Ведомство сообщило, что провело проверку более чем 220 видов имеющихся в широкой продаже травяных чаев в Германии и во многих из них обнаружило неожиданно высокое содержание пирролизидиновых алкалоидов. Ведомство также для уточнения сообщает, что оно разделяет существующее мнение о том, что пирролизидиновые алкалоиды являются канцерогенами, по своей токсичности некоторые из них превосходят все искусственно производимые пестициды. Всего к моменту опубликования сообщения зарегистрировано свыше 5000 пирролизидиновых алкалоидов в более чем шести тысячах видов растений.

К числу таких растений один из авторов сообщения относит крестовник обыкновенный, крестовник луговой, окопник, мать и мачеху и другие.

Исследователи считают, что пирролизидиновые алкалоиды могут с молоком и мясом попадать в организм человека.

Один из авторов представленного сообщения Тиль Бойерле, делает две очень важных в научном плане констатации. Первая из них: «Ученым известны далеко не все пирролизидиновые алкалоиды, многие пока не поддаются выявлению в лаборатории». Вторая: «Проблема... в том, что – в отличие от отравлений ядовитыми грибами или ядами, которые обычно дают о себе знать спустя час-другой, - отравление пирролизидиновыми алкалоидами может оставаться незамеченными годами. Это скорее можно сравнить с курением – то есть речь идет об очень малых дозах яда, поступающих в организм регулярно, на протяжении многих лет. Поэтому необходимо, с одной стороны, просвещать потребителей, а с другой, исключить возможность попадания пирролизидиновых алкалоидов в пищевую цепочку».

В организм человека пирролизидиновые алкалоиды могут поступать не только с продуктами животного происхождения, но и с медом, с растительным маслом. Многие медоносы содержат в своем составе пирролизидиновые алкалоиды. В частности таким медоносом является чернокорень лекарственный, его даже рекомендовали высевать в непосредственной близости от пасек [7, 8].

В южной Америке произрастают масленичные растения, которые помимо масла содержат в своем составе пирролизидиновые алкалоиды, как только человек начнет использовать эти растения, появится угроза его отравления пирролизидинами [7, 8].

Зафиксированы случаи отравления человека пирролизидинами, содержащиеся в теле рыб и в куриных яйцах. Такие отравления появляются в тех случаях, когда рыбе и птице скармливают пирролизидиносодержащие растения [3, 6].

Из-за внешней привлекательности – высокий, стройный ствол с красивой, пурпурно-красной, нежной цветочной короной некоторые пирролизидинопроизводящие растения стали использоваться в цветоводстве, ими стали украшать клумбы, газоны, бордюры. Семена из таких

искусственно созданных цветочных композиций разносились ветром и часто попадали в благоприятные для их произрастания места – на пастбища, на кормовые угодья, луга и т.д.

С разносимыми ветрами семенами связаны и другие стороны пирролизидиновой эндемии. Семена чернокорня лекарственного почти ничем не отличаются от семян эспарцета. Выращивая эспарцет, семена которого были заражены семенами чернокорня лекарственного, человек сильно распространил производящий пирролизидины чернокорень лекарственный.

По ошибочным действиям человека появились и новые географические очаги пирролизидиноалкалоидной угрозы. Человек завез крестовник в Австралию. Здесь он быстро прижился и начал катастрофически быстро расти. В связи с этим в Австралии число случаев отравлений пирролизидиновыми алкалоидами возросло в сотни раз [6].

Пирролизидиновые алкалоиды являются производными аминокислот, две молекулы орнитина концентрируются и образуют ряд промежуточных продуктов, из них и образуются в гумусе PAs. Здесь же находятся и необходимый для образования PAs азот. Любое внесение в почву азотсодержащих удобрений ускоряет биосинтез PAs.

Для понимания особенностей отравления пирролизидиновыми алкалоидами следует учитывать, что насекомые могут поглощать с растительной пищей и накапливать в организме столь большие количества неизмененных пирролизидиновых эфиров, что становятся остро токсическими для птиц и некоторых животных [5,6]. Отдельные виды муравьев из рода *Solenopsis Monomorium* способны вырабатывать ядовитый секрет, содержащий алкирированные пирролизидины.

В свете вышеизложенного можно допустить мысль о том, что 1) растения, способные производить пирролизидиновые алкалоиды, распространены значительно сильнее, чем об этом известно сейчас; 2) среди них имеется много таких, в которых пирролизидиновые алкалоиды содержатся в малых концентрациях, т.е. в концентрациях недостаточных для того, чтобы они вызывали клинически улавливаемые формы отравления PAs; 3) в случае регулярного продолжительного поступления малых доз PAs у животных и человека могут развиваться патологии, близкие к хроническим отравлениям пирролизидинами [5].

