

М.С. ГРИГОРЯН, Л.Г. ТАТЕВОСЯН

# МОЛИБДЕН И ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМ



ЕРЕВАН 2002

**М.С.ГРИГОРЯН, Л.Г.ТАТЕВОСЯН**

**МОЛИБДЕН И ЖИВОТНЫЙ  
ОРГАНИЗМ**



**ИЗДАТЕЛЬСТВО “АСОГИК”**

**ЕРЕВАН – 2002**

УДК 57-034.28  
ББК 24.126+28.0  
Г 835

Г 835 Григорян М.С., Татевосян Л.Г. Молибден и животный организм. –Ер.: Асогик, 2002. -242с.

В монографии обобщены результаты собственных исследований авторов, а также данные литературы, посвященные роли микроэлемента молибдена в жизнедеятельности организма животных.

Основываясь на данных экспериментальных исследований и клинических наблюдений, авторы анализируют характер влияния биотических и больших количеств молибдена на основные системы и органы животного организма, в том числе, на функции вегетативной нервной системы, защитные свойства организма, ферментные системы, систему крови, микроциркуляцию, пищеварения, печени, почек и др.

Описана клиническая картина и патоморфология спонтанного и экспериментального молибденоза. Приведены критерии степени адаптации животных в регионах с избыточным содержанием молибдена в среде обитания. Приведены сведения об основных биологических свойствах ряда незаменимых микроэлементов и др.

Монография рассчитана на биологов широкого профиля, специалистов ветеринарной медицины, аспирантов и студентов соответствующего профиля.

Г  $\frac{1704000000}{0136(01) - 2002}$  2002

ББК 24.126+28.0

ISBN 99930-74-47-0

© Григорян М.С., Татевосян Л.Г., 2002

## Введение

*... "Разгадка жизни не может быть получена только путем изучения живого организма. Для ее разрешения надо обратиться к первоисточнику – земной коре".*

*В.И.Вернадский.*

Открытие микроэлементов – одно из значительных достижений биологии.

Учение о микроэлементах берет свое начало с 1928г. и связано с именем Hart et. al., когда ими была выявлена биологическая роль меди как микроэлемента. Вслед за тем Harington установил причину эндемического зоба у человека как следствие недостаточного количества йода в среде обитания.

Систематические исследования по изучению роли микроэлементов в СССР берут свое начало с 30-х годов 20-ого столетия. Исследованиями В.И.Вернадского и его последователями, А.П. Виноградовым, Я.В. Пейве, В.В.Ковальским и др., была установлена необходимость химических элементов (микроэлементов) для жизнедеятельности растительного, животного организма и человека. Это положение подтверждается в необходимости и участии микроэлементов в важнейших процессах обмена веществ, в том числе в синтезе ДНК, в образовании гормонов, ферментов, витаминов, в процессах гемопоэза, реактивности и резистентности организма, росте, развитии человека, животных и растений, естественной устойчивости их к неблагоприятным условиям внешней среды.

А.П.Виноградов впервые своими многочисленными исследованиями установил, что химическое состояние биосферы всецело находится под влиянием жизни и определяется живыми организмами, которые своими превращениями создают бесконечное разнообразие нашего мира.

Классики физиологии И.М.Сеченов и И.П.Павлов считали, что основным законом развития органической природы является единство организма и среды. И.П.Павлов подчеркивал, что связь животного организма с окружающей средой осуществляется через химические вещества, постоянно поступаю-

щие в организм с пищей. Это находит подтверждение в том, что между организмом и средой обитания всего живого идет непрерывный обмен химическими элементами. При этом живые организмы не только избирательно накапливают необходимые ей химические элементы, но и благодаря концентрации и рассеиванию элементов играют существенную роль в регулировании состава земной коры.

На этой основе возникло и формировалось учение о биогеохимии, получившее свое динамическое развитие в фундаментальных исследованиях А.П.Виноградова. Им установлено, что содержание химических элементов в среде и в живых организмах в определенных географических границах сравнительно постоянно.

Вместе с тем было установлено, что отдельные местности отличаются по содержанию в среде того или иного химического элемента и соответствующей реакцией живого организма на данный уровень химических элементов в среде. А.П.Виноградов назвал это “биогеохимическими провинциями”. В своих исследованиях на убедительных фактах он показал, что нарушение обычного (эталонного) содержания отдельных химических элементов в среде, а следовательно и в организмах, приводит в таких местностях к различным изменениям растительности, к заболеваниям населения и животных, названным биогеохимическими эндемиями, которые в отличие от эпидемий и эпизоотий никогда не выходят за пределы своих постоянных границ.

Глубокие исследования по химической изменчивости организмов, биологической роли микроэлементов, их применению в сельском хозяйстве и медицине были блестяще осуществлены В.В.Ковальским и его школой. В.В.Ковальский назвал область, изучающую влияние геохимической среды на живые организмы, геохимической экологией и считал, что это вместе с биогеохимическим районированием биосферы служит научным обоснованием для изучения краевой патологии.

Значительный интерес представляют выявленные В.В.Ковальским и его сотрудниками изменения обмена веществ в живых организмах в ряде биогеохимических провинций, формирующихся над рудными месторождениями.

На территории Армении определяется большое многооб-

разие геохимических местностей со сложным орографическим обликом. Армения — это “геологический музей”, где можно найти образцы почти всех горных пород, слагающих кору нашей планеты, начиная от древнейших и кончая самыми молодыми. Здесь найдены медь, молибден, хром, серебро, железо, свинец, золото, платина, цинк, марганец, полиметаллические и другие руды, широко используемые в народном и сельском хозяйстве. Ниже будет приведено биологическое действие некоторых из этих микроэлементов.

Богатые месторождения элементов оказывают влияние на почву, воды, растительность, животный мир. Все приведенное позволяет считать, что геохимическая мозаичность территории Республики Армения может служить удобной естественной моделью для изучения вопросов биогеохимической экологии.

Первые исследования биогеохимических провинций, обогащенных молибденом и медью в Армении, провел В.В.Ковальский с сотрудниками в 1957 году.

Нет сомнений, что изучение состояния биогеохимических провинций и геохимической экологии имеет большое теоретическое и прикладное значение в раскрытии патогенеза эндемических заболеваний человека и животных, позволит дифференцировать их от других заболеваний, изыскать пути профилактики и лечения.

В предлагаемой вниманию читателей монографии излагаются материалы по влиянию молибдена на функции различных органов и систем, о роли молибдена как одного из незаменимых микроэлементов в жизни живых организмов, а также влияние избыточного поступления этого микроэлемента в животный организм. В работе использованы литературные данные и материалы наших многолетних исследований на животных, обитающих в биогеохимических провинциях, обогащенных молибденом и медью, и в модельных опытах на животных, получавших разные количества этих микроэлементов.

Мы признаем, что в монографии могут быть упущения и погрешности, неизбежные при создании работ оригинального типа.

Будем весьма признательны за все замечания и пожелания, которые примем с благодарностью.

*Авторы.*

## ГЛАВА I

### ПРИРОДНО – ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АНКАВАНСКОЙ МОЛИБДЕНОВОЙ И КАДЖАРАНСКОЙ МЕДНО - МОЛИБДЕНОВОЙ БИОГЕОХИМИЧЕСКИХ ПРОВИНЦИЙ

Республику Армения называют страной гор, солнца и потухших вулканов.

Здесь можно увидеть чуть ли не все ландшафты – от пустынь до вечных снегов. Особенности природы, богатство естественных ресурсов, сложные условия исторического развития – все это придало Армении черты неповторимого географического своеобразия.

На территории республики имеются экологические зоны с разнообразными природно-климатическими, геохимическими условиями и каждая из них накладывает свой особый отпечаток на жизнедеятельность организма.

Анкаванская молибденовая и Каджаранская медно-молибденовая биогеохимические провинции (БГХП) расположены в высокогорных районах Армении. Для Анкаванской – основным структурным элементом является северное крыло Мисхано-Арзаканской антиклиналии, горные породы которого обогащены молибденом; для Каджаранской – Зангезурская металлогенетическая геохимическая провинция, горные породы этой территории обогащены молибденом и медью.

**АНКАВАНСКАЯ МОЛИБДЕНОВАЯ БИОГЕОХИМИЧЕСКАЯ ПРОВИНЦИЯ** входит в Разданский административный район и лежит в нагорной части Араратской долины между горами Цахкуняц и южными склонами Памбакского хребта (вершина г. Теж, 3101 м) на высоте 2000- 2800 м н.у.м.

В районе протекает река Мармарик – вдоль живописного, богатого лесами одноименного ущелья. Притоками ее являются речки Шишкая, Намазолян, Дами-Магара, Ятам-Дзор, которые весной многоводны, но мелеют к середине лета. Рельеф района типично горный, сильно расчлененный неглубокими ущельями и оврагами.

Климат типично горный, но мягкий, с обилием атмосферных осадков 680-800 мм в году и сильными ветрами. Сред-

негодовая температура зимой  $-8-13^{\circ}\text{C}$ , летом  $+10-15^{\circ}\text{C}$ . Зима мягкая продолжительная  $-5-6$  месяцев, с глубоким снежным покровом. Лето прохладное, непродолжительное. Весна и осень отличаются большой изменчивостью погоды, часты грозы и град. Безморозный период продолжается 150- 180 дней.

Анкаванская молибденовая провинция относится к лесистой зоне, к Меградзорскому почвенному району и представлена почвами – лесными, горно-луговыми, горно-лугово-степными, которые сильно эродированы, и коричневыми выщелоченными – они слабо эродированы.

В геологическом строении Анкаванского рудного поля принимают участие комплекс древних метаморфических пород, прорванных крупными интрузивными массивами с широким диапазоном слагающих их пород от основных до кислых и щелочных разностей. Кроме того, на этом рудном поле развиты известняки, скарны и вулканические породы/ адгезиты, адгезито-дациты, кислые вулканические стекла, липариты/. В районе села Анкаван имеются осыпи лавовых пород – “чингалы”, представленные адувиальными отложениями долин рек и ручьев. (Р.А.Эдилян, 1983).

Исследования В.В.Ковальского и сотрудников (1970) показали, что основные и кислые породы богаты молибденом, причем в осадочных больше, чем в изверженных. В горных почвах Анкаванской молибденовой провинции содержится от  $8,3 \cdot 10^{-4}$  до  $240 \cdot 10^{-4}\%$ , в среднем  $80,6 \cdot 10^{-4}\%$  валового молибдена, а подвижного до  $2,5 \cdot 10^{-4}\%$ .

Установлено, что в поверхностных водах эталонных территорий среднее содержание молибдена не превышает  $1 \cdot 10^{-7}\%$ , в условиях же Анкаванской БГХП – в 35 раз больше, т.е. молибден колеблется в пределах  $2,5 \cdot 10^{-6}-3,5 \cdot 10^{-6}\%$  по данным В.В.Ковальского и Г.А.Яровой (1978), а содержание меди близко к содержанию молибдена –  $2 \cdot 10^{-6}\%$  этого субрегиона.

По данным И.Ф.Грибовской (1979), большое содержание меди, молибдена обнаружено в поверхностных и подземных водах Анкаванского рудного поля. Вне района оруднения в воде родников молибден не обнаружен. В водах ручьев и рек молибден колеблется в пределах 0,08-525 мкг/л.

А.К.Магакьян (1953), изучая кормовые угодья Разданского района, территорию Анкавана относит к степям. Раститель-

ность Анкавана относится к лугостепному поясу, захватывая нижнюю часть субальпийских лугов. Леса представлены двумя типами-лиственными и хвойными.

По данным В.В.Ковальского и Г.А.Яровой (1966) в Анкаванской провинции содержание молибдена в растениях колеблется в пределах 0,24-6,4 мг (среднее 2,6 мг), меди 0,51-1,5 мг (среднее 0,57 мг) в 100г сухого вещества, т.е. на 1г меди приходится 4,6г молибдена.

По данным Р.Г.Делла-Росса (1969) в зоне Анкаванского молибденового месторождения наибольшее распространение приобретают разнотравно-злаковые и разнотравные типы лугостепных кормовых угодий. Уровень содержания в них меди и йода низкий, а молибдена высокий и составляет 25-35мг/кг, в то время как вне рудного поля молибден составляет от 0,3 до 2 мг/кг сухого вещества. В местах оруднения, по данным автора, у растений-индикаторов, в частности, у мака, обнаружены морфологические изменения, а именно, вместо 4 лепестков имеются по 6. Автор указывает также на то, что растения этой зоны поглощают молибден в больших количествах, а кормовые растения, содержащие повышенное количество молибдена, могут быть токсичными для сельскохозяйственных животных.

Анализируя геохимическую среду и реакцию растений, В.В.Ковальский (1982) указывает, что в зависимости от концентрации химических элементов в почве, в популяциях растений могут появиться новые физиологические формы с измененной функцией, как это обнаружено в Анкаванской молибденовой провинции. В частности, по данным автора, здесь обнаружены три физиологические формы в популяции тимьяна кочи и ромашки девичьей. Так, в популяции тимьяна кочи у 58% концентрирование молибдена превышает его содержание в соответствующей почве, у 33% - молибдена ниже, чем в почве, а у 9% - в растениях и в почве молибдена одинаковое количество. В популяции ромашки девичьей у 31% растений содержание молибдена больше, чем в почве, где они растут, у 61% - ниже и у 8% - равное количество его в растениях и в почве. Автор считает, что внутрипопуляционная изменчивость растений по отношению к молибдену в почве регулируется сложными физико-химическими механизмами, требующими специального изучения.

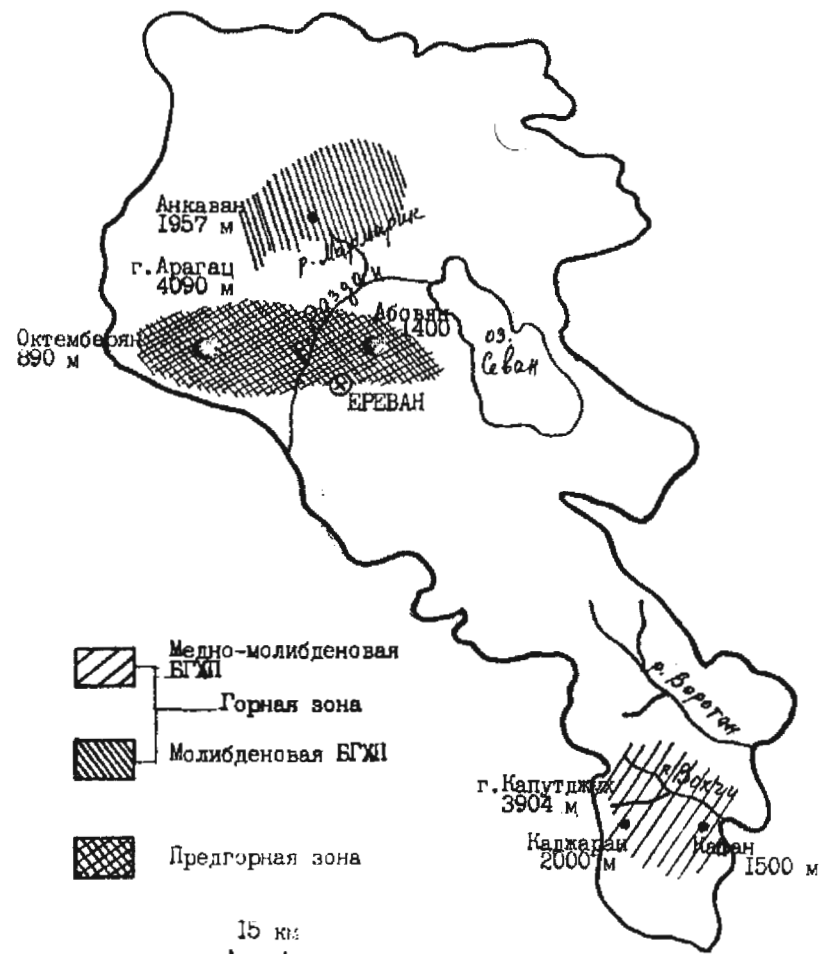


Рис.1. Схематическая карта Армении и районы, где проводились исследования.

Л.Г.Татевосян (1991), изучая содержание молибдена и меди в пастбищных травах Анкаванской молибденовой БГХ провинции установила, что в разнотравно-злаковом и злаково-разнотравном сухом сене в среднем в различные сезоны года содержание молибдена колеблется в пределах  $1,3-1,8 \cdot 10^{-3}\%$ , а меди  $4-7 \cdot 10^{-4}\%$ , при соотношении  $Mo:Cu = 4,5:1$  весной и  $2,4 - 2,6:1$  летом и осенью. В аналогичных травах эталонной зоны

(Абовянский район и окрестности Еревана) среднегодовое содержание молибдена колеблется в пределах  $1,1-9 \cdot 10^{-4}\%$ , а меди  $2,0-2,8 \cdot 10^{-3}\%$ , при соотношении молибдена к меди  $0,3-0,4:1$ . Полученные данные позволяют утверждать, что сено из Анкаванской провинции значительно обогащено молибденом и в 2-18 раз превышает содержание молибдена в сене эталонной зоны, в том случае, что содержание меди в 3-7 раз меньше, чем в сене эталонной зоны в различные сезоны года, т.е. в этом субрегионе на 1г меди приходится 2,5-4,5 молибдена.

Интересны данные, полученные Г.А. Яровой относительно потребности в молибдене почвенных азотфиксирующих бактерий, выделенных из почвы Анкаванской БГХП. Показано, что эти штаммы значительно больше потребляют молибдена по сравнению с подмосковными азотфиксаторами, при этом наблюдается адаптация их к высокому содержанию молибдена в почвах Анкаванской молибденовой провинции.

**КАДЖАРАНСКАЯ МЕДНО - МОЛИБДЕНОВАЯ БИОГЕОХИМИЧЕСКАЯ ПРОВИНЦИЯ** с прилегающими районами находится в юго-восточной части Армении и входит в Капанский административный район Зангезура.

Северной границей района является самый высокий в Закавказье Зангезурский хребт (г. Капутджух, 3904м). С юга район ограничен Мегринским хребтом, с запада — склонами Зангезурского хребта, которые опускаются до города Каджарана и исследуемого нами Лернадзорского совхоза, с востока отделяется от Капанского среднегорья Хуступ-Катарским хребтом.

Рельеф района сложный, сильно пересеченный, хребты широтного направления, разделены друг от друга узкими долинами горных рек и речек. Склоны изрезаны оврагами.

По району протекает река Вохчи с притоками Каджаран, Капутджух, Цахкари и др.

В огромном природном музее ущелья р. Вохчи можно сразу обозреть 4-5 вертикальных ландшафтных поясов — смену пояса сухих степей горными лесами, переходящими в нагорно-степной пояс. В этих местах выпасается скот зимой, весной и поздней осенью, а с конца весны и до середины осени их перегоняют на зеленые высокогорные луга- альпийский пояс. Еще выше простирается горно-тундровый субнивальный пояс

с вечно белыми снежными шапками вершин Зангезурского хребта. Среднегодовая температура зимой  $-5+2^{\circ}\text{C}$ , летом  $+20-26^{\circ}\text{C}$ , а среднегодовая норма осадков исследуемого района составляет 600мм, наибольшее количество выпадает в конце весны и в начале лета. Зимой выпадает много снега, но устойчивый снежный покров в предгорье образуется не каждый год и имеет высоту 20-60 см.

Район Каджарана представлен степями и лугами, а отдельные участки нагорными ксерофитами.

По почвенной классификации Х.П.Мириманяна (1960) и Р.А.Эдиляна (1976) данный район можно отнести к сухостепно-лесостепной зоне, отчасти захватывающей верховья р. Вохчи и представленной такими почвами, как лесные коричневые карбонатные маломощные суглинистые сильно и слабо эродированные, луговостепные маломощные суглинистые и др.

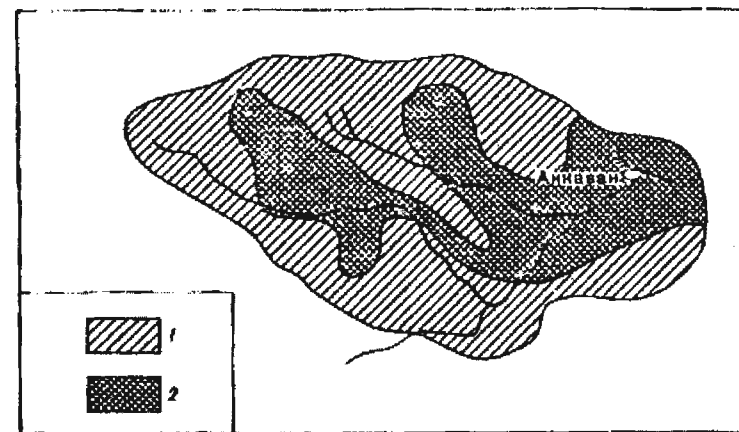


Рис.2 Картограмма Анкаванской биогеохимической провинции с повышенным содержанием молибдена.

- 1-контрольная территория (содержание молибдена: в почве  $3,1 \cdot 10^{-4}\%$ , меди-  $3,4 \cdot 10^{-3}\%$ , в растениях- молибдена -  $6,1 \cdot 10^{-5}\%$ , меди -  $4 \cdot 10^{-4}\%$ ; отношение меди к молибдену в почве -  $1:0,09$ , в растениях -  $1:0,15$ );
- 2-биогеохимическая провинция (содержание молибдена: в почве-  $6,9 \cdot 10^{-3}\%$ , меди-  $5 \cdot 10^{-3}\%$ , в растениях молибдена-  $2,6 \cdot 10^{-3}\%$ , меди-  $5,7 \cdot 10^{-4}\%$ ; отношение меди к молибдену в почве-  $1:1,4$ , в растениях- $1:4,6$ )

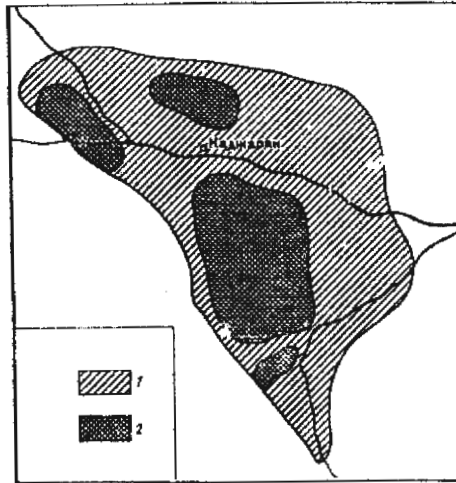


Рис.3 Картограмма Каджаранской биогеохимической провинции с высоким содержанием меди и молибдена

- 1-содержание молибдена в почве более  $4,5 \cdot 10^{-4}\%$ , меди -  $5,2 \cdot 10^{-3}\%$ , молибдена в растениях - более  $1,2 \cdot 10^{-4}\%$ , меди -  $9,2 \cdot 10^{-4}\%$ ; отношение меди к молибдену в почве 1:0,09, в растениях - 1:0,2;
- 2-содержание молибдена в почве более  $1,1 \cdot 10^{-2}\%$ , меди - более  $1,2 \cdot 10^{-1}\%$ ; молибдена в растениях - более  $2,9 \cdot 10^{-3}\%$ , меди - более  $1,7 \cdot 10^{-2}\%$ ; отношение меди к молибдену в почве - 1: 0,09, меди - 1:0,17

Исследования Д.П.Малюги (1958) показали, что для Каджаранской биогеохимической провинции содержание молибдена в серых горнолесных почвах превышает его содержание в распространенных здесь каштановых почвах, это связано с различным содержанием молибдена в подстилающих породах. Так, отношение молибдена к меди в каштановых почвах 0,10:1, в серых горно-лесных 0,07:1 (в среднем 0,09:1), что соответствует данным эталонных почв.

Интересная динамика содержания молибдена и меди в поверхностных водах получена В.В.Ковальским и Г.А.Яровой (1978). Так, грунтовые воды Каджаранской провинции обогащены молибденом, они содержат  $1,2 \cdot 10^{-6}\%$ , рудничные значительно больше - до  $8,9 \cdot 10^{-5}\%$  по сравнению с водами тех территорий, которые далеки от провинций (до  $1,1 \cdot 10^{-7}\%$ ). В водах

этой провинции отношение молибдена к меди значительно возрастает по сравнению с их отношением в почве и породе.

По данным Г.А.Яровой (1962) растения, произрастающие на обогащенных молибденом и медью почвах Каджаранской провинции, накапливают много молибдена и меди, однако степень их накопления зависит от соотношения в них молибдена и меди, от физиологических свойств самих растений и от их видов. Так, по данным автора, наибольшее количество молибдена концентрируют представители бобовых, норичниковых, губоцветных, меньше в злаках и в древесных растениях. Для всех этих видов растений медь менее доступна, чем молибден и их концентрирование зависит от кислотности почв. В Каджаранской провинции на 1г меди приходится 0,17г молибдена в растениях. Эти показатели, как отмечает автор, мало отличаются от содержания этих микроэлементов в растениях эталонной зоны.

Р.Г.Делла-Росса (1969) при изучении естественных кормовых угодий каджаражского медно-молибденового месторождения выделил следующие основные растительные группировки в зоне оруднения: разнотравные с преобладанием губоцветных, которые хорошо поедаются весной овцами, козами и крупным рогатым скотом, трагакантовые астрагаллы с тимьяновыми группировками и разнотравно-бобово-злаковые.

В зоне оруднения, по данным автора, повышено содержание в этих растениях молибдена и меди, к концу вегетации содержание этих элементов снижается. Поэтому участки с разнотравно-бобово-злаковым типом травостоя на рудных полях Каджаранского месторождения могут скашиваться на сено и использоваться в смеси с другими кормами, в которых молибден и медь содержатся в меньших количествах. Вне зоны оруднения этот тип травостоя можно использовать под выпас и сенокосение во все периоды вегетации, без опасения токсического воздействия молибдена и меди на сельскохозяйственных животных.

По данным Л.Г.Татевосян (1991) в пробах свежевысушенного разнотравно-злакового сена Каджаранской медно-молибденовой БГХ провинции содержание меди в 2,5 раза выше, чем молибдена в разные сезоны года и отношение Mo:Cu колеблется в пределах 1:2,34-2,6. Так, содержание молибдена в среднем укосе трав в сезонной динамике колеблется от 2,6 до



3,5·10<sup>-3</sup>%, меди 6,6-8,2·10<sup>-3</sup>%. По этим цифрам отчетливо видно, что содержание в сене медно-молибденовой провинции молибдена в 1,5-2,5 раза выше, чем в сене молибденовой провинции и в 2,5-30 раз выше, чем в сене эталонной зоны, в то время как содержание меди в 9-20 раз выше, чем в сене молибденовой БГХП и в 2-3 раза выше, чем в сене эталонной зоны. Приведенные данные показывают, что в сене этой БГХП на 1г молибдена приходится 2,5г меди, ибо Каджаранская провинция является техногенной зоной, в среде ее одновременно повышено содержание и молибдена, и меди.

Дальнейшие исследования и анализ полученных данных позволили Н.Г.Зырину и др. (1981), В.В.Ковальскому (1982) объяснить высокое содержание молибдена в почвах провинции прежде всего его высокой концентрацией в породах этого района. В зависимости от реакции почвенной среды молибден фиксируется (при кислой pH), либо мигрирует. Наибольшее количество молибдена обнаружено на слабо щелочных и нейтральных почвах и почвах, отличающихся высоким содержанием органического вещества. На этих почвах молибден является наиболее доступным для растений. Авторы также отмечают, что в исследуемой провинции содержание молибдена в воде на порядок больше, чем в воде контрольных районов и принятых средних норм. Благодаря хорошему растворению соединений молибдена в воде, молибден лучше мигрирует из материнской породы в почвы и растения, чем медь. По данным авторов в Каджаранской медно-молибденовой провинции в почвах в 10 раз больше меди, чем молибдена, в воде рудного поля в 3-5 раз больше молибдена, чем меди, а в растениях 4-5 раз больше меди. В последующей своей работе В.В.Ковальский, Г.Г.Цой, И.Е.Воротницкая (1976) показали, что среднее содержание молибдена и меди в укосах пастбищных трав Анакванской провинции составляет Mo:Cu=5:1, а в Каджаранской провинции Mo:Cu=1:2,5, в то время как в укосах трав Московской области Mo:Cu=1:5,2.

Приведенные данные свидетельствуют об избыточном содержании в почвах, водах и растительности молибдена и меди в Анкаванской и Каджаранской провинциях, однако в Анкаванской провинции содержание молибдена значительно преобладает над медью, поэтому здесь наблюдаются реакции у

части животных и людей на повышенное содержание молибдена в среде. Степень проявления этих реакций по данным авторов зависит от содержания в среде меди.

**АБОВЯНСКИЙ РАЙОН** служил эталонной, контрольной зоной, где мы проводили сравнительные исследования. По данным Л.Г.Татевосяна в укосах пастбищных трав района отношение молибдена к меди равно 0,015:1-0,4:1. Район находится между реками Раздан и Азатан на Котайкском плато, которое повышается с юго-запада к северо-востоку до вершины Гегамского хребта. Большая часть площади района сложена андезито-базальтовыми лавами. В центре района в котловине, у западного склона горы Адис, расположены обследуемые нами хозяйства сел Котайк и Акунк.

Земельные угодья Абовянского района расположены в трех высотных поясах. К первому поясу относятся площади, расположенные на низменной части района, вокруг центральных усадеб хозяйств на высоте 1300-1400м н.у.м. Низменная часть покрыта серо-бурыми и бурыми маломощными почвами карбонатного типа (Казарян, Саакян, 1960). Климат этого пояса умеренно теплый среднегодовая температура +10-12°C. Температура самого холодного месяца -6°C, а самого жаркого +23,7°C. Среднегодовое количество осадков составляет 300-400 мм. Последние весенние заморозки наблюдаются в первой декаде апреля, а первые осенние — в первой декаде декабря. Продолжительность безморозного периода 200-220 дней (1961, Агроклиматический справочник). Здесь преобладают пустынные типы растений в основном ксерофитные многолетники, способные приспосабливаться к длительным засухам, а также эфемеры с укороченным циклом вегетационного развития (Шур, 1952). Растительность в районе часто выгорает, так как осадки выпадают неравномерно. Несмотря на такие экологические условия первый пояс имеет важное хозяйственное значение для овцеводства, поскольку овцы выпасаются здесь на пастбищах с ранней весны до поздней осени.

Второй пояс района расположен на высоте 1500-2000м н.у.м.

Рельеф изрезанный, почвы каштановые, переходящие в черноземный тип. Здесь находится основная часть естественных кормовых угодий и часть пашен. Типы растительности

## ГЛАВА II

### МИКРОЭЛЕМЕНТЫ – КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ

разнообразные: разнотравно-злаковые лугостепи с преобладанием ковыля узколистного, злаково-разнотравные тонконоговые лугостепи, костровые лугостепи с участием разнотравья и бобовых, половицевые лугостепи, бобово-злаковые лугостепи с преобладанием клевера и вики изменчивой, злаково-бобово-разнотравные залежи. Растительность образует густой и высокий травостой с выраженной ярусностью. Климат второго пояса холодный горный, среднегодовая температура + 3 - 7°C. Температура самого жаркого месяца + 20°C, самого холодного -10°C. Снежный покров держится долго. Средняя продолжительность безморозного периода равна 120-180 дням.

Третий пояс расположен выше 2500м н.у.м. Климат суровый высокогорный. Зима продолжается 6 месяцев, выпадает много снега, свирепствуют сильные метели и морозы. Лето короткое и холодное. Среднегодовое количество осадков 400-950мм. Почвы этого пояса черноземного и горнолугового типа. Растительность преимущественно приземистая и образует ценные альпийские чисто “овечьи” пастбища.

Альпийская растительность образует луга различных типов: злаково-разнотравные луга с преобладанием в них ковра аджарского, мятлика фиолетового, овсяницы овечьей и др., разнотравно-злаковые луга с преобладанием колокольчиков, трехзубчатки, клевера и др. Альпийские пастбища представляют большую хозяйственную ценность вследствие высокой питательности и хорошей поедаемости травостоя. По данным отдела технологии сенокосно-пастбищного хозяйства АрмНИИЖиК, Абовянский район имеет свыше 26050га пастбищ, из которых более 50% являются овечьими. В переводе на сено урожайность этих пастбищ составляет 8-9ц с 1га.

Таким образом, приведенный короткий обзор естественно-климатических условий исследуемых районов позволяет заключить, что природные особенности Армении, многообразные ее геоэкологические факторы, безусловно должны оказывать характерное влияние на физиологические и биохимические функции, естественную резистентность, рост, развитие и продуктивность животных, на процесс их адаптации в субрегионах биосферы с избыточным содержанием молибдена и меди.

Химические элементы в зависимости от уровня содержания их в различных средах подразделяются на макро- и микроэлементы, хотя точные количественные критерии для различия микроэлементов от макроэлементов не установлены. Общепринято к микроэлементам относить химические элементы, содержащиеся в организмах в низких концентрациях – тысячные доли процента и ниже ( $п \cdot 10^{-3}$ - $п \cdot 10^{-12}$ ), присутствие которых необходимо для нормальной жизнедеятельности всего живого.

По современным данным более 30 микроэлементов считаются необходимыми для растений, животных и человека. Большинство микроэлементов металлы.

А.П.Виноградов (1933) пришел к заключению, что содержание химических элементов в растительном и животном организмах прямо пропорционально химическому составу среды, а также степени растворимости этих элементов. Легко растворимые химические элементы в геосфере, переходя в доступную форму, соответственно больше скапливаются в живом веществе, менее растворимые, даже при условии большего распространения в геосфере, в живых организмах обнаруживаются в малых количествах.

По А.П.Войнару (1960) имеется два основных типа концентрации химических элементов из среды в живые организмы. Это массовый тип и родовой или видовой. Первый – это массовая концентрация химических элементов организмами, обитающими в данной геохимической области. Второй – растения и животные того или иного рода или вида, которые концентрируют в основном строго определенные химические элементы.

Еще в XIX веке в живых организмах были обнаружены отдельные микроэлементы, но их физиологическое значение не было известно. Дальнейшие исследования показали, что микроэлементы в организме входят в состав тканей и клеток, различных биологически активных соединений, в том числе в состав гормонов, витаминов, ферментов. В настоящее время известно около 200 металлоферментов.

Ниже кратко приводится биологическая роль наиболее важных микроэлементов для живых организмов.

Основные физиологические характеристики важнейших незаменимых микроэлементов

Микроэлемент	Содерж. в водосточниках (0-бычно)мг/л	Основные источники поступления в организм	Содержание в суточном пищевом рационе, мг	Суточная потребность, мг	Ткани и органы в которых преимущественно накапливается элемент	Физиологическая роль и биологические эффекты
Al	0-0,1	хлебобро-дукты	20-100	2-50	печень, головной мозг, кости	Способствует развитию и регенерации эпителиальной соединительной и костной ткани; воздействует на активность пищеварительных желез и ферментов.
Br	0-0,25	Хлебобро-дукты, мясо, молоко	0,4-1,0	0,5-2,0	головной мозг, щитовидная железа	Участвует в регуляции деятельности нервной системы, воздействует на функции половых желез и щитовидной железы.
Fe	0,01-1,0	хлебобро-дукты, мясо, фрукты	15-40	10-30	эритроциты, селезенка, печень	Участвует в кроветворении, дыхания, в иммунно-биологических и окислительно-восстановительных реакциях; при недостатке возникает анемия.
J	0-0,3	молоко, овощи	0,04-0,2	1,1-1,3	щитовидная железа	Необходим для функционирования щитовидной железы; недостаточное поступление способствует рас-пространению эндемического зоба.
Co	0,01-0,1	молоко, хле-бопродукты, овощи	0,01-0,1	0,02-0,2	кровь, селезенка, кости, яичники, печень, гипофиз	Стимулирует кроветворение, участвует в синтезе белков, в регуляции углеводного обмена.
Mn	0-0,5	хлебобро-дукты	4-36	2-10	кости, печень, гипофиз	Влияет на развитие скелета, участвует в реакциях иммунитета, в кроветворении и тканевом дыхании; при недостатке у животных - истощение, задержка роста и развития скелета.
Cu	0-0,1	хлебобропрук-ты, карто-фель, фрукты	1-10	1-4	печень, кости	Способствует росту и развитию, участвует в кроветворении, иммунных реакциях, тканевом дыхании.
Mo	0-0,1	хлебобро-дукты	0,1-0,6	0,1-0,5	печень, почки, лимфатичная оболочка глаза	Входит состав ферментов, ускоряет рост птицы и животных; избыток вызывает заболевание скота- моллибденоз.
F	0-2,0	вода, овощи, молоко	0,4-1,8	2-3	кости, зубы	Повышает устойчивость зубов к кариесу, стимулирует кроветворение и иммунитет, участвует в развитии скелета; избыток вызывает - флюороз.
Zn	0-0,1	хлебобро-дукты, мясо, овощи	6-30	5-20	печень, простата, сетчатка	Участвует в процессах кроветворения, в деятельности желез внутренней секреции; при недостатке у животных - задержка роста, снижение плодovitости.

## МЕДЬ

Микроэлемент медь содержится в печени, костном мозге, селезенке, поджелудочной железе, мышцах. В плазме крови большая часть меди состоит в соединении с альфа-2-глобулинами в виде церулоплазмينا, а небольшая часть непрочно связана с альбуминами и бета-глобулинами. В плазме и эритроцитах медь распределяется равномерно.

Медь является составной частью ряда ферментов, связанных с окислительными процессами, к ним относятся цитохромоксидаза, тирозиназа, полифенилоксидаза, аскорбиноксидаза, уратоксидаза, сульфидоксидаза, ксантиноксидаза и др.

Медь играет значительную роль в процессах кроветворения, участвует в превращении неорганического железа в органически связанную форму. Wilkenon (1934) указывал на значительное содержание меди в органах кроветворения. При дефиците меди количество эритроцитов в крови уменьшается без изменения в них содержания гемоглобина. Медь оказывает регулирующее влияние на гормоны, участвует в защитных функциях организма, в процессах миэлинизации нервов и пигментации волос, шерсти и пера, воздействует на воспроизводительную функцию животных, на рост и развитие костной ткани (остеогенез) и т.д. М.Я.Школьник (1943) установил инсулиноподобное действие меди, на примере регуляции уровня сахара крови при гипергликемии. Медь связывает сульфгидрильные группы и, тем самым, оказывает влияние на холино-реактивные системы организма (В.С. Райцес, Я.В. Гантикевич, 1959).

При недостатке меди в кормах развивается анемия и энзоотическая атаксия у животных ("лизуха", "торфяной понос" и т.п.). В больших количествах медь токсична (В.И.Георгиевский, 1978). Так, было установлено что в Армении вследствие пылегазовых выбросов Алавердского горно- металлургического комбината у овец проявляется эндемическая иктерогемоглинурия. Исследования С.Ш.Арутюняна и М.А.Риша (1990) показали, что в составе этих пылевых выбросов преробладает аэрозоль меди и в меньшей степени соединения цинка, свинца и др. примесей. В печени и шерсти больных желтухой овец обнаружено большое количество меди, авторы предлагают использовать анализ шерсти на медь для выявления иктерогемог-

лобинурии у овец. Избыток молибдена в рационе снижает усвояемость меди. Медь выводится из организма через кишечник с желчью и почками.

## КОБАЛЬТ

Микроэлемент кобальт входит в состав витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламин), обнаружен в инсулине. По данным В.В.Ковальского, В.С. Чебаевской (1949), Я.Я.Розенбаха (1954) кобальт оказывает благотворное влияние на рост, продуктивность сельскохозяйственных животных, повышает общую устойчивость организма к неблагоприятным факторам среды. О.М.Мурадян (1963) установила, что кобальт повышает естественную резистентность, благодаря увеличению иммуногенных бета- и гамма-фракций белков крови, фагоцитарной активности лейкоцитов и элементов мононуклеарной системы.

М.С.Григорян, Г.А. Григорян и О.М. Мурадян (1975) в исследованиях, проведенных на пчелах, показали благотворное влияние кобальта на белковый обмен. Так, установлено достоверное повышение количества общего белка в гемолимфе в среднем на 0,4-2%, альбуминов на 0,8г%, гамма-глобулинов на 13г%. Это позволило авторам заключить, что кобальт может применяться для повышения общей резистентности организма пчел.

Кобальт активирует ряд ферментов — фосфатазу, каталазу, карбоксилазу, аргиназу, усиливает гликолитическую функцию крови и другие виды обмена веществ. Кобальт регулирует гемопоэз как самостоятельно, так и в составе витамина В<sub>12</sub>. Характерно, что у полигастричных животных основным местом обмена кобальта является рубец, где микрофлора его использует как для синтеза витамина В<sub>12</sub>, так и для синтеза других факторов роста рубцовых микроорганизмов.

Недостаточное поступление кобальта в организм вызывает ряд нарушений известных под названием акобальтоза (“сухотка”, “лизуха”, Я.М.Берзин, 1950).