Особенностями отравлений пирролизидиновыми алкалоидами является непрерывное поступление их в организм животных из-за отсутствия в хозяйствах свободных от пирролизидинов кормов.

**Задачи исследования** – проанализировать данные эксперимента по непрерывному длительному скармливанию крупному рогатому скоту кормов, контаминированных малыми дозами пирролизидиновых алкалоидов, полученных из крестовника лугового.

**Материал и методы исследования.** 5 бычков 4-х месячного возраста черно-пестрой породы непрерывно в течение 6 месяцев ежедневно скармливали корма, в которых вносились полученные из крестовника лугового пирролизидиновые алкалоиды. Двух бычков через 3 месяца после начала опыта забили для контрольного исследования.

При экспериментальных исследованиях доза контаминанта и способ его получения определялся существующими в научной литературе следующими данными [3]. Острое отравление чернокорнем лекарственным развивается у крупного рогатого скота в случае введения ему однократно с кормом от 100 мг до 1000 мг алкалоида на 1 килограмм массы тела. Хроническое – если ежедневно с кормом в течение 1-2 месяцев вводить 70 мг алкалоида на 1 килограмм массы тела.

Крестовник луговой является более токсичным растением, чем чернокорень. У крупного рогатого скота острое отравление крестовником луговым развивается, если в организм животного однократно с кормом попадает 700-750 мг алкалоида.

Алкалоиды получали из собранного сырья – крестовника лугового, его тщательно моют, освобождают от пыли, а корневую часть – от земли, сушат при обычной, комнатной температуре и измельчают, полученный порошок заливают физиологическим раствором в соотношении 1:2, затем полученную массу подкисляют щавелевой кислотой до слабо кислой реакции. Полученную водную смесь взбалтывают при комнатной температуре в течении 10 часов и в течение 5 часов после взбалтывания настаивают.

После этого взвесь фильтруют через лабораторные среднепористые фильтры. Фильтрат помещают в колбы с притертыми пробками и хранят в холодильнике.

При работе с крестовником луговым мы брали 1 кг его порошка в этой порции порошка содержалось 110 грамм алкалоида (11%). Порошок превращается в взвесь, для этого к порошку по существующим рекомендациям добавлялось 2 литра физиологического раствора, 3-х литровая взвесь подкислялась щавелевой кислотой и фильтровалась через стандартные среднепористые фильтры, на фильтре оставалась масса, свободная от алкалоидов, объем отфильтрованного составлял 2079 см<sup>3</sup>, в нем содержалась 100 грамм алкалоида крестовника лугового.

Для воспроизведения каждый раз бралась порция водного экстракта объемом в 83 мл, в нем содержалось требуемое (4 гр) количество алкалоида. Водный экстракт во время кормления вводился регосвзятому в опыт бычку.

За всеми бычками, взятыми в опыт велось клиническое наблюдение. По окончании опыта, через 35 дней после его начала, бычки в состоянии наркоза подвергались убою. Он осуществлялся путём тотального обескровливания через перерезанные сосуды шеи. Туши животных подвергались патологоанатомическому анализу по существующим правилам, результаты анализа протоколировались.

В хоте патологоанатомического анализа отбирался материал для патогистологического исследования, полученные срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином, железным гематоксилином по Гейденгайну, на ДНК, РНК, на щелочную фосфатазу, на белки, на нейтральные жиры.

Для выявления пирролизидинов в средах организма ставили микрокристаллохимические реакции на пирролизидины со слюной, слезной жидкостью, секретом латеральной носовой железы. В качестве кристаллогенов использовали 1% раствор соли Рейнеке и реактив состоящий из 5 % раствора хлорного золота, хлористоводородной кислоты и ацетона. Эти же кристаллогены использовали для выявления пирролизидиновых алкалоидов в ткани печени и скелетных мышц. Для этого исследования использовали срезы, полученные из ткани, уплотненной путём подмораживания.

**Результаты исследования.** 3 первые 4 дня никаких изменений в состоянии животных не наблюдалось: они оставались резвыми, умеренно подвижными, в пространстве занимали добровольно физиологическое положение, либо они лежали, либо стояли, либо ходили, проявляли интерес к изменению в окружающей их обстановке, адекватно реагировали на все происходящее, охотно ели задаваемый им корм, пили воду с умеренной жаждой, мочеиспускание и дефекация с умеренным напряжением, кал сформирован, достаточно объемен, моча обычного цвета, слегка мутноватая.