А.А.Кабыш (1964) на почве недостаточности в среде кобальта и марганца и избытка магния и стронция установил у крупного рогатого скота эндемическую остеодистрофию, показав при этом роль кобальта в остеогенезе.

Кобальт выводится из организма через желудочно-кишечный тракт и почками.

## МАРГАНЕЦ

Микроэлемент марганец входит в активную группу ферментов аргиназы (Hellerman, 1937, Richards, 1940), дипептидаз (Smith, 1948) и др. Он оказывает положительное влияние на рост и развитие животных через связь его с гормонами передней доли гипофиза. Участвует в процессах кроветворения, усиливает вызванную инсулином гипогликемию, понижая содержание сахара крови (Ф.Я.Бернштейн 1947, 1949), участвует в регуляции окислительных процессов. Недостаточное поступление марганца в организм нарушает репродуктивную деятельность и лактацию (Orent, Mc.Collum 1931), вызывает у поросят — “хромоту” (Wilgus et.al, 1937), у птиц — периозис — деформацию и размягчение костей и суставов. Введение марганца в животный организм восстанавливает рост и регенерацию костной ткани.

## ЖЕЛЕЗО

Микроэлемент железо входит в состав гемоглобина и нуклеопротеидов ядерной субстанции клеток, участвует в окислительно-восстановительных процессах, а также в иммунобиологических реакциях. Недостаточное поступление железа в организм животных приводит к гипохромной анемии, к изменениям в костной ткани. Уровень железа может служить показателем компенсаторно- адаптационных возможностей организма.

## ЙОД

Микроэлемент йод содержится во всех тканях и жидкостях организма, входит в состав гормонов щитовидной железы, регулирующих метаболические процессы в организме на внутриклеточном уровне. Недостаточное содержание йода во внешней среде у человека и животных, приводит к развитию эндемического зоба.

## ВАНАДИЙ

Микроэлемент ванадий оказывает стимулирующее действие на кроветворение, обладает выраженным действием на

костный мозг. Установлено также действие его и на некоторые ферменты. Он заметно подавляет ферментативную активность трипсина, тормозит синтез холестерина (Geyer, 1953), снижает содержание холестерина в печени (Monntain et.al, 1956) и связан с липидным обменом (Schroeder et.al, 1963).

Ванадий является весьма важным микроэлементом для процессов, происходящих в костной ткани, способствуя осаждению солей кальция и увеличивая устойчивость зубов к кариесу, он постоянно содержится в костной ткани (Lutomska et.al, 1961 и др.).

## СТРОНЦИЙ И ФТОР

Микроэлементы стронций и фтор обнаружены в костях скелета и в зубном веществе, имеют прямое отношение к росту и развитию костей и зубов и депонируются в них (Т.А.Николаева и А.С.Белицкий, 1951, Turekian et. al., 1956).

Исследования Mc Donald et. al.(1955) доказали, что кальций и фосфор играют защитную роль по отношению накопления в организме стронция. Повышает выведение стронция из организма избытки магния (Clark, 1965). Другие микроэлементы также влияют на отложение стронция в костях.

## СВИНЕЦ

Микроэлемент свинец в организме присутствует во всех органах и тканях. Свинец тесно связан с обменными процессами в костной ткани скелета и зубов также как фосфор и кальций, связан с мукополисахаридами кости и коллагена. М.Н.Томсон (1950), М.К.Хачатрян (1955) и другие показали, что в свинцовых провинциях или при избытках свинцовой пыли в воздухе, он активно накапливается в костной системе, являясь высокотоксичным элементом.

Изучая миграцию свинца в цепи почва-растение-животное-человек, В.В.Устенко (1990) установил, что в районе техногенного загрязнения уровень свинца возрастал во всех звеньях биологической цепи. Это подтвердил Б.А.Ревич (1990) при исследовании показателей крови и др. биосубстратов населения промышленных городов. Содержание свинца в ткани

организма значительно повышено, что резко снижает содержание цинка. Это приводит к снижению резистентности и иммунного статуса организма человека и животных.

В.В.Ковальский, А.И.Макарова (1978) установили в Армении богатые свинцом естественные субрегионы, где у части населения выявили эндемические заболевания нервной системы в форме цефалгии, ишиалгии, гиперменорреи, гингивита и т.п.

## ЦИНК

Микроэлемент цинк содержится во всех органах и тканях организма и распределяется больше всего в шерсти, затем в костях, печени, поджелудочной железе, коже, мышцах, почках.

В крови цинк в наибольшем количестве содержится в эритроцитах и наименьшем в лейкоцитах и плазме.

Цинк входит в состав фермента карбоангидразы эритроцитов, участвуя в процессах дыхания и межклеточного обмена. Кроме того, цинк является неспецифическим кофактором ряда дегидрогеназ, карбопептидаз, трансфорилаз, щелочной фосфатазы, играющей важную роль в процессах окостенения (А.О.Войнар 1960; Van-Reen, 1954).

Установлена физиологическая роль цинка в процессах роста, развития, размножения, всасывания углеводов, обмена мочевой кислоты и т.д. Цинк усиливает гипогликемический эффект инсулина и предохраняет его разрушение инсулиназой. Высокие концентрации цинка в кормах задерживают рост животных, нарушают развитие скелета и минерализацию костей вследствие снижения в них содержания кальция и фосфора.

Цинковая недостаточность у цыплят поражает конечности, вызывает отставание в росте, нарушает половое созревание, оперение, влияет на кожу-паракератоз.

## ИСТОЧНИКИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Главным источником микроэлементов является земная кора, из которой они мигрируют в воду, растения, животный организм (звенья биогеохимической пищевой цепи), определяя биогенный цикл химических элементов (В.В.Ковальский, 1985).

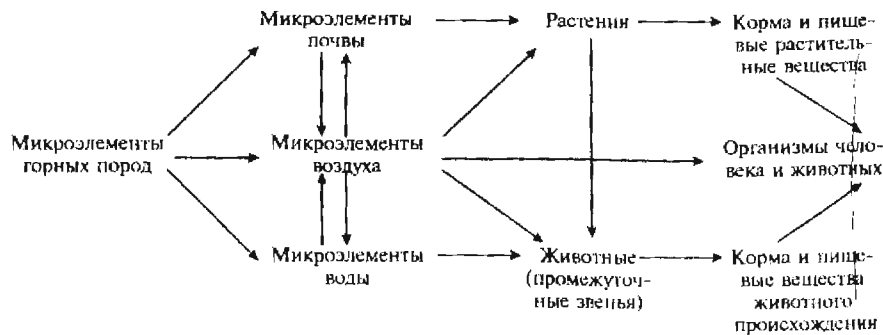


Рис.4 Биогеохимические пищевые цепи химических элементов (По В.В. Ковальскому)

Возможно нахождение микроэлементов во вдыхаемом воздухе (как следствие деятельности человека), в составе пыли и др. Недостаток или избыток микроэлементов в среде обитания приводит соответственно к дефициту или избытку его в живых организмах, и, как следствие, к различным нарушениям гомеостаза, вплоть до развития эндемических болезней.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Механизм действия микроэлементов в основном общий для всех — это прежде всего способность их в небольших количествах быть в качестве катализаторов, стимуляторов активности ферментных систем, действия биологически активных веществ, в том числе гормонов, витаминов. Поведение микроэлементов в организме определяется комплексом их химических свойств. Многие микроэлементы, входя в состав сложных органических соединений, в зависимости от их состояния и формы (растворимые, нерастворимые), играют исключительную роль в обменных процессах, путем изменения активности ферментов или поддержания активного состояния белковой молекулы. Не окончательно изучен механизм образования металло-ионно-ферментных связей, столь важных в нормальной жизнедеятельности организма. В поддержании гомеостаза наиболее существенно синергическое или антагонистическое взаимовлияние некоторых микроэлементов как в самом орга-

низме, так и в поступающих в организм продуктах питания, или в кормах сельскохозяйственных животных. Так, например установлено, что некоторые микроэлементы, поступая с кормом в организм жвачных, создают благоприятную среду для жизнедеятельности микрофлоры рубца, повышают активность рубцовых ферментов, в результате чего улучшается переваримость корма.

Эффект действия микроэлементов во многом зависит от количества его внутри организма. Так, установлено, что наличие фтора в питьевой воде в количестве 1-1,5 мг/л снижает процент заболеваемости кариесом, а увеличение его до 2-3 мг/л приводит к флюорозу-хроническое заболевание костной системы и зубов.

Исследованиями А.С.Брутян (1985) показано, что малые количества молибдена порядка 25-50 мг/кг оказывают благотворное влияние на состояние пищеварения в рубце жвачных животных, активируя микрофлору и фауну рубца, а большие — 300мг/кг и выше, угнетают жизнедеятельность обитателей рубца, вызывая глубокие нарушения пищеварения у жвачных животных.

В действии микроэлементов немаловажную роль играют взаимоотношения между отдельными микроэлементами. Весьма убедительным в этом отношении является взаимосвязь молибдена и меди. Установлено, что избыток молибдена и недостаток меди в рационе рогатого скота приводит к заболеванию молибденоз — молибденовый токсикоз. Добавление, в этих случаях, в рацион больных животных препаратов меди снимает явления, присущие этой болезни. Однако изучение этого явления показало, что для получения благотворного влияния препаратов меди при молибденозе (молибденовый токсикоз) животных, необходимо наличие неорганического сульфата. Дальнейшее изучение этого явления подтвердило непереносимое участие неорганического сульфата во взаимодействиях молибдена и меди. Механизм этого, очевидно сложного процесса, пока не изучен, не исключено, что в этот процесс вовлечены и др. микроэлементы.

Завершая краткий обзор сведений, касающихся некоторых важнейших микроэлементов, мы перейдем к более обстоятельному обзору имеющихся данных по молибдену, как лите-

ратурных, так и данных авторов монографии и сотрудников кафедры физиологии, патофизиологии и радиобиологии Армянской сельскохозяйственной академии.

## МОЛИБДЕН

Микроэлемент молибден (лат. Molybdenum) символ Mo, химический элемент VI группы периодической системы Менделеева, ат.н. 42, ат.м. 95,94. Молибден светло-серый тугоплавкий металл, плотность 10,2г/см<sup>3</sup>, температура плавления 2620°C, химически стоек, окисляется на воздухе при температуре выше 400°C. В природе молибден представлен семью стабильными изотопами с массовым числом 92, 94-98 и 100, из которых наиболее распространен <sup>98</sup>Mo. Имеется радиоактивный изотоп <sup>99</sup>Mo, полученный искусственно.

Элемент Mo открыт в 1778г. шведским химиком К.Шее-ле, выделивший, при обработке молибденита азотной кислотой, молибденовую кислоту. Другой шведский химик П.Гьельм в 1782г. впервые получил металлический молибден, восстановлением MoO<sub>3</sub> углеродом.

Молибден, как типичный редкий элемент, в земной коре содержится 1,1·10<sup>-4</sup>% (по массе). В природе определяется молибден +2,+3,+4,+5,+6 валентный и подвергается окислению. Общее число минералов молибдена -15, которые образуются в биосфере. В биосфере молибден связан с живым веществом и продуктами его распада. Он легко окисляется в щелочных условиях до молибдатов, которые, как правило, легко растворимы. В условиях сухого климата молибден накапливается в результате миграции в соляных озерах и солончаках. В условиях влажного климата молибден мало подвижен в кислых почвах, поэтому в этих местах почву обогащают молибденом в виде удобрений. Молибдена мало в речных водах, он определяется порядка 10<sup>-7</sup>-10<sup>-8</sup>%. Поступая в океан, молибден может накапливаться в морской воде, концентрируясь в глинистых илах, богатых сероводородом.

Механические свойства молибдена обеспечивают чистотой металла, механической и термической обработкой на воздухе при обычной температуре. Молибден устойчив, и только

при температуре 600°C быстро окисляется, процесс этот начинается уже при температуре 400°C.

Хорошим растворителем молибдена является смесь азотной и серной кислоты, он незначительно растворяется в серной и соляной кислотах при температуре 80-100°C.

Молибден образует два устойчивых окисла, двуокись MoO<sub>2</sub> – темно-коричневый кристалл и трехокись MoO<sub>3</sub> – белые кристаллы.

В настоящем установлены три сульфида молибдена – MoS<sub>3</sub>, MoS<sub>2</sub> и Mo<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Дисульфид встречается в природе в виде молибденита и в воде нерастворим. Соли молибдена – это молибденат аммония, молибденат натрия, содержат молибден в доступной для растений и животных форме и находят применение в различных сферах народного хозяйства.

Сырьем для получения молибдена, его сплавов и соединений служат молибденитовые концентраты, содержащие 45-50% молибдена. Наряду с этим источником молибдена могут быть молибденсодержащие медные и медно-свинцово-цинковые руды. Металлический молибден получают в виде порошка, который превращают в компактный металл, в основном методом порошковой металлургии или плавки.

Благодаря высоким каталитическим свойствам, главным образом, трехокись молибдена находит широкое применение в промышленности. Так, металлический молибден применяется в производстве электровакуумных приборов, электроосветительных ламп, радиоламп, рентгеновских трубок и др. Однако большая часть производимого молибдена используется в производстве легированных сталей. Некоторые соединения молибдена, как например, MoS<sub>2</sub> применяется как смазочный материал для трущихся механизмов, другие соединения его, как например, Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> – используется в производстве красок и лаков.

Молибден широко распространен в геосфере, он находится в почвах, водах, в растительном покрове, в животном организме. О значительном распространении молибдена в геосфере указывают многочисленные литературные источники. А.П.Виноградов и Х.Г.Виноградова установили, что почва различных регионов бывшего СССР содержит различные количества молибдена. Так, в почвах русской равнины в среднем

содержится  $2,6 \cdot 10^{-4}\%$ , а наивысшее достигает  $1,2 \cdot 10^{-3}\%$ . Я.В.Пейве обнаружил наибольшее количество молибдена в дерновоподзолистых почвах Карельской республики. Сравнительно бедны молибденом аналогичные почвы в Белоруссии, Латвии, Литвы, Ярославской, Костромской области и некоторые районы Сибири. Мало молибдена и в сероземах Средней Азии.

Значительное количество Мо обнаружено в почвах Украины, Воронежской, Калужской областях России, в Бурятии (Н.Н.Жариков), Татарстане (Н.М.Урзаев), в Закарпатье (И. А. Сироченко) и др. По данным Д.П.Малюги в рудных месторождениях Республики Армения определяется довольно высокое содержание молибдена, достигающее в почвах  $6,0 \cdot 10^{-3}$ - $2,1 \cdot 10^{-2}\%$ . Эти данные были подтверждены и исследованиями Г.А.Яровой, проведенными в биогеохимических провинциях Армении, обогащенных молибденом. Так, установлено, что в Анкаванской молибденовой провинции по средним данным содержание молибдена в почвах равно  $6,9 \cdot 10^{-3}$ , в Каджаранской  $1,1 \cdot 10^{-2}$ , в Дастакерской  $8,6 \cdot 10^{-3}$ , вместе с тем подземные и поверхностные воды этих мест содержат значительно больше молибдена, чем воды соседних контрольных районов. Т.А.Асмагулян (1969) установил, что особенно богаты молибденом рудничные воды (0,1-8мг/л), промышленные стоки обогатительных фабрик и загрязненная ими речная вода (1,7мг/л), что оказывает влияние на общий санитарный режим водоемов. Автор считает предельно допустимой концентрацией молибдена в воде 0,5мг/л. Эта концентрация не оказывает какого-либо влияния на животный организм даже при длительном пользовании.

Изучая содержание молибдена в природных водах Марийской АССР и Ульяновской области, В.Г.Бакирова и соавт.(1990) установили закономерное увеличение концентрации этого элемента от ландшафтов с кислыми условиями среды к ландшафтам с щелочной обстановкой в пределах от 0,4 до 10 мкг/л. Авторы считают, что водная миграция химических элементов — один из важных факторов перемещения веществ на земной поверхности. Высокий показатель коэффициента водной миграции молибдена (1,9-6,6) подтверждается его высоким содержанием на этих территориях. Однако содер-

жание молибдена в среде в значительной мере определяется географическим расположением местности. Так, согласно воззрения В.В.Ковальского, горные зоны характеризующиеся большим разнообразием почв, содержат большие количества микроэлементов. Примером может служить содержание молибдена в горных зонах Армении, поэтому в этих местах наблюдаются различные нарушения обмена веществ как у растений, так и у животных и человека эндемического характера.

Благодаря систематическим и разносторонним исследованиям, проведенным учеными как у нас, так и за рубежом, по изучению биологических свойств молибдена, он нашел широкое применение в растениеводстве, животноводстве, медицине и др.

## МОЛИБДЕН И РАСТЕНИЯ

В настоящее время в литературе имеются немало сведений, касающихся роли молибдена для растительных организмов. Х.Бортельс (1930) установил, что молибден катализирует процессы фиксации растениями атмосферного азота. Впервые Тер Meulen (1936), Е.В. Бобко и соавт. (1934) сообщили о благотворном действии молибдена на рост и развитие бобовых культур. А.П.Виноградов (1948), Е.М.Малеванная (1962) и др. указали на способность молибдена концентрироваться в бобовых. Молибден, накапливаясь в растениях, оказывает благотворное влияние на процессы происходящие в них. Авторы склонны это явление объяснить тем, что молибден способствует фиксации молекулярного азота клубеньковыми бактериями бобовых культур. Показано стимулирующее действие молибдена на развитие азобактера и других микроорганизмов полезных для растений.

Е.В.Пейве (1962) писал: "Молибден участвует в окислительно-восстановительных процессах, связанных с функцией молекулярного азота, и, тем самым, оказывает влияние на углеродный обмен, а также на синтез хлорофилла".

В.Я.Журавская (1963) также выявила положительное влияние молибдена на содержание хлорофилла и витамина С в растениях. П.А.Власюк (1967) в исследованиях по выяснению



роли молибдена в росте и развитии растений установил, что наибольшее количество молибдена содержится в хлоропластах листьев и лейкопластов корней. Было установлено также, что уровень белка в различных органеллах клеток стоит в прямой зависимости от количества молибдена в них.

В исследованиях на низших организмах Nicolas и др. было показано, что молибден является незаменимым компонентом фермента нитратредуктазы. Подтверждением этого явились дальнейшие исследования Nicolas и Nason (1954), установившие значительное снижение активности нитратредуктазы при недостаточности молибдена. В последующих исследованиях Nason (1962) было показано, что введение молибдата натрия или трехокси молибдена значительно восстанавливает активность указанного фермента, при этом наибольшая активность нитратредуктазы была отмечена в митохондриях, ядрах, хлоропластах и др.

Agnon, Stout (1939) результатами своих исследований убедительно показали, что дефицит молибдена резко подавляет рост клевера, овса, ячменя, вызывает болезни листьев помидор, салата, сливы и других сельскохозяйственных культур, что позволило им сделать вывод о роли молибдена и для высших растений. Результаты этих исследований дали начало использованию молибденовых удобрений.

Я.В.Пейве(1980) в опытах по внесению микроудобрений в почвы получили положительный результат. Так, содержание общего белка в зерно гороха увеличилось на 7,9%, в листьях салата на 3,3% по сравнению с контролем. Молибденовые удобрения по данным того же автора повышали урожай клеверного сена на 8-10ц/га, вики на 2-3ц/га. Молибден значительно повышает урожай и сахаристость сахарной свеклы (С.К.Кедров-Зихман, Р.Б.Розенберг, 1957). Полученные результаты были подтверждены в исследованиях В.Я.Журавской (1963), показавшей что опрыскивание травостоя раствором солей молибдена повышали урожай сена на 11,8ц/га. Она выявила также положительное влияние молибдена на содержание хлорофилла и витамина С в растениях, а Hewitt et.al.(1950) показал, что молибден не только влияет на содержание витамина С в растениях, но и принимает непосредственное участие в его синтезе. Б.А.Ягодин и др.(1990) получили увеличение урожая

яровой пшеницы при подкормке молибденом, кобальтом, цинком.

По Х.Г.Виноградовой (1950) сравнительно малые количества молибдена, введенные в почву, а также в искусственные питательные среды (гидропоника), оказывают положительное влияние на процессы происходящие в растениях, тогда как избыточные его количества оказывают отрицательное действие.

Многочисленные исследования по изучению роли молибдена в процессах, происходящих в растениях, не оставляют сомнений о безусловной необходимости молибдена как для низших, так и высших растений, однако механизм биохимических, а равно и физиологических процессов, пока что не выяснен и нуждается в дальнейших глубоких и разносторонних исследованиях.

Анализ данных по изучению различных сторон влияния молибдена на растительный организм позволяет нам допустить, что действие молибдена, повидимому, реализуется в известной мере, через ферментные системы. В подтверждение сказанному можно привести установленное положение о том, что молибден повышает активность ферментов нитратредуктазы, нитритредуктазы и гидроксилламинредуктазы — ферментов, катализирующих восстановление и ассимиляцию нитратов у растений.

Не исключено, что в механизме действия молибдена на процессы, происходящие в растениях, играют роль синергические явления, связанные с образованием микроэлементных комплексов. Так, установлено (Я.В.Пейве, 1964), что молибден в сочетании с медью повышает в клубеньках бобовых содержание свободной глютаминовой кислоты, серина, глицина, количество общего белка и белкового азота, фосфора, калия и др., наблюдается возрастание активности ферментов, ответственных за окислительно-восстановительные процессы у растений. Показано также, что молибден может вступать во взаимодействие и с другими элементами минерального питания, в частности с фосфором, оказывая влияние на синтез белка и нуклеиновых кислот и др. Л.Н.Собачкиной (1990) было показано, что внесение молибдена в почву приводит, по сравнению с контролем, к увеличению содержания белкового фосфора,

что повышает синтез нуклеиновых кислот. Автор считает, что возможно образование фосфорно-молибденовых комплексов, способных в качестве катализаторов активировать РНК-полимеразу или полинуклеотидфосфорилазу, оказывая влияние на синтез и распад РНК.

Из литературы известно, что фосфор оказывает существенное влияние на уровень утилизации растениями молибдена. Показано, что в растениях, содержащих достаточно молибдена, более активно совершается процесс перехода неорганического фосфора в органический фосфор. Это оказывает благотворное действие на процессы, происходящие в растениях, в частности, на их фосфорный и белковый обмен.

Заслуживают внимания данные Н.И.Гринкевича, В.В.Ковальского и И.Ф.Грибовской (1979) установивших, что введение молибдена в качестве подкормки лекарственных растений, повышает содержание в них фармакологически действующего вещества и микроэлементов. К такому выводу авторы пришли после многосторонних глубоких исследований, проведенных на лекарственных растениях. В качестве объектов были избраны разновидности наперстянки, содержащие гликозиды, красавка, мак снотворный, содержащие алколоиды, женьшень, элеутеракокк, заманиха, аралия, содержащие тонизирующие вещества. Во всех этих растениях авторами определялось содержание действующего вещества и микроэлементов. Результаты показали, что растения, действующим началом которых являются алкалоиды, богаты медью, растения, содержащие тонизирующие вещества — молибденом, растения, содержащие гликозиды — марганцем и молибденом. Было установлено также, что наибольшее количество молибдена содержится в листьях, в которых происходят все известные биохимические процессы, катализатором которых, по видимому, является молибден. Корни изученных растений сравнительно бедны молибденом, однако корни растений семейства аралиевых (женьшень, аралия) отличаются значительным его содержанием.

Важно, что указанные растения, обработанные растворами молибдена, или получившие молибден в виде подкормки, обладают более выраженными терапевтическими свойствами, чем соответственно контрольные растения. Это было убедительно показано на примере наперстянки пурпурной, в

листьях которой активность выделенного гликозида (действующее начало наперстянки) повысилась на 42,5%. Это дало основание авторам заключить, что молибден обладает потенцирующим действием по отношению к гликозидам. Наряду с этим было установлено, что препараты, приготовленные из лекарственных растений, обработанных молибденом, оказывают благотворное влияние на систему крови, ускоряют заживление ран и др.

Таблица 2.

Содержание молибдена и меди в продуктах питания и питьевой воде человека, % на сухое (растительных продуктах) и на сырое (в животных продуктах) вещество.

	Район обогащенный молибденом		Район с нормальным содержанием молибдена	
	Мо	Си	Мо	Си
<b>Растительные продукты</b>				
Картофель	$1,1 \cdot 10^{-3}$	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$3,3 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$
Капуста	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$0,4 \cdot 10^{-5}$	$2,2 \cdot 10^{-3}$
Салат (котим)	$7,3 \cdot 10^{-4}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$4,8 \cdot 10^{-3}$
Помидоры	$8,5 \cdot 10^{-4}$	$2,9 \cdot 10^{-3}$	$2,7 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-3}$
Баклажаны	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$8,7 \cdot 10^{-4}$	$9,7 \cdot 10^{-5}$	$9,3 \cdot 10^{-4}$
Лоби (кавказ. фасоль)	$8,2 \cdot 10^{-3}$	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$5,1 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-3}$
Бохи	$2,1 \cdot 10^{-3}$	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$9,0 \cdot 10^{-5}$	$5,1 \cdot 10^{-4}$
Авелюк	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$2,9 \cdot 10^{-5}$	$3,3 \cdot 10^{-4}$
Мята	$5,7 \cdot 10^{-3}$	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$7,7 \cdot 10^{-4}$
Бasilik (реан)	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$9,7 \cdot 10^{-4}$	$4,6 \cdot 10^{-5}$	$9,0 \cdot 10^{-4}$
Сабех (резак)	$9,3 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$7,3 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-3}$
Тархун (экстрагон)	$8,3 \cdot 10^{-4}$	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$2,3 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$
Савзи (лук порей)	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$2,7 \cdot 10^{-3}$	$9,7 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$
Хлеб белый из привозной муки	$5,1 \cdot 10^{-5}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$	$3,9 \cdot 10^{-5}$	$2,8 \cdot 10^{-4}$
Хлеб черный	$2,8 \cdot 10^{-5}$	$7,4 \cdot 10^{-5}$	$4,1 \cdot 10^{-5}$	$5,9 \cdot 10^{-4}$
<b>Животные продукты и вода</b>				
Молоко коровье	$2,8 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-5}$	$4,7 \cdot 10^{-6}$	$2,9 \cdot 10^{-5}$
Печень говяжья	$3,4 \cdot 10^{-5}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$	$9,8 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
Печень баранья	$2,4 \cdot 10^{-5}$	$1,7 \cdot 10^{-5}$	$8,6 \cdot 10^{-6}$	$7,4 \cdot 10^{-4}$
Мясо говяжье	$5,9 \cdot 10^{-6}$	$4,1 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$	$8,2 \cdot 10^{-5}$
Мясо баранье	$3,4 \cdot 10^{-6}$	$5,1 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$6,8 \cdot 10^{-5}$
Яйца	$8,1 \cdot 10^{-7}$	$4,9 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \cdot 10^{-7}$	$9,1 \cdot 10^{-5}$
Вода питьевая	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$2,7 \cdot 10^{-5}$	$4,7 \cdot 10^{-7}$	$1,1 \cdot 10^{-5}$

Таким образом, из приведенного явствует, что молибден, входя в состав ферментных систем, биологически активных веществ и др. организма растений, принимает непосредственное участие в сложных процессах, обеспечивающих рост, развитие, плодовитость растений и оказывается совершенно необходимым элементом для их жизнедеятельности. На основании этих исследований в настоящем молибден широко используется в качестве микроудобрений с целью направленного воздействия на урожайность и повышение устойчивости растений к болезням.

## ГЛАВА III

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМ

#### МОЛИБДЕН В ТКАНЯХ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Молибден относится к числу незаменимых микроэлементов для жизнедеятельности человека и животных и обладает широким спектром биологического действия.

Молибден содержится во всех органах и распределяется следующим образом (таблица 3).

Таблица 3.

NN п/п	Наименование органа или ткани	Содержание молибдена по Тредеру в мг/кг
1.	Надпочечник	0,16
2.	Аорта	0,53
3.	Желчный пузырь	0,12
4.	Мозг	0,21
5.	Сердце	0,23
6.	Желудок и кишечник	0,15
7.	Почки	0,63
8.	Печень	1,62
9.	Легкие	0,18
10.	Мышцы	0,41
11.	Простата	0,36
12.	Селезенка	0,17
13.	Кожа	4,40
14.	Жировая ткань	0,27

Как видно из приведенной таблицы, наибольшее количество молибдена определяется в коже, печени, почках и в аорте, наименьшее – в желчном пузыре, желудке и кишечнике, селезенке и легких.

Впервые Тег-Меулен (1931), а затем В.И.Алексин (1963), М.Н.Гойнацкий (1965) установили наличие большого количества молибдена в печени. В дальнейших своих исследова-

ниях М.Н.Гойнацкий изучил содержание молибдена в органах и тканях человека и некоторых видов животных. В этих исследованиях им было установлено, что распределение молибдена по количеству содержания в органах и тканях одного и того же животного не одинаково. Аналогичные ткани и органы у различных животных также отличаются по содержанию молибдена.

Из числа исследованных видов животных (М.Н.Гойнацкий, 1967) сравнительно меньшее содержание молибдена обнаружено в органах и тканях лягушек, причем из органов — наибольшее содержится в печени, не удалось обнаружить молибден в костной ткани лягушек.

Максимальное количество молибдена определено у голубей, причем больше его в печени и почках и затем в костях. По М.Н.Гойнацкому высокое содержание молибдена в органах голубей связано с особенностями обмена веществ у птиц, имея ввиду, что конечным продуктом пуринового обмена является мочевая кислота, в образовании которой, как известно, участвует молибденсодержащий фермент ксантиноксидаза.

У кроликов, по данным того же автора, наибольшее содержание молибдена обнаружено в почках, затем в печени. Меньше всего молибдена в коже и костях.

В органах и тканях человека содержание молибдена сравнительно низкое. Исключение составляет печень, в которой содержание молибдена значительно выше, чем в остальных органах и тканях. Однако количество молибдена в ней в 2,5 раза ниже, чем у кроликов, но выше, чем в печени других животных. Низкое содержание молибдена обнаружено в мышечной и костной ткани человека.

Нельзя не согласиться с мнением М.Н.Гойнацкого и др. о том, что уровень молибдена в органах и тканях человека и различных видов животных стоит в связи со степенью их участия в обмене веществ, поэтому максимальное количество молибдена определяется в печени и почках. Однако по данным В.М.Холода у собак и морских свинок содержание молибдена в органах и тканях практически одинаковое, и максимальное его количество обнаружено в костной ткани, ниже в печени и почках, минимальное в мышечной ткани. Повидимому, количество молибдена в различных органах определяется

не только уровнем участия того или иного органа в процессах обмена веществ, вероятно, имеет значение и видовая принадлежность, возможны и др. особенности, ибо трудно представить, что печень и почки у собак и морских свинок менее причастны к процессам обмена веществ, чем соответственно у человека, кроликов и др. животных. Сравнительно высокую концентрацию молибдена в печени у большинства видов животных Моог (1958) объясняет относительно большим содержанием и высокой активностью молибденосодержащих ферментов в ней, а также непременным участием печени и почек в процессе образования мочевой кислоты.

Следует отметить, что при заболеваниях печени (гепатит, цирроз) резко снижается способность гепатоцитов концентрировать молибден, что свидетельствует о важности молибдена в функциях печени. Молибден постоянно обнаруживается в тканях центральной нервной системы. Значительное количество молибдена содержится в сером и белом веществах головного мозга (В.В.Ковальский, 1952), в желче (А.О.Войнар, 1960), в пигментной оболочке глаза (А.О.Войнар, В.Галахова, 1960), в мозжечке (А.О.Войнар, 1962).

По В.И.Алексичу (1963) количество молибдена в различных органах человека представляет следующую картину: печень 47,8, почки-18,6, надпочечники — 16,6 мозговая ткань — 3,3%.

Г.А.Бабенко и Л.П.Решеткина (1972), используя литературные и собственные данные указывают, что содержание молибдена в крови здоровых взрослых людей в среднем равно 17 мкг%, в моче 27мгк%, в мозгу 4,0-16, в печени 37-54, почках 9-22, мышцах 1,2-2,7 и в костях 3-18 мкг% в расчете на свежее вещество. Считается, что взрослый человек ежедневно должен получать с пищей 1-2мг молибдена и 10-15 мг меди.

В организм животных (В.И.Георгиевский, 1978) молибдена содержится в количестве 0,2 мг/кг веса, он распределяется в тканях по концентрации в следующем порядке: кости >кожа > шерсть >печень > мышцы.

По данным Л.Г.Татевосян (1971) у здоровых кроликов молибдена в крови 0,0008-0,001, в моче 0,003-0,008%. После месячной подкормки молибденом в количестве 300мг/кг в крови кроликов содержание его повысилось до 0,0023, в моче до

0,0052% на золу, а при подкормке 500мг/кг молибдена уже на второй день содержание его в крови повысилось до 0,075, в моче до 0,2% на золу, т.е. более чем в 2-3 раза, после чего кролики погибли.

По данным того же автора у крыс, получавших в течение месяца 20 мг/кг молибдена, в почках содержание молибдена составляло 0,017%, а при 100мг/кг – 0,021% молибдена, тогда как в почках контрольных крыс молибден содержался в количестве 0,007% на золу. Анализируя полученные данные Л.Г.Татевосян допускает, что большие количества молибдена при поступлении в организм переходят в кровь, затем разносятся по органам и тканям, избирательно накапливаясь в некоторых из них, как это видно на примере почечной ткани. Остальная часть молибдена выводится с мочой и калом.

По данным Konjolle и др. (1952) у морских свинок при введении им изотопа  $^{99}\text{Mo}$  большая часть обнаруживается в корковом слое надпочечников и в щитовидной железе.

Приведенные данные подтверждают высказанное нами выше предположение о видовых особенностях и свойствах концентрировать молибден отдельными органами. Есть указание и о том, что способность концентрировать молибден различными органами, в известной мере определяется их функциональным состоянием. На процессы кумуляции молибдена различными органами оказывает влияние возраст животного. Установлено, что наибольшее количество молибдена в животном организме определяется в момент рождения. К сожалению в литературе мы не нашли, хотя бы в виде рабочей гипотезы, объяснения этому явлению. Однако одно бесспорно – это необходимость молибдена для процессов роста, развития и становления организма. Начиная с раннего онтогенеза уровень молибдена достигает пика к 20-30 годам, стабилизируясь на этом, а затем происходит постепенный спад этих процессов синхронно с понижением функций и других органов и систем.

М.Н.Полонская (1967) в исследованиях по изучению распределения молибдена в органах и тканях плода человека показала, что содержание в них не стабильно и зависит от стадии развития эмбриона. Так, по данным автора, на 8-11 неделе эмбрионального развития в печени и почках эмбриона молибдена обнаружить не удалось. У 13-19 недельного плода в пече-

ни уже определялось 7,74 мкг% молибдена. С развитием плода количество молибдена в нем нарастало и достигало максимума на 39-40 неделе развития, в среднем составляя 19,3 мкг%, причем наибольшее количество его определялось в эндокринных железах. Так, например, у плодов 20-25 недельного возраста в щитовидной железе содержание молибдена достигло 125 мкг%, с последующим снижением, уже у 26-38 недельного эмбриона обнаружено 49,6мкг%, далее у 39-40 недельного всего 26,8мкг%. Эти данные свидетельствуют о безусловном участии молибдена в сложных процессах эмбрионального развития плода.

Исследования того же автора на содержание молибдена в крови беременных женщин показало закономерное повышение содержания молибдена в их крови соответственно срокам беременности, повидимому, направленное на обеспечение плода молибденом. М.Н.Полонская приводит убедительные цифры, подтверждающие это положение. Так, в крови не беременных женщин содержится 16,55мкг/кг молибдена. В крови беременных женщин со сроком от 13-19 недель – 12,95 мкг/кг, что несколько ниже, чем в крови не беременных женщин. Начиная с 26 недель беременности, происходит нарастание его, достигая к 39-40 неделям 23,47 мкг/кг. Наивысшее содержание молибдена отмечается в крови рожениц – 33,85мкг/кг. Не исключено, что подобная закономерность свойственна и животным, в том числе и продуктивным. В литературе имеются данные о ростовом эффекте молибдена при добавлении его к рациону цыплят, выведенных из яиц кур, получавших дефицитный рацион по этому элементу. Ростовый эффект добавок молибдена к рациону установлен также у ягнят с последующим стимулирующим влиянием на микрофлору преджелудков, ибо молибден является составной частью бактериальной гидрогеназы.

Интересные данные получили Л.П.Кузнецова и соавт. (1990) при изучении влияния биотических и токсических концентраций молибдата натрия на рост, развитие и обмен молибдена у рыб – карпа, форели и других видов. Авторами показано, что введение в рацион карпа ежедневно молибдена в количестве 0,5мг/кг благотворно влияет на их рост и развитие, а в количестве 30мг/кг значительно ухудшает рост и физиоло-

гические показатели рыб.

Все эти данные позволяют считать необходимым вводить в период беременности в рацион вещества, содержащие достаточные количества молибдена для обеспечения матери и плода необходимым количеством этого элемента. Известно, что дефицит молибдена в материнском организме может привести к нарушению формирования костной системы, естественной резистентности, иммунитета и других функций организма, имея ввиду, как показали и наши исследования, непереносное участие молибдена в этих важнейших процессах.

В развитии этих исследований несомненный интерес представляют работы Э.Я.Тауцинь, А.Р.Вальдмана и др. (1968), направленные на определение содержания молибдена в органах животных и продуктах животного происхождения. Так показано, что у рогатого скота наибольшее количество молибдена содержится в селезенке, печени и крови.

В эксперименте на крупном рогатом скоте, в рацион которых авторы вводили железо, марганец, цинк, медь и молибден, оказалось, что наибольшее количество молибдена было в печени и почках, т.е. почти также как и у большинства обследованных животных.

Представляет не малый интерес и то, что в крови телят и коров содержится примерно одинаковое количество молибдена, в то время как у телят-кастратов содержание его превосходит таковое у коров и телок некастратов почти в 2 раза. Это явление пока не получило объяснения. Не исключено, что в связи с кастрацией имеет место перестойка в гормональной системе организма, и в данном случае можно допустить, что молибден выступает в качестве компенсаторно-заместительного средства в условиях исключения половых гормонов при кастрации. При подтверждении допущения, это стало бы еще одной гранью биологического свойства молибдена.

Указанными авторами установлен еще не менее важный факт в отношении содержания молибдена в молоке и молозиве. По их данным молозиво содержит сравнительно больше молибдена (16,43%), чем молоко (12,43%).

Мы склонны считать, что повышенное количество молибдена в молозиве является одним из факторов, повышающих защитные свойства молозива, имея ввиду положительное

влияние (малого количества) молибдена на защитно-приспособительные функции организма, как это было установлено нами (М.С. Григорян, Л.Г.Татевосян, 1972, 1978 и др.). Интересно, что по данным Э.Я.Тауцинь, А.Р.Вальдмана (1972) содержание молибдена в молоке лактирующих коров претерпевает своеобразную динамику, а именно, на 20 день лактации содержание его по сравнению с первыми днями снижается, на 40-ой повышается, стабилизируясь на уровне обычного его содержания. Примерно такая же закономерность в содержании молибдена в молоке авторами установлена у других видов сельскохозяйственных животных – овец, свиней.

На оленях опытами Ф.М. Подкорытова (1967) было показано, что молибден в печени, почках и волосах содержится постоянно. В крови этих животных молибден не обнаружен, в сердце обнаруживается только осенью, а в селезенке – зимой в виде следов. Автор приходит к выводу, что молибден в организме оленей содержится значительно меньше, чем в организме крупного рогатого скота и зависит от времени года и от вида корма.

И.И. Жарников и др. (1967) установили в опытах на овцематках и их плодов, что количество молибдена в органах и тканях овцематок в 3-4 раза больше, чем в тех же органах и тканях плода, особенно это наблюдается к 105-ому дню беременности. В эти сроки исследований наблюдается увеличение количества молибдена в печени и почках овцематок, равно как и в печени и легких плода. Это можно объяснить повышенной потребностью в молибдене организма матери и плода в период беременности в связи с особенностями обмена веществ и микроэлементного обмена, в частности.

Дальнейшие исследования Э.Я.Тауцинь и др. по изучению роли молибдена были проведены на цыплятах. Цыплятам к основному рациону добавляли молибден в количествах от 0,71 мг/кг до 1200,71 мг/кг. Результаты исследования показали, что сравнительно малые количества молибдена порядка 0,71 мг/кг до 60,71 мг/кг оказывают благотворное влияние на рост и развитие, в том числе и на привес. Содержание молибдена в рационе выше 300 мг/кг оказывает отрицательное действие, выражающееся в угнетении роста, развития и др., а наличие молибдена от 600 до 1200 мг/кг в рационе оказывает

токсическое действие, при этом уровень молибдена в печени повышался по сравнению с обычным его содержанием в 6-13 раз. Значительные количества молибдена были обнаружены в перьях. По уровню содержания молибдена в органах и тканях цыплят прослеживается почти та же закономерность, что и в органах остальных обследованных животных, а именно печень > почки > перья > селезенка > поджелудочная железа > желток яйца > белок яйца.