На пятый день у животных усилилась жажда, они стали пить больше обычного воды, пили чаще и дольше. Параллельно с этим усилился диурез, животные стали мочиться чаще и обильнее, характеристика мочи не изменялась. Видимые слизистые пожелтели, стали более влажными. Печень увеличилась в объёме, при глубокой пальпации – заметна её болезненность, в то же время стали наблюдаться у взятых в опыт бычков диареи.

В дальнейшем клиническое состояние бычков стало несколько ухудшаться, они впадали в сонливость, становились адинамичными, ели без аппетита, плохо набирали массу.

При контрольном забое – туши суховатые, корочка подсыхания формировалась медленно, в подкожной клетчатке малообъемные остатки жира заметно желтоватого цвета, туши плохо обескровлены, содержащаяся в сосудах подкожной клетчатки кровь в форме рыхлых кровеносных сгустков. Лимфатические узлы подкожной клетчатки бугристые с поверхности плотноватые, умеренно подвижные, с повышено чётким рисунком внутреннего строения, кристаллы пирролизидина в структурах узлов отсутствуют.

Мышцы малообъемные, с выраженной пучковостью внутреннего строения. В макрофагах межмышечных пространств в микрокристаллических реакциях обнаруживаются характерные для пирролизидиновых алкалоидов кристаллы.

Во внутренних полостях тела постороннее содержимое отсутствует, расположение органов в них анатомически правильное, серозные покровы гладкие, тонкие, прозрачные, суховатые, в мезотелиоцитах обнаружены характерные для отравления пирролизидиновыми алкалоидами кристаллы.

Из внутренних органов сильнее других изменена печень, она увеличена в объёме, сильно уплотнена, пёстро окрашена, коричнево-красные островки соседствуют с островками серо-жёлтого цвета, стенки всех сосудов утолщены и уплотнены, синусоиды расширены, в макрофагах кристаллы.

У оставшихся бычков никаких ухудшений в состоянии не наблюдалось, понос был постоянным, животные пили много воды, диурез частый и объёмный, подвижность умеренна, животные больше лежали, чем стояли или передвигались. Состояние оценивалось как стабильно удовлетворительное.

В последующем никаких изменений в состоянии животных не происходило, стабилизированное состояние сохранялось до окончания опыта.

В пробах секрета латеральной носовой железы, в слезах и в слюне обнаруживались характерные для пирролизидинов кристаллы.

Проведенный патологоанатомический анализ туш взятых в опыт животных показал, что у животных имеют место характерные для вено-окклюзионной болезни изменения, наиболее сильные из них изменения в печени и желчном пузыре.

В печени – ретикулосклероз, а в желчном пузыре – склероз стенки, множественный полипоз. В печени, в её жёлчных протоках объёмное скопление кристаллов пирролизидиновых алкалоидов.

Итак, проведенный опыт позволил определить, что у крупного рогатого скота может иметь место своеобразная хроническая форма вено-окклюзионной болезни. Она является следствием поступления в организм крупного рогатого скота вместе с кормом в течение длительного времени непрерывно небольших доз пирролизидиновых алкалоидов.

Для этой формы болезни характерно накопление пирролизидиновых алкалоидов в просветах желчных протоков, и в межмышечных пространствах скелетной мускулатуры. Пирролизидиновые алкалоиды при постановке микрокристаллических реакций обнаруживаются, кроме того, в секрете латеральной носовой железы, в слезной жидкости и в слюне.

#### Выводы

1. У крупного рогатого скота может иметь место своеобразный, скрыто протекающий хронический вариант вено-окклюзионной болезни.
2. Болезнь развивается в течение длительного времени при непрерывном поступлении в организм вместе с кормом сублетальных доз пирролизидиновых алкалоидов.
3. Болезнь характеризуется вялым течением со стёртой клиникой и патоморфологической характеристикой.
4. У больных животных регистрируется экскреция пирролизидиновых алкалоидов с желчью, со слюной, со слезами и с секретом латеральной носовой железы. Присутствие пирролизидиновых алкалоидов в секретах обнаруживается постановкой микрохимической реакции с использованием раствора соли Рейнеке или реактива, состоящего: 5 % раствор хлорного золота с хлористоводородной кислотой и ацетоном (1:1:1) с добавлением крупинки калия бромида.