Таблица 4.

Содержание молибдена и меди в тканях животных и продуктах животноводства.

Вид животных	Молибден мкг/100мл	Медь мкг/100мл
1. Молочные коровы		
цельная кровь	4-5	80-120
сыворотка крови	-	80-120
печень	0,35-1,3	8-75мг/кг
молоко	40-50	100-150
2. Овцы		
цельная кровь	1-10	80-120
сыворотка крови	-	60-80
3. Свиньи		
цельная кровь	5	120-140
сыворотка крови	-	200
4. В курином яйце	11-15	30-70

Neilands в детальных исследованиях на крысах установил, что при даче им с кормом радиоактивного  $^{99}\text{Mo}$  в количестве 13,34мг, через 2 часа обнаруживалось в желудке 1536мкг молибдена, в кишечнике 215мкг, в костях скелета 811мкг, в печени 60,17мкг, в почках 365,17мкг. Через 21 час в желудке было всего 46,40мкг, в кишечнике 365,17мкг, в костях скелета 377,5мкг молибдена. Эти данные позволяют допустить, что молибден, повидимому, поступает из пищеварительного тракта в кровь и концентрируется в различных органах и тканях, преимущественно в костной ткани.

По данным Under Wood (1956), Shierly (1954) и др. мо-

либден легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и выводится в основном с мочой и лишь около 8% введенного в организм молибдена выводится с фекалиями.

Из приведенного явствует, что молибден содержится почти во всех органах и тканях и участвует в жизненно важных процессах, протекающих в организме.

Весьма убедительными и подтверждающими это положение являются факты наличия молибдена в составе ряда ферментов.

## МОЛИБДЕН И ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ

В тканях животных обнаружены два молибденсодержащих фермента-ксантинооксидаза и альдегидоксидаза, относящиеся к группе оксидаз.

**КСАНТИНОКСИДАЗА** – сложный флавинозависимый фермент, в простетическую группу которого входит один атом молибдена и четыре железосерных центра.

Ксантинооксидаза катализирует окисление определенных пуринов с образованием мочевой кислоты как конечного продукта.

Впервые в 1950 году Westerfeld a Richert обнаружили молибден в простетической группе ксантинооксидазы молока. В своих дальнейших исследованиях эти же авторы выделили из печени и молока ксантинооксидазу, содержащую в молекуле также железо, причем в 8 раз больше, чем молибдена Fe:Mo:ФАД (флавиноадениндинуклетид) в соотношении 8:1:2. Из тонкого кишечника быка была выделена ксантинооксидаза, содержащая медь в следующем соотношении Fe:Cu:ФАД, равном 17,4:4,2:1,0. Эти данные свидетельствуют о возможности возникновения индуцированных форм ксантинооксидазы, содержащих железо, молибден и медь.

Справедливость этого положения подтверждается и данными, полученными В.В.Ковальским и И.Е.Воротницкой (1969), показавшими, что в зависимости от содержания в рационе крыс меди и молибдена, в тканях печени и почек ксантинооксидаза индуцируется в двух формах- молибден и медь содержащей ксантинооксидазы.

С участием ксантиноксидазы осуществляется пуриновый обмен у человека и животных. Исследованиями Г.А.Яровой (1961), М.С.Григорян, Л.Г.Татевосян (1969), Л.Г.Татевосян (1971,1990,1997) установлено в условиях эксперимента, а также на животных Анкаванской молибденовой и Каджаранской медно-молибденовой БГХпровинций, что избыточное поступление молибдена в организм вызывает нарушение пуринового обмена, изменения в активности ксантиноксидазы и др.

De Renzo et.al. (1953), Higgins et.al.(1956) показали, что недостаточное поступление молибдена в организм человека и животных влечет за собой понижение активности ксантиноксидазы, с возрастанием количества его в организме повышается ее активность.

**АЛЬДЕГИДОКСИДАЗА** – относится к молибдофлавопротеинам, катализирует окисление алифатических и ароматических альдегидов в кислоты.

Добавление в субстрат молибдена в виде молибденита значительно повышает активность фермента. Считается, что молибден является акцептором электрона в молекуле альдегидоксидазы, принимает участие в процессе взаимодействия фермента и цитохрома.

Альдегидоксидаза обладает сравнительно большим окислительно-восстановительным потенциалом, чем фермент ксантиноксидаза. Однако каталитическая активность альдегидоксидазы зависит от состояния ее SH-группы, при их блокировании наступает инактивация фермента.

**НИТРАТРЕДУКТАЗА** – относится к числу молибденосодержащих ферментов в растениях. Для ее активности необходим молибден, который в ней представлен в качестве кофермента. При помощи нитратредуктазы растения и бактерии легко восстанавливают нитраты до аммиака, из которого в последующем растения синтезируют аминокислоты, а человек и животные через растительную пищу из этих аминокислот строят свои белки.

При инкубации фермента с добавлением молибдата натрия или трехокси молибдена активность его достигает 85%, тогда как добавление железа, цинка, кобальта, ртути и др. не могли заменить молибден и повысить его активность.

В литературе имеются отрывочные сведения о влиянии

молибдена и на активность других ферментов. Так, по данным В.М.Холода (1963) молибден повышает амилалитическую активность крови, не оказывая при этом влияния на гликолитическую, липолитическую и др., молибден одновременно вызывает достоверное увеличение аскорбиновой кислоты. А.В.Биренбаум (1969) в опытах на белых крысах показал повышение содержания аскорбиновой кислоты в печени при пероральном введении препаратов молибдена, в то время как парентеральное его введение увеличивает выведение его из организма. К сожалению в литературе нам не удалось найти сведений, касающихся механизма этого явления.

Mills et.al. (1958), Е.М.Малеванная (1962) установили понижение активности сульфидоксидазы под влиянием избыточного поступления молибдена в организм животных, вместе с тем медь является специфическим активатором этого фермента.

Значительный интерес представляет изучение активности щелочной фосфатазы под влиянием различных количеств молибдена, имея в виду, что по характеру действия обмен молибдена близок к обмену фосфора. Предполагается, что фосфор вовлекается в явление медномолибденового антагонизма.

Установлено, что в результате действия фосфатаз образуется неорганический фосфат, необходимый для обеспечения различных процессов обмена веществ, в том числе фосфорилирования.

Известна огромная роль фосфатаз в процессах остеогенеза, а именно, при снижении их активности нарушается процесс костеобразования. Показано, что большие количества молибдена задерживают рост костей скелета, вызывают рахитические изменения, а прибавление в рацион меди снижает его отрицательное действие на костную ткань, в особенности у молодых животных.

Comar, Singer, Davis (1949) отмечают, что  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{32}\text{P}$  в костной ткани крыс накапливаются с одинаковой скоростью и угнетают активность щелочной фосфатазы костной ткани. Van Reep (1954) показал, что большие количества молибдена значительно повышают ее в почках и слизистой кишечника. Johnson, Miller (1961) показали, что введенный в рацион крыс 600 мг/кг молибдена резко угнетал рост скелета и снижал активность щелочной фосфатазы, а добавление к корму 250-1500



мг/кг сульфата значительно смягчало действие молибдена и нормализовало активность фермента костной ткани. Эти данные показывают, что молибден по отношению к процессу формирования костной ткани является микроэлементом, тормозящим рост скелета.

Противоречивые данные получены в отношении динамики щелочной фосфатазы в сыворотке крови под влиянием больших количеств молибдена. Одни авторы (Ф.Я.Беренштейн, 1958; В.С.Суворов, 1963; В.С.Спиридонова, 1966) отмечали снижение активности фермента, другие (М.С.Григорян, А.С.Брутян, 1968) — значительное ее повышение в крови. В продолжение этих исследований более детально активность щелочной фосфатазы изучила Л.Г.Татевосян (1970) под влиянием малых и больших количеств молибдена. В эксперименте было показано, что молибден в количестве 1 мг/кг у крыс приводит к снижению активности щелочной фосфатазы почек, не изменяя активности фермента печени и мочи. Молибден в количестве 20 мг/кг приводит к повышению активности фермента печени и мочи и снижению в почках, а 50 и 300 мг/кг молибдена у кроликов и овец приводит к значительному снижению активности щелочной фосфатазы сыворотки крови и мочи (рис.5,6). При даче токсических количеств молибдена порядка 350 и 500 мг/кг Л.Г.Татевосян установила кратковременное повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови и моче кроликов с последующим снижением, причем животные погибают от токсикоза. М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян считают, что изменение активности щелочной фосфатазы играет существенную роль в патогенезе молибденового токсикоза и определение ее активности может иметь диагностическое значение в распознавании молибденоза. Исследования, проведенные авторами в эксперименте, подтвердились данными, полученными в натуральных наблюдениях.

Дальнейшие исследования, проведенные М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян на овцах Анкаванской молибденовой и Каджаранской медно-молибденовой провинций в сезонной динамике показали, что активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови овец молибденовой провинции ниже в 1,5-2 раза у 35-45%, по сравнению с показателями у овец эталонной зоны, и у 40-45% овец медно-молибденовой провинции. При этом энзи-

матическая активность щелочной фосфатазы ниже зимой на 31,6%, весной на 23,6%, летом на 30,5%, а в осенние месяцы более 44% и колеблется в пределах 1,5-2,0 ед. Боданского (при контроле 2,35-3,0 ед.).

У обследованных овец из медно-молибденовой провинции, среднегодовая активность щелочной фосфатазы колеблется в пределах 1,5-2,16 ед., она ниже активности у овец эталонной зоны и разница по сезонам составляет соответственно 10,7; 35,3; 32,3; и 18,2% (Рис. 7).

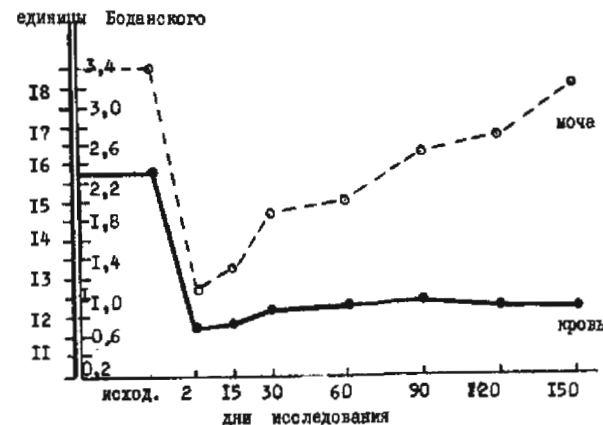


Рис.5. Динамика активности щелочной фосфатазы крови и мочи овец под влиянием молибдена 50 мг/кг (по Л.Г.Татевосян)

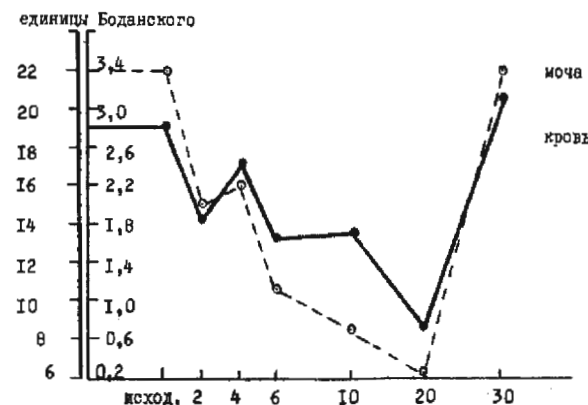


Рис.6. Динамика активности щелочной фосфатазы крови и мочи кроликов под влиянием молибдена 300 мг/кг (по Л.Г.Татевосян)

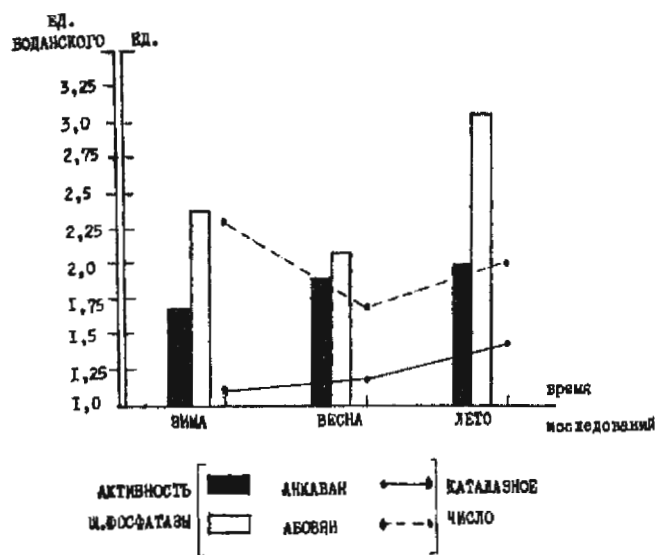
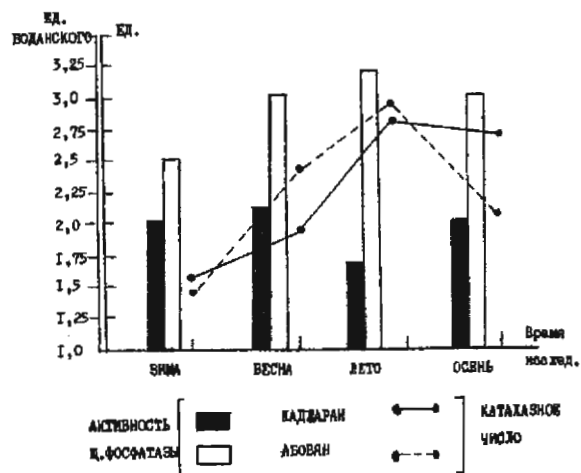


Рис7. Активность щелочной фосфатазы и каталазы крови овец хозяйств Анкавана и Абовяна



Активность щелочной фосфатазы и каталазы крови овец хозяйств Каджарана и Абовяна (по Л.Г.Татевосян)

Приведенные данные позволяют авторам утверждать, что при избыточном поступлении в организм молибдена активность фермента снижается, что, безусловно, приводит к нарушению фосфорного гомеостаза, к изменению метаболизма, в том числе и к изменениям в костной ткани.

На основании полученных данных М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян считают, что по степени активности щелочной фосфатазы можно судить о течении и исходе молибденового токсикоза и рекомендуют использовать определение активности фермента с диагностической и прогностической целью.

Молибден оказывает влияние также на некоторые звенья окислительно-восстановительных процессов, в частности, на активность каталазы, содержание глутатиона и SH-групп, выполняющие также и защитную функцию. По данным Л.Г.Татевосян (1991) динамика активности каталазы у овец, содержащихся в молибденовой и медно-молибденовой биогеохимических провинциях ниже, чем у овец эталонной зоны во все сезоны года и колеблется в пределах 1,1-2,25 ед. Наименьшая активность каталазы у овец обеих провинций (Анкаванской и Каджаранской) отмечена в зимне-весенние месяцы, что свидетельствует о понижении способности тканевых ферментов нейтрализовать образовавшиеся перекиси при молибденовой интоксикации.

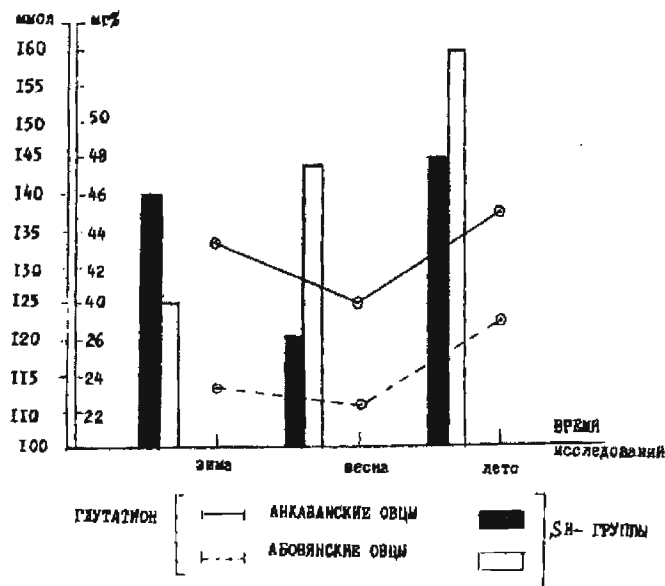
Полученные результаты на овцах в натуральных условиях были подтверждены в эксперименте на кроликах, получавших сено из молибденовой провинции, а также на кроликах и морских свинках, которым задавали растворы в соотношениях Mo:Си=5:1 одной группе животных и Mo:Си=1:2,5-другой. Во всех случаях активность каталазы была ниже, чем у животных контрольных групп. Это подтверждается и данными А.Х.Машинян (1981), установившей в исследованиях на крысах снижение активности каталазы и пероксидазы при молибденовой интоксикации. Приведенные данные позволяют заключить, что низкая активность каталазы усугубляет молибденовую интоксикацию.

Энергичным катализатором окислительно-восстановительных процессов является глутатионтрипептид, в котором реактивной частью являются SH-группы. Показано, что глутатион в виде кофермента входит в состав ряда ферментов, как

например, глутатионпероксидазы, которая защищает клетки от накопления в них перекиси водорода, гидроперекиси, липидных перекисей, катализируя их расщепление.

Глутатион и SH-группы, также как и каталаза содержатся в эритроцитах и участвуют в их функциях. Эритроциты, будучи метаболически активными клетками, могут характеризовать сдвиги происходящие в динамике глутатиона и SH-группы при различных патологиях (Smith, 1973, Atroshi et.al., 1979).

Исследования проведенные Л.Г.Татевосян (1991) по изучению сезонной динамики глутатиона и SH-групп показали значительно высокий уровень их в крови овец молибденовой провинции по сравнению с таковыми у овец эталонной зоны. Так, содержание глутатиона выше на 30-40%, а SH-групп на 5-30%, чем у овец эталонной зоны в разные сезоны года. Как полагает Л.Г.Татевосян, очевидно такая защитно-приспособительная перестройка указанных ферментных систем является специфической реакцией на избыточное поступление в организм молибдена.



Содержание глутатиона и сульфгидрильных групп в крови анкаванских и абовянских овец (по Л.Г.Татевосян)

Повышенное содержание глутатиона и SH-группы направлено на активацию окислительных процессов при молибденовой интоксикации. По данным автора, у овец медно-молибденовой провинции (у которых не возникает молибденовой интоксикации) динамика глутатиона и SH-групп колеблется в близких пределах, но содержание их в крови ниже, чем у овец эталонной зоны. Результаты полученные на овцах в натуральных условиях, были подтверждены и в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных (Л.Г.Татевосян, 1999).

В развитии этих исследований нами (М.С.Григорян, Л.Г.Татевосян, 1986, 1991) были изучены активность ферментов переаминирования – АсАТ и АлАТ, сукцинатдегидрогеназы (СДГ), а также лизоцимная и оксидазная активность сыворотки крови. Полученные данные будут приведены в разделе “Влияние молибдена на естественную резистентность”, имея в виду, что по активности этих ферментных систем можно получить сведения о функциональном состоянии факторов резистентности и реактивности организма.

### ВЛИЯНИЕ НЕДОСТАТОЧНОГО И ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ МОЛИБДЕНА В ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМ

Как было показано в предыдущем изложении, молибден оказывает существенное влияние на разные стороны жизнедеятельности животного организма. Однако в литературе почти нет сведений о последствиях недостаточного поступления молибдена в животный организм. Повидимому, скудные сведения о последствиях недостаточности молибдена связаны с тем, что потребность животного организма в молибдене полностью удовлетворяется тем его количеством, которое поступает в организм с пищей (Р.Н.Одинец, 1973). Однако Lewis (1956) установил, что при недостаточном поступлении молибдена в организм овец, (как это имеет место в Австралии) у животных проявились признаки медного отравления, что явилось следствием накопления в печени большого количества меди. Далее автор показал, что при обогащении рациона молибденом, у овец наблюдались явления медной недостаточности. В этой связи представляет большой интерес работы А.А.Кабыша

(1967), который, вводя в рацион животных молибден, успешно предотвращал хроническое отравление животных медью.

Если данные, касающиеся последствий недостаточного поступления молибдена в животный организм, практически отсутствуют, то в отношении растений это положение четко прослеживается и подтверждается многочисленными исследованиями. Недостаток молибдена в питании растений приводит к заболеваниям, выражающимся, главным образом, потерей способности к плодоношению, появлению различных пятен, некоторой заторможенности роста растения, вплоть до гибели. На основании этих данных, в местах с недостаточным содержанием молибдена, в почву вносится дополнительная подкормка растений молибденом, т.н. микроудобрения.