#### Литература

1. Жихарь Б.Н. Алкалоиды Senecio Lampasanoides DC флоры Западного Кавказа // Медицинский Альманах. – №4 (13). – 2010. – С. 74-77.
2. Фрадкин В. Травяные чаи содержат опасные для здоровья пирролизидиновые алкалоиды. Сообщение № 3 за 2010 год. // Федеральный институт по оценке рисков при министерстве защите прав потребителей продовольства и сельского хозяйства Германии, С. 1.
3. International programme on chemical safety (IPCS) Pyrrolizidine alkaloids. Environmental Health Criteria 80. // WHO – Geneva. – 1980. – 312 p.
4. Prakash A. S. Pyrrolizidine alkaloids in human diet / Prakash A. S., Perrira T. N., Reilly P. B. // Mutal Res. – 1999. – V. 443. – P. 33-67
5. Roeder E. Medicine plants in China containing pyrrolizidine alkaloids / E. Poeder // Pharmaxie. – 2000. – V. 55. – P. 711-726.
6. Wiedenfeld H. Pyrrolizidine alkaloids structure and toxicity. Bonn. VERunioressGmbH. – 2008. – P. 143
7. Целебные травяные чаи опасны для здоровья, выяснили немецкие исследователи [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://news.rambler.ru/europe/20696100/>
8. Чай и мед могут быть опасны для здоровья [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.dw.com/ru/чай-и-мед-могут-быть-опасны-для-здоровья/a-17031332](http://www.dw.com/ru/чай-и-мед-могут-быть-опасны-для-здоровья/a-17031332)

#### ПРО ПРИХОВАНИЙ ПЕРЕБИГ ВЕНО-ОККЛЮЗИЙНОЇ ХВОРОБИ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Щетинський І.М., к.вет.н., доцент, [garik1937@mail.ru](mailto:garik1937@mail.ru)

Ляхович Л. М., к.вет.н., доцент, Ульяницька А. Ю., к.вет.н., доцент, Захар'єв А. В., к.вет.н., доцент  
Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків.

Анотація. Проведено експериментальне дослідження з визначення впливу малих доз алкалоїдів жовтозілля лучного на організм великої рогатої худоби. Встановлено, що у разі безперервного тривалого надходження разом з кормом піролізидинових алкалоїдів жовтозілля лучного, у бичків може розвинути венозно-оклюзійна хвороба з прихованим перебігом.

Ключові слова: піролізидинові алкалоїди, вено-оклюзійна хвороба, велика рогата худоба, отруєння алкалоїдами жовтозілля лучного.

#### ABOUT LATENT VENO-OCCLUSIVE DISEASE IN CATTLE

Shchetynsky I.M., cand. vet. science, associate professor, [garik1937@mail.ru](mailto:garik1937@mail.ru)

Ul'janyzkaia A.U., cand. vet. science, Liachovich L.M., cand. vet. science, Zakharyev A.V., cand. vet. science

Kharkiv State Zooveterinary Academy, Kharkiv

Summary. This article presents the results of experimental study on the effects of small doses of alkaloids of *Senecio jacobaea* on bovine organism. The relevance of this study is determined by the fact that for the last 10-12 years the scientific information on poisoning by pyrrolidizine alkaloids has provided the next warning data:

- 1) the number of plants which can produce the pyrrolidizine alkaloids has increased;
- 2) latent forms of pyrrolidizine alkaloid poisonings have been registered;
- 3) there are reports that pyrrolidizine alkaloids poisonings can be found in humans when eating products of animal origin received from animals with latent form of poisoning.

The exposed data cause the necessity of additional research of pyrrolidizine alkaloids poisonings. If there will not be criteria determining pyrrolidizine alkaloids poisonings in animals, products of animal origin, especially milk, can become the reason of toxication. This study has been conducted to resolve the question on whether very small doses of pyrrolidizine alkaloids can provoke poisoning and veno-occlusive disease in bovine due to the continuous long-term feeding with food containing pyrrolizidines.

It has been discovered that continuous long-term intake of *Senecio jacobaea* pyrrolidizine alkaloids with food can cause the latent veno-occlusive disease in bullocks without any prominent clinical features. Veno-occlusive disease of liver is characterized with diffuse destruction of the liver acinuses, discomplexation of hepatocytes, development of perivenular fibrosis and liver diffuse sclerosis, sclerosis of bileducts walls and gall bladder, polyposis of gall bladder mucous membrane.

Because of the latent veno-occlusive disease in cattle metabolites of pyrrolidizine alkaloids have been found in muscles, tissues of saliva gland, lacrima gland, lateral nasal gland. It was explored because of the excretory function these glands.

The results of conducted study showed that the only method to confirm bovine poisoning with small doses of pyrrolidizine alkaloids is using the microcrystalloptic reactions with Reinecke's salt and the reagent based on auric chloride which are performed with excretory glands secretion – saliva, tear and lateral nasal gland.

Key words: pyrrolidizine alkaloids, veno-occlusive disease, cattle, poisoning.