Повидимому, дальнейшее изучение биологической роли молибдена в животном организме должно включать в себе непременно изучение последствий недостаточности молибдена для животного организма. Это настоятельная необходимость, учитывая роль молибдена в многочисленных физиологических процессах и наличии его почти во всех органах и тканях организма, а также в органеллах клеток.

Итак, если в литературе почти нет сведений о последствиях недостаточного поступления молибдена в организм животных, то данных о влиянии избыточного поступления молибдена не мало. Нет сомнения, что как для биологов, так и для врачей, в том числе и ветеринарных, гигиенистов, токсикологов и др., большой интерес представляет выяснение влияния больших количеств молибдена на организм человека и животных. Это важно, ибо известно, что имеются не мало регионов, среда которых содержит повышенные количества молибдена, поступающего вместе с пищей, водой и др. в организм человека и животных.

Первое сообщение об отрицательном влиянии избыточных количеств молибдена на животный организм опубликовали в 1943г. Fergusson, Lewis, Watson и др. Указанные авторы наблюдали в Англии на пастбищах Сомерсет у коров ухудшение общего состояния, снижение удоев и другие явления, нередко приводящие животных к гибели. Болезнь была названа teartness. Fergusson так описывает клинические проявления этой болезни: "Экскременты становятся рыхлыми, желтовато-

зеленого цвета, содержат пузырьки, имеют отвратительный запах. Животное становится грязным, кожа делается жесткой и они быстро погибают. Скот красной девонской породы становится грязножелтым, а животные, имеющие черную окраску, рыжеют. Резко снижаются удои. Овцы поражаются сравнительно меньше, однако и у них кал становится жидким, а шерсть меняет окраску".

Дальнейшие наблюдения по установлению клинической картины, в том числе и наши, показали выпадение и ухудшение качества шерсти у овец, деформацию суставов, хромоту у коров и овец. У больных животных нарушается репродуктивная функция, не наступает зачатия, а в случаях зачатия нередко оно завершается выкидышем.

В последующем эта болезнь была определена в США (в штатах Калифорния, Невада, Сан-Джоакин), в Голандии, Новой Зеландии, в Австралии и соответственно называется — scouping, peat scoure, red water, в СССР — молибденозом или молибденовым токсикозом.

В настоящем, многочисленными исследованиями установлено, что в кормах пастбищ в вышеуказанных местах содержание молибдена сравнительно высокое и составляет в среднем 33-38 мг/кг сухого вещества, в то время как корма пастбищ, где у животных не наблюдается молибденового токсикоза, содержат всего лишь 5 мг/кг молибдена. Примерно такое же соотношение в этих местах и по содержанию молибдена в почвах-10-20 мг/кг и 2,4 мг/кг соответственно. Исследования в этом направлении Fergusson и др. выявили, что скошенная и высушенная трава, скормленная коровам, не вызывает молибденоза, так как в ней определяется сравнительно низкое содержание растворимого молибдена.

Максимум заболевания животных молибденовым токсикозом наблюдается летом и осенью, время, когда в травах содержится наибольшее количество общего и водорастворимого молибдена. Отмечено, что молибденоз скота чаще встречается на щелочных, известковых почвах, содержащих растворимый подвижный молибден в виде  $MoO_4$ , вместе с тем, как указывает А.О.Войнар (1960), и на пастбищах бобовых растений.

Бисон (1962) отмечает, что в водных сферах растения способны вобрать до 100мг/кг молибдена на сухой вес. Вместе

с тем установлено, что содержание водорастворимых соединений молибдена зависит от наличия в почве фосфора, карбоната, аммония, водорода и т.д.

Ионы фосфора увеличивают подвижность соединений молибдена, делая их доступными для растений. Им же было установлено, что плохо осушенные почвы с высоким содержанием органических веществ содержат больше молибдена и это прежде всего торфяные почвы. В этих исследованиях показано, что молибден обладает способностью быстро переходить из почв в растения и в большом количестве скапливаться в них, в особенности в бобовых, клевере, сытнике, осоке и др.

В настоящем установлено, что молибденоз возникает в основном у рогатого скота. Лошади и другие домашние животные менее или совсем не подвержены молибденозу. Введение в рацион коров в виде добавки 1,36г солей молибдена (т.е. количество, которое соответствует содержанию его в кормах молибденовых провинций), приводит к развитию типичной картины молибденового токсикоза.

В эксперименте молибденовый токсикоз получен у овец, крыс, морских свинок, кроликов.

У человека избыточное поступление молибдена в организм вызывает т.н. молибденовую подагру (В.В.Ковальский и др., 1961). Патогенез болезни представляется следующим образом: при избыточном поступлении молибдена в организм активность ксантиноксидазы резко повышается, что приводит к усилению пуринового обмена, вследствие чего образуется большое количество мочевой кислоты. Отсутствие у человека фермента уриказы приводит к накоплению мочевой кислоты с последующим переходом ее в суставы и ткани. У животных, в отличие от человека, имеется уриказа, под влиянием которой образующаяся мочевая кислота окисляется в аллантаин и усиленно выводится из организма.

В.В.Ковальский, Г.А.Яровая и Д.М.Шмавонян в специальных исследованиях, проведенных в БГХП (Анкаван) установили, что 1/3 населения этого региона страдает подагрой, которая проявляется суставными болями, чаще всего в коленном и плюсно-фаланговом суставах, отмечается припухлость их, деформация и др. У этих больных наблюдается также расстройство функции желудочно-кишечного тракта. Эти же

авторы показали, что у жителей этого региона значительно повышено содержание мочевой кислоты в крови.

По данным исследований вышеуказанных авторов установлено, что в условиях Анкаванской молибденовой провинции в организм человека за сутки поступает 10-15мг молибдена, тогда как в обычных "не молибденовых" местностях всего лишь 1-2 мг молибдена.

Представляет интерес и наблюдения Н.В.Лазарева (1977), установившего, что у лиц, получавших с лечебной целью молибденовые препараты, развивалось заболевание почек с альбуминурией, коликами и др.

Из приведенного видно, что молибден в виде всевозможных химических соединений, попадая в организм человека и животных с кормом, вызывает глубокие функциональные и органические расстройства в различных органах, обрекая человека на хронические заболевания, нетрудоспособность, а у животных наблюдается резкое снижение продуктивности, наносщее значительный экономический ущерб народному хозяйству.

Несомненно, что дальнейшее всестороннее изучение влияния молибдена на организм человека и животных, раскрытие патогенеза молибденовой подагры и молибденового токсикоза животных, приобретает важное значение для всего живого в местностях с избыточным содержанием молибдена в среде обитания.

Большое значение для дальнейших исследований и анализа полученных результатов по изучению биологической роли молибдена имеют картограммы и таблицы, составленные лабораторией института ГЕОХИ им. Вернадского НАРФ под руководством В.В.Ковальского. Согласно картограмм в укусах пастбищных трав Анкаванской молибденовой провинции отношение  $Mo:Si=5:1$ , в Каджаранской медно-молибденовой провинции-  $Mo:Si=1:2,5$ , в эталонной зоне (Абовянский район РА)  $Mo:Si=0,15:1$  (В.В.Ковальский, Г.А.Яровая 1978). Как видно из приведенных данных, в Каджаранской медно-молибденовой провинции содержание меди в несколько раз больше, чем молибдена, и благодаря физиологическому антогонизму между молибденом и медью животные этой местности не страдают молибденозом, а люди молибденовой подагрой. И это вполне объяснимо.

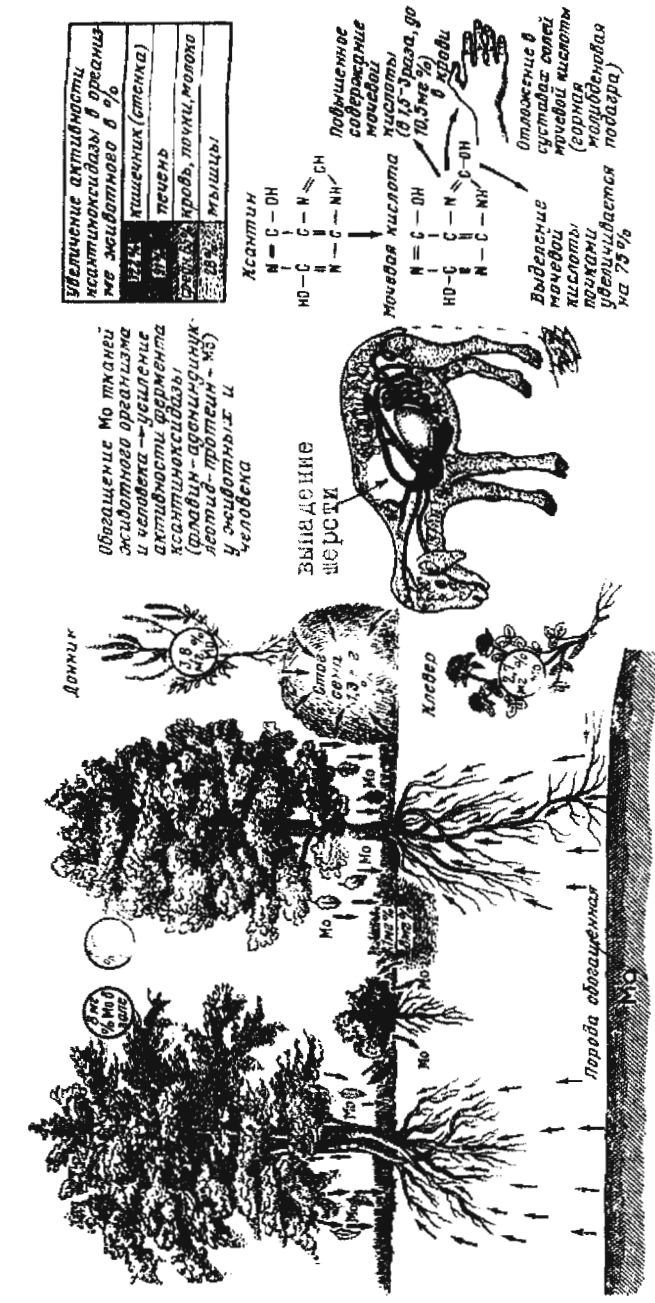


Рис 8. Биохимическая пищевая цепь молибдена в условиях молибденовой биохимической провинции (Анкаван, Армения) (по В.В.Ковальскому)

В последующих исследованиях В.В.Ковальского и др. установлено, что в условиях Анкаванской биохимической провинции в организм человека за сутки попадает с водой и пищей примерно 10-15 мг молибдена и 5-10 мг меди, тогда как в обычных ("немольбденовых") местностях всего лишь 1-2 мг молибдена и 10-15 мг меди. Очевидно, что в местностях, где в соотношениях молибдена и меди превалирует молибден, развивается патология — у человека молибденовая подагра, у животных — молибденовый токсикоз.

В свете приведенного вполне объяснимо то, что в Каджаране, где в среде определяется относительно высокое содержание меди, чем молибдена, не наблюдается у людей молибденовой подагры, а у животных молибденоза.

Как было сказано выше, молибден и его соединения широко используются в различных отраслях промышленности и народного хозяйства — автостроении, радиотехнической, радиоэлектрической, химической, медицинской а также в сельском хозяйстве и др. Это означает неизбежный контакт прежде всего человека с соединениями молибдена.

Исследования О.Я.Могилевской (1952) показали, что в металлургической промышленности в организм человека молибден поступает в виде высокодисперсного  $\text{MoO}_3$ , в зоне дыхания человека в воздухе определяется концентрация молибдена равная 0,4-0,5 мг/м<sup>3</sup>

В последующих наблюдениях О.Я.Могилевской (1963), у людей занятых в цехах, где концентрация  $\text{MoO}_3$  составляла в среднем 0,22 мг/м<sup>3</sup>, а в некоторых случаях даже 0,4-0,5 мг/м<sup>3</sup>, при медицинском обследовании у них определялись ранние признаки пневмокониоза, больные жаловались на одышку, кашель, головокружение и др. Для выяснения генеза происходящих нарушений под влиянием молибдена О.Я.Могилевская, в условиях острой затравки крыс трехокисью молибдена в форме аэрозоля в концентрации 64 мг/м<sup>3</sup> с экспозицией 2 часа, не обнаружила видимых изменений в общем состоянии крыс. Однако цитологическое изучение тканей органов подопытных крыс позволили установить в печени некробиотические очаги, уменьшение и гиперхромность ядер мышечных волокон, а также дистрофические изменения в почках, легких. В продолжении своих исследований, автор проводил наблюдения в усло-

виях хронического эксперимента, состоявшего в том, что крысы в течении двух месяцев ежедневно подвергались заправке в условиях концентрации трехокси молибдена от 3-10мг/м<sup>3</sup> с экспозицией два часа. Также как и в условиях острого опыта автором не было отмечено видимых изменений в общем состоянии подопытных крыс. При этом гистологическая картина характеризовалась выраженными дистрофическими процессами, набуханием, зернистостью протоплазмы и др.

В серии хронических опытов на крысах автор интратрахеально вводил 50мг МоО<sub>3</sub> аэрозоля с физиологическим раствором. Через месяц в легких подопытных крыс определялось продуктивное воспаление с образованием пылевых гранул. Были обнаружены также коллагеновые волокна с тенденцией перехода в периваскулярный склероз, с четко выраженным проращением легких соединительнотканевыми волокнами. Наряду с этим наблюдались дистрофические изменения в регионарных лимфатических узлов.

Основываясь на результатах своих исследований, О.Я.Могилевская приходит к выводу о том, что трехокись молибдена, попадая в организм, вызывает фиброзное поражение легких и регионарных лимфатических узлах.

К сожалению из работ автора остается пока неизвестным всегда-ли МоО<sub>3</sub> поражает легкие или только при попадании прямо в легкие ингаляционным путем? И далее, как ингаляционный путь введения МоО<sub>3</sub> в организм отражается на состоянии других органов? Нам представляется, что под влиянием МоО<sub>3</sub> поражаются все паренхиматозные органы не зависимо от пути его поступления в организм. Однако, нельзя исключить то, что в первую очередь поражается система органов, приходящая с МоО<sub>3</sub> в непосредственный контакт, как это происходит в органах дыхания, при ингаляционном введении МоО<sub>3</sub> в организм.

Результаты исследований О.Я.Могилевской дают основание считать, что продолжительный прием молибденсодержащих препаратов может привести к развитию в паренхиматозных органах поражений органического характера.

В результате изучения влияния различных количеств молибдена на животный организм и установления генеза развития молибденового токсикоза, в случаях избыточного поступ-

ления его в организм, появилась настоятельная необходимость изыскания способов и средств профилактики и лечения этого токсикоза.

Fergusson в 1938 году впервые установил связь между количеством поступившего в организм меди и токсичностью молибдена. В дальнейших своих исследованиях Fergusson и др. сообщили, что подкормка коров и молодняка препаратами меди оказывается весьма эффективной при молибденовом токсикозе. Эти данные получили полное подтверждение работами Grau a Ellis (1950) и Э.Андервуда (1958), которые в своих исследованиях установили, что 0,2-0,4 мг/кг препарата меди снимает токсическое действие молибдена. Danill (1954) убедительно показал лечебное действие при молибденовом токсикозе витамина В<sub>12</sub> и метионина.

Cunningham (1954) показал, что болезнь крупного рогатого скота известная под названием "торфяной понос" представляет собой молибденоз, который развивается у коров, поедающих корм с высоким содержанием молибдена и низким — меди (как это определяется на некоторых пастбищах Новой Зеландии).

Это заболевание, считает Cunningham, может быть полностью исключено при увеличении количества меди в рационе. В этой связи представляет большой интерес работы Булла (1951) и Дика (1952, 1953, 1954), касающиеся хронического отравления овец медью в Австралии. В результате изучения выяснилось, что в районах выпаса овец на пастбищах содержание меди оказалось нормальное, а молибдена очень низкое, редко превышая 0,1-0,2 мг/кг. Естественно, что в таких условиях животные поедают корм с необычным соотношением меди и молибдена, а именно: корм со сравнительно высоким количеством меди, приводит к медному отравлению вследствие ее накопления в организме. Добавление в рацион, в этом случае, молибдена приводило к нормализации соотношения медь-молибден, количество меди в организме уменьшается за счет выведения его из организма под влиянием молибдена и отравления у животных не наступает.

Изучением процесса биологического взаимодействия молибдена и меди занимались многие исследователи. Получены очень интересные данные. Так, Dick (1954) на большом экспе-

риментальном материале установил, что если задавать дополнительно с кормом 100мг/кг молибдена, то в печени значительно уменьшается содержание меди, а добавление 10мг/кг молибдена не оказывает такого действия. Автор показал также, что при постоянном одинаковом количестве поступающей в организм меди, дача молибдена в количестве 1мг/кг в день приводит к увеличению содержания меди в печени, а с увеличением количества задаваемого молибдена содержание меди в печени убывает.

Эти данные позволяют считать, что сравнительно малые количества молибдена увеличивают, а большие, наоборот, уменьшают содержание меди в организме, что может привести к состоянию медной недостаточности. При этом развитие медной недостаточности, как известно, приводит к целому ряду нарушений в важнейших физиологических процессах, и, в первую очередь, в процессах окислительно-восстановительных реакций.

Таким образом, можно считать твердо установленным фактом, что между медью и молибденом существует т.н. физиологический антагонизм-токсичность молибдена можно снять медью, токсичность меди- молибденом. Однако, весьма важно, что во взаимодействиях молибдена и меди является то, что действие молибдена на удержание меди может проявиться при наличии неорганического сульфата.

Dick a Bull (1945) показали, что если овцам скармливать рацион с низким содержанием молибдена – порядка 0,1мг/кг, у них в печени накапливается большое количество меди и как следствие развивается медное отравление. Если же рацион богат молибденом порядка 5мг/кг, у овец, наоборот, печень обедневает медью и может развиваться клиническая картина недостаточности меди. Установлено также, что степень токсичности молибдена тесно связана с содержанием в рационе меди и серы. Вместе с тем, количество молибдена, усвоенное животным, и выведение его, зависит от содержания в пище неорганического сульфата. Показано, что введение в организм неорганического сульфата приводит к быстрому удалению молибдена из организма с мочой и экскрементами. Последнее свидетельствует о том, что под влиянием сульфата уменьшается всасывание молибдена в кишечнике а, следовательно, и его

количество в крови.

Важно, что влияние молибдена на процесс удержания меди в организме в свою очередь также зависит от содержания неорганического сульфата в пище. Оказывается ни молибден, ни неорганический сульфат в отдельности не влияют на процесс удержания меди в организме (Dick, 1954).

Показано, что запасы меди в организме животного можно увеличить, если задавать пищу бедную медью, снизив, при этом, в рационе содержание молибдена и неорганического сульфата, а в условиях высокого содержания в рационе молибдена и неорганического сульфата запасы меди в организме уменьшаются, хотя и поступление меди достаточное.

Влияние неорганического сульфата на обмен молибдена и меди у рогатого скота подтверждается и наблюдениями на других животных.

Все приведенное свидетельствует о сложности во взаимоотношениях между молибденом, медью и неорганическим сульфатом. Несомненно, в этих взаимоотношениях не исключено участие и других микроэлементов, витаминов, гормонов и др.

Все приведенное указывает на необходимость и важность дальнейших всесторонних исследований учеными различных направлений процессов, связанных с обменом микроэлементов в организме животных. Результаты таких исследований позволят подойти к раскрытию механизмов первичных нарушений, возникающих в случаях недостаточного и избыточного поступления тех или иных микроэлементов, а также к раскрытию патогенеза эндемических заболеваний человека и животных, следовательно изыскать способы и средства профилактики и лечения их.

Исходя из вышеизложенного, а также имея в виду, что в Республике Армении определены биогеохимические провинции, обогащенные молибденом, медью, свинцом, бором и др., мы считали своим долгом, как ученые известного профиля и жители Республики Армении, взять на себя труд по дальнейшему развитию учения о микроэлементах, в частности, по изучению биологической роли молибдена.

Нам представлялось необходимым для раскрытия генеза происходящих нарушений в организме человека и животных в условиях избыточного поступления молибдена в организм,



изучить влияние различных его количеств на важнейшие функции организма. Наши систематические в этом направлении исследования были проведены в эксперименте на животных (овца, кролик, крысы, морские свинки), у которых изучалось функциональное состояние органов и систем под влиянием различных количеств молибдена, а также на животных, у которых вызывалась модель молибденоза путем дачи больших количеств молибдена, соответствующих таковым, поступающие в организм в естественных условиях содержания животных, в БГХП обогащенных молибденом. В эксперименте было использовано сено, привезенное из БГХП, обогащенной молибденом, которое скармливалось подопытным животным.

Большой объем исследований нами проводился в натуральных условиях на овцах и коровах хозяйств села Анкаван (провинция обогащенная молибденом) Разданского района, а также на животных хозяйств Лернадзора Капанского района (Каджаранская медно-молибденовая БГХП).

Указанные исследования проводились на кафедре физиологии, патофизиологии и радиобиологии Ереванского Зооветеринарного института - ныне в Армянской Сельскохозяйственной академии под руководством заслуженного деятеля науки, доктора-профессора, академика Арм. СХН РА М.С. Григорян с коллективом сотрудников - А.С. Брутян, Л.Г. Татевосян, О.М. Мурадян, С.В. Геворкян, А.Г. Чилингарян, Г.Г. Геворкян, Г.А. Григорян, Н.В. Маркарян, С.С. Манукян, Г.С. Чижовой, В.Г. Аветисян, Т.Г. Карапетян, Д.М. Сарксян и студентов-членов студенческого научного кружка кафедры.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ МОЛИБДЕНА

Все возрастающее использование молибдена в промышленности, медицине, в сельском хозяйстве и др. настоятельно требует изучения его токсичности. Fairhall, Dunn (1945) изучали сравнительную токсичность различных солей молибдена, в том числе молибдената аммония, трехокси молибдена, молибдената кальция и молибдената натрия и установили, что независимо от пути введения в организм, наибольшей токсичностью обладает трехокись молибдена.

В дальнейшем О.Я. Могилевская (1963) показала, что обшетооксическое действие различных соединений молибдена различно. По токсичности в убывающем порядке они располагаются следующим образом: парамолибдат аммония, трехокись молибдена, металлический молибден, бурая двуокись молибдена.

Нам не удалось в доступной литературе найти указания о сравнительной токсичности молибдата натрия и молибдата аммония - как наиболее распространенных подвижных форм молибдена и чаще используемых в научных исследованиях. Этот пробел восполнил, изучая токсичность указанных соединений, А.Г. Чилингарян. Опыты по изучению сравнительной токсичности молибдената натрия и молибдената аммония были проведены на белых мышах, которым внутривентриально вводили различные концентрации растворов испытуемых солей и в течение суток велись наблюдения за их общим состоянием и выживаемостью. Результаты по изучению токсичности молибденовоокислого аммония показали, что на 30 минуте после введения этой соли в дозе 150 мг/кг у мышей наблюдалась подавленность, но уже на 60 минуте общее состояние их улучшалось. В этой группе в течение всего периода наблюдения ни одно животное не пало. Под влиянием 200 мг/кг этого же препарата наблюдалось выраженное угнетение общего состояния, спустя 60 минут одна мышь из этой группы пала, а у остальных четырех состояние еще долго оставалось угнетенным, они реагировали на обычные раздражители (свет, звук). К 24 часу наблюдений состояние животных пришло в норму. Смертность в этой группе составила 20%. При введении препарата в дозе 225 мг/кг смертность составила 40%. Доза 250 мг/кг молибденовоокислого аммония оказалась абсолютно смертельной. К 3-му часу наблюдений все подопытные мыши пали.

Статистическая обработка полученных данных показала, что средняя смертельная доза (ЛД-50) молибденовоокислого аммония равна 215,5 мг/кг, абсолютно смертельная (ЛД-100) 250 мг/кг.

Изучение токсических свойств молибденовоокислого натрия проводилось по той же схеме. Статистическая обработка результатов проведенных исследований показала, что средняя смертельная доза ЛД-50 молибденовоокислого натрия равна

482,5 мг/кг, а абсолютно смертельная- 600мг/кг.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что молибденовокислый аммоний более токсичен, чем молибденовокислый натрий. Наличие двух аммонийных групп в структуре молибденовокислого аммония значительно повышает токсичность и снижает растворимость в воде этого соединения. Исходя из этого, мы в экспериментах по изучению влияния молибдена на животный организм пользовались молибденовокислым натрием, отличающимся сравнительно меньшей токсичностью и лучшей растворимостью в воде.

В дальнейшем изложении для краткости молибденовокислый натрий будем называть – молибденом.

## ГЛАВА IV

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативная нервная система (ВНС) часть нервной системы, регулирующая деятельность внутренних органов и систем и функциональное состояние тканей. С вегетативной нервной системой связана нейрогуморальная регуляция функций организма, осуществляемая посредством гормонов, медиаторов, продуктов специализированного обмена веществ и др. Вместе с тем вегетативная нервная система на органы животного организма оказывает тройное действие: пусковое, корректирующее и адаптивно-трофическое.

Вегетативная нервная система делится на симпатическую и парасимпатическую нервную систему. Деятельность вегетативной нервной системы складывается из взаимодействия ее симпатического и парасимпатического отделов. При этом симпатическая нервная система в основном стимулирует процессы, связанные с выделением энергии, происходящие в фазе катаболизма, парасимпатическая нервная система регулирует процессы накопления веществ и энергии, происходящие соответственно в фазе анаболизма.

Предпосылкой для изучения функционального состояния вегетативной нервной системы под влиянием молибдена явились наблюдаемые клинические признаки при молибденовом токсикозе у животных, как у спонтанно больных, так и больных модельной формой молибденового токсикоза. Это прежде всего ряд глубоких трофических изменений в виде огрубения и выпадения, изменения пигментации шерсти и кожи, расстройства пищеварения, сопровождающегося диареей и др.

Для решения поставленной задачи необходимо было в общих чертах определить направленность физиолого-фармакологического действия молибдена на организм. Объектом изучения были взяты лягушки и кошки. Тестами служили динамика кровяного давления, работа изолированного сердца, дыхание, сокращение мигательной перепонки. В качестве стимуляторов М-холинореактивных систем использовали ацетилхолин и электрическое раздражение шейной части блуждающего

нерва. Для стимуляции Н-холинореактивных систем симпатических ганглиев применяли субехолин ( $D_6$ ), для стимуляции  $\beta$ -адренореактивных систем — изадрин,  $\alpha$ -адренореактивные системы стимулировались норадреналином и электрическим током раздражением пре- и — постганглионарных волокон шейного симпатического нерва (М.С.Григорян, А.Г.Чилингарян, 1965).

Влияние молибдена на работу изолированного сердца (по Штраубу) позволило установить, что молибден в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  усиливает работу изолированного сердца лягушки. Увеличение концентрации молибдена до  $1 \cdot 10^{-3}$ , сопровождается параллельным увеличением положительного инотропного его действия. Дальнейшее увеличение концентрации молибдена вызывает отрицательное инотропное действие, концентрация молибдена  $1 \cdot 10^{-2}$  вызывает ослабление работы сердца, а концентрация молибдена  $8 \cdot 10^{-2}$  приводит к резкому уменьшению амплитуды сердечных сокращений. Таким образом, сравнительно малые количества молибдена оказывают на сердце положительное инотропное действие.

Изучение состояния кровяного давления и дыхания у кошки позволило установить, что введение в организм подопытного животного раствора молибдена, содержащего от 1 до 5 мг/кг не вызывает изменений в регистрируемых показателях. Увеличение количества молибдена до 30 мг/кг вызывает гипертензию, а дальнейшее увеличение до 50 мг/кг приводит к выраженной гипотензии.

Существенных отклонений от исходного состояния в дыхании не отмечалось. Введение молибдена в количестве 50 мг/кг вызывало расслабление мигательной перепонки.

Имея в виду, что сердце и кровеносные сосуды, как и другие органы и ткани, содержат М-холино- и  $\alpha$  и  $\beta$ -адренореактивные биохимические системы, мы допускаем, что молибден в малых количествах возбуждает  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренореактивные системы сосудов и сердца, а большие — М-холинореактивные системы этих образований, что и проявляется в выше описанных эффектах. Для подтверждения этого допущения было предпринято изучение характера влияния молибдена на М- Н-холино- и  $\alpha$ -  $\beta$ -адренореактивные системы организма.

Для этого регистрировалось кровяное давление и дыхание под воздействием М- Н-холиномиметиков и  $\alpha$ - $\beta$ -адренолитиков и состояние мигательной перепонки в ответ на раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва. Затем вводился молибден и по реакции регистрируемых показателей судили о характере его действия на М- и Н-холинореактивные и  $\alpha$ -  $\beta$ -адренореактивные системы организма.

Молибден в дозе 25 мг/кг вызывает небольшое повышение кровяного давления и продолжительное сокращение мигательной перепонки, наряду с этим введение молибдена усиливает прессорное действие норадреналина.

Молибден в количестве 30-35 мг/кг вызывает значительный прессорный эффект норадреналина и положительный инотропный эффект в деятельности сердца.

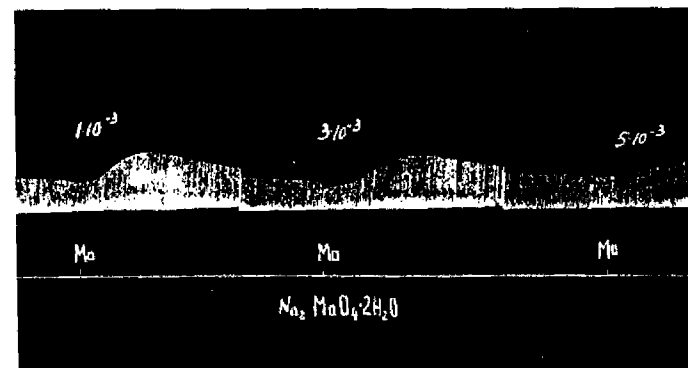


Рис.9. Опыт на изолированном сердце лягушки от 30/У-63г.  
сверху вниз: запись сокращений сердца;  
отметки введенный препаратов  
молибденовокислого натрия — Мо (по А.Г.Чилингаряну)

Однако в последующем развивается характерное для молибдена ослабление прессорного действия норадреналина и уменьшение степени сокращения мигательной перепонки в ответ на раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва. Это же количество молибдена увеличивает прессорное действие норадреналина и ацистилхолиновую гипотензию. Эти данные получили подтверждение в опытах на изолированном сердце лягушки.

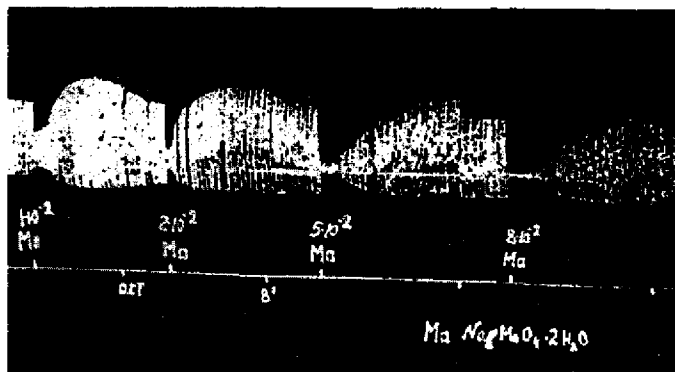


Рис.10. Опыт на изолированном сердце лягушки от 27/П-63г.

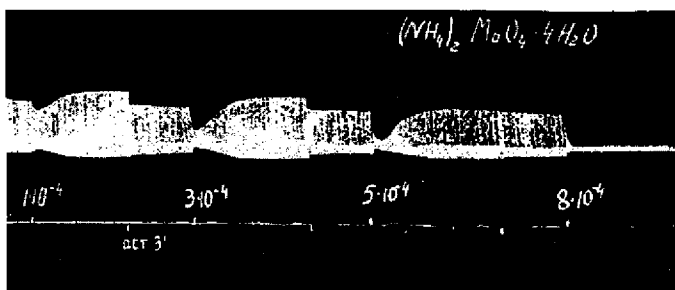


Рис.11. Опыт на изолированном сердце лягушки от 28/У-63г.

Итак, молибден в малых количествах, порядка 25мг/кг возбуждает и повышает чувствительность адренореактивных систем, а в сравнительно больших — 50 мг/кг и выше, подавляет чувствительность этих систем и возбуждает М-холино-реактивные системы организма. Это свидетельствует об умеренном, но продолжительном  $\alpha$ -адренолитическом действии его.

Адренолитическое действие молибдена можно объяснить его способностью конкурировать с медиатором в области концевой пластинки мышечной клетки. Как было отмечено, молибден также как и другие адренолитики, в первую очередь, подавляют действие введенного (экзогенного) норадреналина и лишь затем проявляется эффект, вызываемый эндогенным норадреналином, и, в частности, реакцией мигательной перепонки. Это положение согласуется с данными Goodman

(1955). Повидимому, введенный молибден, сначала адсорбируется на поверхности рецепторов клеток, подавляя их чувствительность к экзогенному адреналину, а затем, постепенно диффундируя во внутрь этих клеток, делает их нечувствительными к действию норадреналина, выделяющегося при раздражении симпатических нервов.

Наши данные и их интерпретация согласуются с таковыми, полученными Nickerson (1949) в отношении алкалоидов спорыньи, производных бензодиазепина, дибеннамина, тропафена (В.М.Авакян, А.Г.Чилингарян, 1963).

Таким образом, малые пороговые дозы молибдена вначале возбуждают и повышают чувствительность  $\alpha$ -адренореактивных систем к норадреналину, а большие количества резко подавляют и оказывают  $\alpha$ -адренолитическое действие. Есть в литературе указание на способность малых доз адренолитиков имитировать свойства адреналина и эффектов раздражения симпатических нервов.

Для раскрытия механизма действия молибдена на адренореактивные системы организма А.Г.Чилингарян (1965) изучал действие различных количеств адреналина на кровяное давление на фоне введенного молибдена. Результаты показали, что введение малых количеств адреналина, в указанных условиях вызывает снижение артериального давления, очевидно являющегося следствием возбуждения  $\beta$ -адренореактивных систем сосудов. Введение сравнительно больших доз адреналина вызывает двойную депрессорно-прессорную реакцию. Молибден в количестве 25мг/кг повышает чувствительность и возбуждает периферические образования вегетативной нервной системы, в том числе  $\alpha$ -адренореактивные системы организма.

Молибден в количестве 50мг/кг и выше оказывает  $\alpha$ -адренолитическое действие.

В вышеуказанных количествах молибден не оказывает действия на Н-холинореактивные системы симпатических ганглиев и на  $\beta$ -адренореактивные системы организма. На изолированном сердце лягушки молибден в концентрации  $5 \cdot 10^{-2}$  заметно ослабляет положительное инотропное действие норадреналина. Эта концентрация молибдена вызывает аритмию изолированного сердца лягушки.

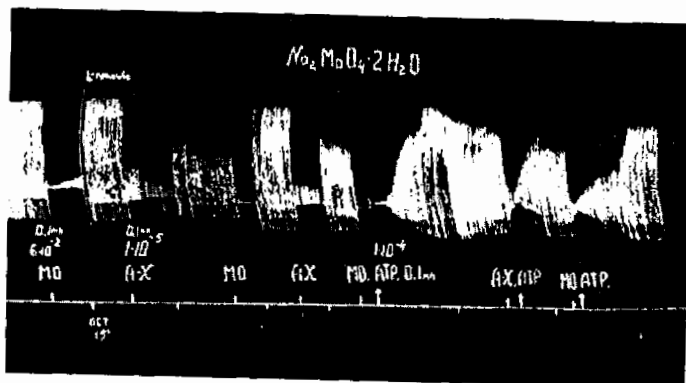


Рис.12 Опыт на изолированном сердце лягушки от 25/П-63г



Рис.13 Опыт на изолированном сердце лягушки от 17/У-63г

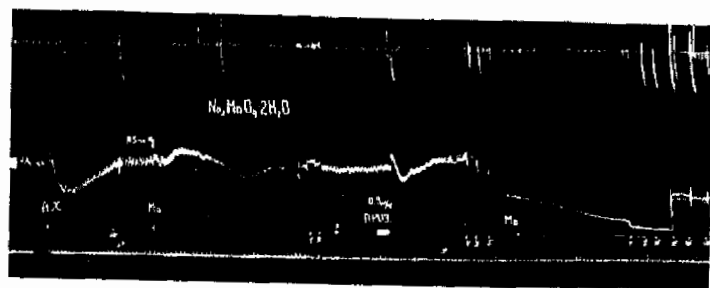


Рис.14 Опыт на наркотизированной кошке от 13/П-63г

АХ- в дозе 0.3 мг.

Мо- в дозе 50мг/кг.

Прозерин в дозе 0.3 мг/кг.

Обозначения: запись дыхания, кровяного давления, отметки внутривенных введений препаратов и отметки времени. (по А.Г. Чилингаряну)

Таким образом, данные полученные в многочисленных и разнообразных экспериментах, убедительно показали ваготропное действие молибдена.

Наши исследования (М.С.Григорян, А.С.Брутян,1963) были направлены на определение уровня медиаторов вегетативной нервной системы в крови овец, у которых вызывали модель молибденоза.

Нами был избран ацетилхолин, как медиатор, характеризующий парасимпатический отдел нервной системы с биохимической стороны и активность фермента холинэстеразы, катализирующего гидролиз ацетилхолина в нервной ткани и в эритроцитах.

Ацетилхолин, уксуснокислый эфир холина, медиатор (передатчик) нервного возбуждения, образуется в нервной системе животных и человека. При поступлении в кровь понижает кровяное давление, замедляет сердцебиение, усиливает движение желудка и кишечника и др.

Результаты полученные нами показали значительное увеличение ацетилхолина в крови больных овец и понижение активности холинэстеразы. Эти данные, в известной мере, дают основание полагать, что при молибденозе в значительной мере повышается тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Повидимому, избыточное поступление молибдена в организм в числе других нарушений, оказывает ингибирующее действие на фермент холинэстеразу, ведущее к накоплению ацетилхолина. Очевидно ацетилхолину принадлежит не последняя роль в патогенезе молибденоза, выражающаяся, в частности, расстройством кишечного пищеварения (диарея).

Забегая несколько вперед, отметим, что нами на этом основании рекомендованы холинолитики, как одно из средств профилактики и устранения одного из наиболее выраженных признаков молибденоза – профузные поносы у больных животных.

В дальнейшем М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян (1981-1994) продолжили изучение состояния системы ацетилхолин-холинэстеразы у овец Анкаванской молибденовой БГХ провинции, больных спонтанной формой молибденоза.

Результаты этих исследований подтвердили таковые, по-

лученные на животных в эксперименте. Таким образом, установив влияние молибдена на систему ацетилхолин-холинэстераза, возникла необходимость исследовать влияние его на динамику катехоламинов, характеризующих симпатический отдел вегетативной нервной системы с биохимической стороны.

## ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ДИНАМИКУ КАТЕХОЛАМИНОВ

В настоящее время заметно возрос интерес к исследованиям, касающимся обмена катехоламинов и это вполне объяснимо и оправдано, имея ввиду роль симпатической нервной системы в жизнедеятельности животного организма.

Катехоламины- производные пирокатехина, представителями являются адреналин, норадреналин, 3,4-дигидрофенилаланин (ДОФА) и 3,4-дигидроксифенилэтиламин (ДОФамин) — последние являются продуктами, чаще именуемые предшественниками.

Адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин) — близкие по структуре гормоны. Они образуются в мозговом слое надпочечников, а также в элементах нервной системы, где они функционируют в качестве нейромедиаторов. Адреналин стимулирует расщепление гликогена до молочной кислоты в скелетных мышцах. Адреналин вызывает расслабление гладких мышц окружающих бронхиолы легких, ускоряет ритм сердца, увеличивает сердечный выброс. При эмоциональных переживаниях, в экстремальных ситуациях содержание адреналина в крови повышается. Адреналин приводит организм в состояние готовности к борьбе, как бы подготавливая его к активности. Концентрация адреналина в крови составляет примерно 0,06 мкг/л.

По данным Kayser (1958) адреналин оказывает существенное влияние на трофические процессы в клетках. Об этом убедительно показано в работах Л.А.Орбели и его школы, позволивших ему сформулировать теорию адаптационно- трофической функции симпатического отдела вегетативной нервной системы, осуществляемой при непосредственном участии адреналина на условно-рефлекторную деятельность животного.

Биологический спектр участия адреналина в различных процессах, протекающих в организме, пополнился данными, касающимися влияния адреналина на обмен микроэлементов (А.И.Войнар, 1960). Так, показано, что адреналин вызывает гиперкупремию, путем выведения меди из тканевых депо.

Норадреналин по характеру действия схож с адреналином. Он служит медиатором проведения нервного импульса через синапсы. Норадреналин выделяется на концах преганглионарных симпатических нервных волокон и является основным медиатором симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Распад катехоламинов в животном организме происходит посредством окисления пирокатехинового ядра фенилоксидазой, либо путем окислительного дезаминирования боковой цепочки моноаминоксидазой, но может и за счет образования сложных эфиров серной кислоты.

По данным Brow a Gillespie (1956) и др. разрушение катехоламинов происходит либо в месте их образования, либо в месте их физиологического действия. Следует отметить, что несмотря на постоянную секрецию, содержание катехоламинов в надпочечниках не претерпевает существенных изменений. Данные Gaddum и др. (1957) в опытах на собаках показали, что содержание катехоламинов в надпочечниках даже в условиях прекращения их синтеза, могут полностью обеспечить потребности этих животных в течение 26 часов в относительном покое и 30 минут при максимальной нагрузке (имеется в виду напряженная мышечная работа, эмоции и др.). Лишь очень сильное и длительное раздражение и напряжение физического и эмоционального характера, а также действия высокоактивных веществ, в том числе, инсулина, ацетилхолина и др. могут привести к истощению запасов катехоламинов.

Содержание катехоламинов в надпочечниках подвержено колебаниям в течение суток, в ночное время снижается, а днем вновь повышается и зависит от пола и возраста животных. Так, содержание катехоламинов у самцов  $164,9 \pm 6,1$  мг/г, у самок  $126,6 \pm 14,8$  мг/г. Болевое раздражение, нанесенное электрическим током, у собак вызывает повышение его количества в крови, достигая 0,53 мг/мл при исходном 0,25-0,3 мг/мл (Н.А.Есаян, 1961).

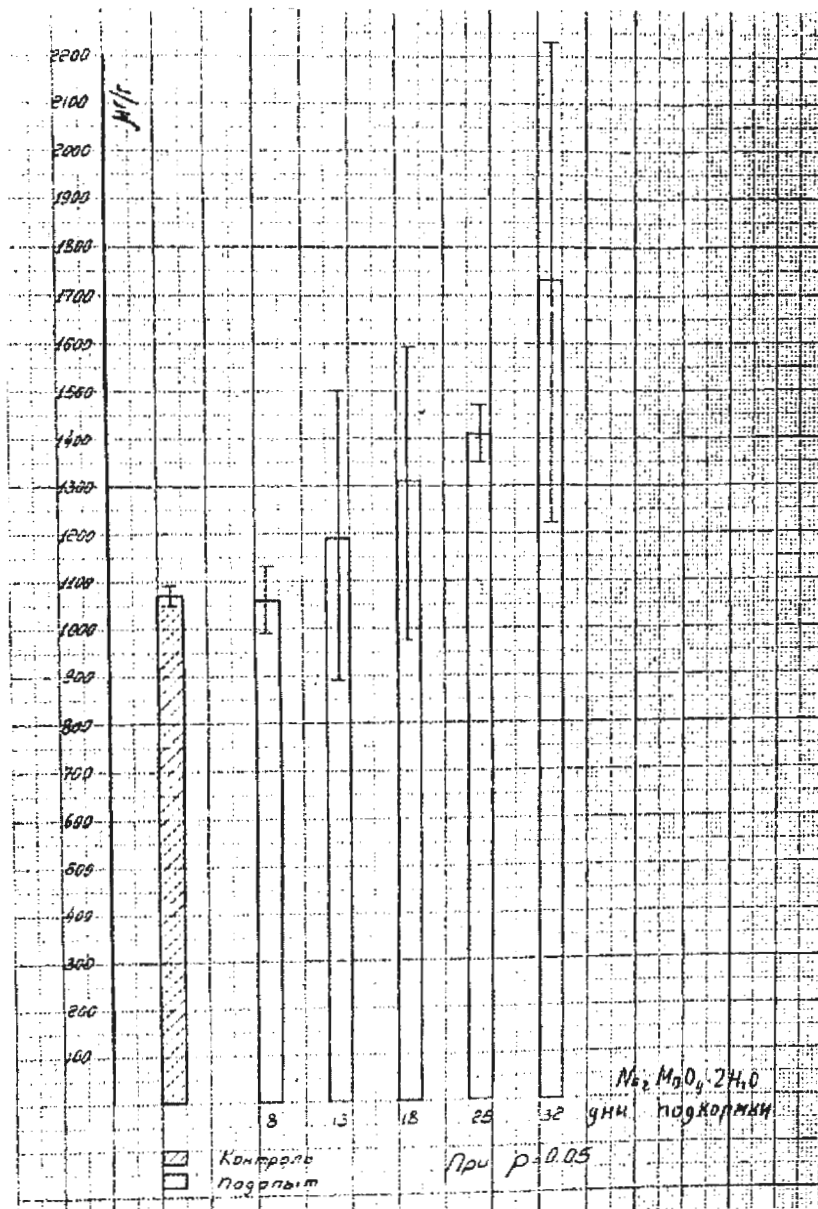


Рис. 15. Содержание катехоламинов / адреналина и норадреналина / в надпочечниках крыс, получавших ежедневно с кормом по 300мг% молибдена. / по А.Г.Чилингаряну /

Образование и поступление катехоламинов в кровь в известной мере определяется функциональным состоянием центральной нервной системы. Так, например, известно, что физиологический и наркотический сон подавляет образование и выделение катехоламинов в надпочечниках.

Показано Montagu (1955), что катехоламины обнаружены помимо крови и в местах их синтеза - в ряде органов животного организма по убывающей: сердце, мозговое вещество надпочечников, селезенка, почки, печень, легкие, мышцы конечностей. Наибольшее количество катехоламинов определяется в симпатических ганглиях, в гипоталамусе, ретикулярной формации (И.А.Эскин, Р.Щедрина, 1963-64) и др., что свидетельствует о важной роли этих образований, и в первую очередь гипоталамуса, в регуляции и в процессах связанных с симпато-адреналовой системой. Как указывает Л.А. Орбели (1938) и Л.В.Тонких(1956), гипоталамус, будучи регулирующей системой, сам находится под регулирующим влиянием симпато-адреналовой системы. Вместе с тем, как вся сложная и многообразная деятельность организма, катехоламинообразование и выделение, а также реализация его свойств находится под регулирующим влиянием коры больших полушарий мозга.

А.Г.Чилингаряном (1965) были предприняты исследования для установления влияния молибдена на уровень катехоламинов в крови, надпочечниках, гипоталамусе и в сердечной мышце. Наблюдения были проведены на крысах, получавших в течение 24 дней с кормом молибденовокислый натрий ежедневно по 300 мг/кг. Содержание катехоламинов определяли в указанных органах на 5,12,18 и 24 день подкормки.

Ниже приводим результаты этих исследований.

### СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В КРОВИ

Результаты исследований показали, что у крыс на 5-ый день подкормки определено значительное уменьшение содержания адреналина в крови, в среднем на 47,4% по сравнению с показателем контроля. Снижение уровня адреналина крови продолжалось и в последующие сроки наблюдений, а на 24 день уменьшение его было на 50% и составило 3,1 мг/л по сравнению с контролем.

Содержание норадреналина, начиная с 5 дня подкормки до 24 дня, неизменно увеличивалось, а на 24 день происходило заметное снижение его количества в крови.

### **СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В НАДПОЧЕЧНИКАХ**

На 5 день подкормки содержание адреналина в ткани надпочечников увеличилось на 4,36%, на 12 день нарастало на 44,1% и примерно на этом уровне держалось до 18 дня подкормки, а далее снизилось на 23,1%. В дальнейшем снижение уровня продолжалось вплоть до конца срока наблюдений и к 24 дню составляло 9,9%.

Содержание норадреналина в надпочечниках в изучаемых условиях на 5 день уменьшилось примерно на 56%, а уже на 12 день произошло резкое увеличение примерно в 2,5 раза. На 18 день вновь произошло уменьшение на 15,7% вплоть до конца срока наблюдений.

### **СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ГИПОТАЛАМУСЕ**

В гипоталамусе, начиная с 5 дня дачи молибдена отмечалось уменьшение содержания адреналина на 61,9%, на 12 день снижение составило 63,7%, а на 24 день уменьшение на 14,5%.

В содержании норадреналина, начиная с 5 дня и по 12 день подкормки, заметных сдвигов не наблюдалось и только на 12 день происходило резкое уменьшение его содержания на 64,3%. К 24 дню подкормки происходит повышение его содержания в гипоталамусе примерно в 2 раза по сравнению с показателем контроля.

### **СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ**

На 5 день подкормки молибденом в сердечной мышце отмечено уменьшение содержания адреналина на 39,2%, а уже на 12 день увеличение его количества на 47%. К 18 дню

содержание адреналина продолжало нарастать, но на 24 день наблюдения произошел спад в содержании адреналина на 33,4% по сравнению с контролем.

На 5 день подкормки содержание норадреналина незначительно повысилось – всего на 17,3%, а к 12 дню повышение содержания его продолжалось и достигло 138% по сравнению с параллельным контролем. После резкого снижения на 18 день наблюдения к 24 дню вновь, произошло значительное повышение его содержания в миокарде, превосходя в 17 раз количество норадреналина в сердечной мышце контрольных животных.

Генез содержания большого количества норадреналина в сердечной мышце повидимому связан либо с подавлением, под влиянием молибдена, процесса метилирования норадреналина в адреналин, возможно из-за выведения из сердечной мышцы донаторов  $\text{CH}_3$ - метильных групп, т.н. метионина и АТФ, либо по причине повышения способности сердечной мышцы аккумулировать находящийся в крови норадреналин. В изучаемых условиях количество дигидроксиламина и дигидроксифенилаланина во все сроки наблюдений и во всех изучаемых объектах было снижено по сравнению с показателями контроля.

Как видно из приведенных нами данных, в течение всего времени подкормки молибденом, у крыс отмечается снижение адреналина крови, а содержание норадреналина уже на 5-ый, а более значительно на 12 день увеличивается, далее на 24 день подкормки наблюдается резкое снижение его количества. Содержание катехоламинов в надпочечниках отличалось своеобразием и фазностью. Так, в начале подкормки (5 дней) наблюдалось стойкое увеличение их содержания, сменяющееся вслед за тем, значительным уменьшением.

В то же время содержание норадреналина, наоборот, вначале подкормки снижалось, к 12 дню значительно увеличилось, и лишь к 18 дню и далее, установлено его уменьшение в надпочечниках.

Увеличение содержания адреналина в надпочечниках и снижение его в крови мы склонны отнести за счет либо усиления его синтеза в надпочечниках, либо резким подавлением их адреновыделительной функции.



Повышение уровня норадреналина в крови и уменьшение его в надпочечниках, в первое время подкормки, можно объяснить усилением выделительной функции надпочечников, происходящим под влиянием молибдена.

В дальнейшем, по мере удлинения срока подкормки, отмечается усиление синтетической и выделительной функции надпочечников, что и приводит к повышению уровня норадреналина как в крови, так и в ткани надпочечников.

Вместе с тем понижение уровня адреналина и норадреналина как в крови, так и в надпочечниках, которое наблюдалось на 18 и 24 дни, указывает на специфическое подавление молибденом катехоламинообразовательной функции надпочечников и усиление распада и выведения его из организма.

Определение уровня дигидроксифениламина и дигидроксифенилаланина – предшественников адреналина и норадреналина, показали, что в продолжении всего периода дачи молибдена наблюдалось неизменное уменьшение их содержания.

Динамика содержания катехоламинов в гипоталамусе интересовала нас прежде всего как показатель функционального состояния важного регулятора вегетативных функций и состояния симпато-адреналовой системы, а также для выяснения характера влияния молибдена на обмен катехоламинов в нервной ткани.

Как было приведено выше, под влиянием молибдена содержание адреналина, норадреналина и их предшественников в гипоталамусе крыс уменьшается.

Таким образом, анализируя эти данные, мы полагаем, что снижение уровня катехоламинов в гипоталамусе не только есть следствие ослабления интенсивности образования их, но и существенного подавления функционального статуса гипоталамуса, происходящее под влиянием молибдена. На наш взгляд это и является одной из причин трофических нарушений, происходящих при молибденозе.

Подводя итоги этим исследованиям следует отметить, что увеличение в ранние сроки подкормки молибденом количества катехоламинов в крови, в особенности норадреналина, свидетельствует о повышении тонуса симпато-адреналовой системы. В последующие поздние сроки уменьшение его в изучаемых нами объектах указывает на специфическое влияние молибде-

на на обмен катехоламинов в организме, стоящий, повидимому, в зависимости от количества и продолжительности поступающего в организм молибдена. К этому следует добавить, что в конце срока наблюдений у подопытных животных резко снизилась масса тела, доходя до 65-90г при исходном их весе и контроле 140-148г. Животные почти не передвигались, шерсть потеряла характерный блеск, стала тусклой, грязно-белого цвета и животные вскоре погибали.

В дальнейшем А.Г.Чилингарян продолжил исследования по состоянию симпато-адреналовой системы на больных спонтанной формой молибденоза коров Анкавана, изучив содержание адреналиноподобных веществ (АПВ) в крови этих животных. Больные коровы отбирались после тщательного клинического обследования, позволяющего определить у них молибденоз. Контролем служили коровы Разданского совхоза, среда которого содержит обычные (эталонные) количества молибдена.

Полученные результаты сведены в таблице 5, из которой видно, что содержание адреналиноподобных веществ в крови больных коров значительно ниже, чем соответственно в крови контрольных. Так, по средним данным в крови контрольных коров адреналиноподобные вещества составляют 37,7мкг/мл, а у больных содержание их значительно ниже- 8,22мкг/мл. Эти данные свидетельствуют о том, что молибден, попадая в организм животных, содержащихся в условиях БГХП, обогащенных молибденом, неизменно вызывает снижение количества адреналиноподобных веществ.

Таблица 5.  
Содержание адреналиноподобных веществ в крови в мкг/мл  
(по А.Г.Чилингаряну)

контрольные коровы			больные молибденозом коровы				
1	2	3	НАРД-ВАН	Сайка	Лама	Лунай	Вось-мерка
38,3	27,4	42,4	12,1	5,53	4,15	9,66	9,66

Такое наглядное снижение уровня адреналиноподобных веществ в крови больных коров, повидимому, есть следствие подавления процесса катехоламинообразования в надпочечниках, а равно и усиления использования адреналиноподобных

веществ отдельными органами в геоэкстремальных условиях обитания.

По мнению Г.Н.Кассиля (1962) подобные данные также свидетельствуют о подавлении функции симпато-адреналовой системы.

Для подтверждения полученных данных в отношении низкого уровня адреналиноподобных веществ у больных молибденозом коров, мы предприняли исследование по изучению динамики сахара крови в изучаемых условиях.

Нам представлялось, что результаты полученные в этих исследованиях, позволят подойти к выяснению роли симпато-адреналовой системы в генезе нарушений, происходящих под влиянием молибдена.

При определении динамики сахара крови нами также учитывалось и то, что сахар является постоянным компонентом внутренней среды организма и принимает участие в различных его функциях, в том числе в деятельности нервной системы.

Еще в 1935г. Е.С.Лондон установил выраженную способность элементов нервной системы использовать циркулирующий в крови сахар. Это положение было подтверждено Муерс (1950), по свидетельству которого 69% глюкозы, поступающей в кровь из печени используется нервной системой. П.И.Шпильберг установил, что даже незначительные колебания уровня сахара в крови отражаются на характере электроэнцефалограммы. М.И.Митюшников (1950) показал, что увеличение в крови содержания сахара приводит к повышению возбудимости симпатического отдела вегетативной нервной системы. Регуляция обмена сахара, а также поддержания его уровня в крови осуществляется гипоталамусом через симпато-адреналовую систему. В регуляции обмена сахара существенную роль играет поджелудочная железа, выделяющая инсулин и глюкагон, определенная роль в регуляции принадлежит и щитовидной железе. Так, Althausen a. Stockholm (1938) показали, что при гипофункции щитовидной железы падает степень всасываемости глюкозы из кишечника, а при гиперфункции соответственно возрастает.

Наблюдения по изучению динамики сахара крови были проведены на тех же овцах, больных спонтанной формой мо-

либденоза и на овцах больных модельной формой молибденоза. Контролем служили овцы, содержащиеся в Разданском хозяйстве, среда которого содержит обычные количества молибдена.

Результаты наших исследований показали, что у овец контрольной зоны содержание сахара в крови составляло в среднем 90,6мг%, а у больных спонтанной формой молибденоза всего 57,5 мг%. Аналогичная закономерность отмечена и у овец больных экспериментальной формой молибденоза.

В доступной нам литературе удалось найти единственную работу Ф.Я.Бернштейна и др. (1963), которые в опытах на кроликах показали, что подкожное введение солей молибдена в количестве от 0,1 до 5 мг/кг сопровождается выраженной гипергликемией, а 2мг/кг молибдена в значительной мере подавляет гипергликемическое действие адреналина у кроликов.

М.С.Григорян и А.С.Брутян (1964), изучая влияние различных количеств молибдена на уровень сахара крови установили, что сравнительно большие его количества вызывают выраженную гипогликемию.

Таким образом, как наши данные, так и литературные, свидетельствуют, что под влиянием молибдена происходит понижение уровня содержания сахара в крови. Как нам представляется, генез гипогликемии, возникающий под влиянием молибдена, является следствием низкого уровня адреналиноподобных веществ в крови, установленный нами в тех же условиях. Для подтверждения нашего допущения и объяснения механизма изменений в функциональном состоянии симпато-адреналовой системы, в изучаемых условиях мы использовали болевую фактор. Еще в 1929г. С.А.Щербаков, В.С. Зимницкий и В.Р.Дмитриев в своих исследованиях установили, что в ответ на болевые раздражения в крови повышается уровень адреналиноподобных веществ и сахара — гипергликемия. В дальнейшем этот факт был подтвержден многими исследователями, в том числе и нашими (М.С.Григорян, 1936; М.С.Григорян и А.А.Сарксян, 1938).

Исследования М.С.Григорян и А.Г.Чилингарян (1965) по определению содержания сахара в крови, при нанесении болевого раздражения проведены как на овцах больных экспериментальной формой молибденоза, так и на овцах больных

спонтанной формой молибденоза. Результаты исследований показали, что кожно-болевое раздражение электрическим током, как у спонтанно больных, так и равно у овец больной экспериментальной формой, практически не отражалось на уровне сахара крови, в то время как болевое раздражение у интактных (контрольных) овец вызывало значительную гипергликемию. По средним данным уровень сахара составлял 146,66 мг% при исходном (до болевого раздражения) 93,66 мг%, а у больных овец соответственно 60,5 мг% - 57,5 мг%.

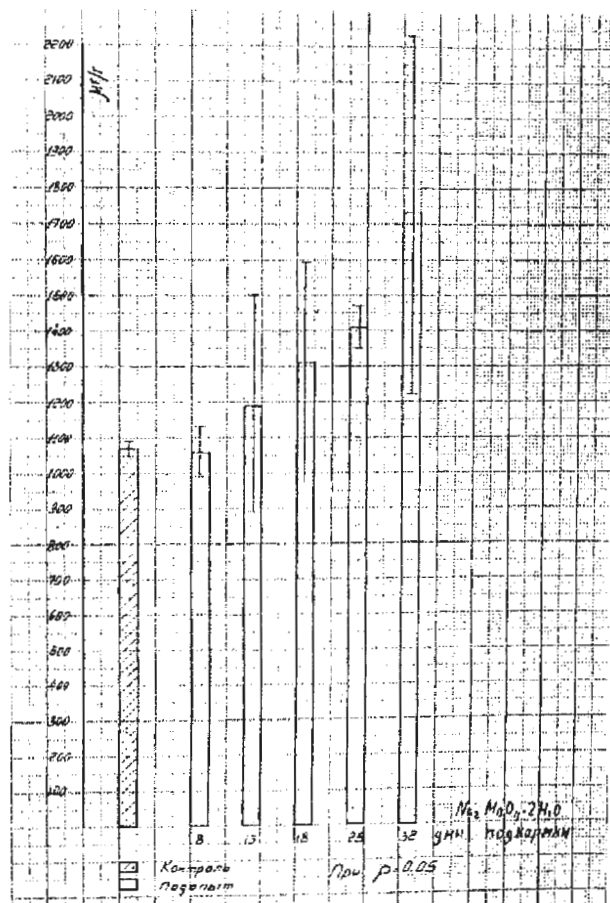


Рис.16.Содержание сахара в крови овец, больных спонтанной формой молибденоза /совх. Анкаван/.  
/ по А.Г.Чилингаряну/

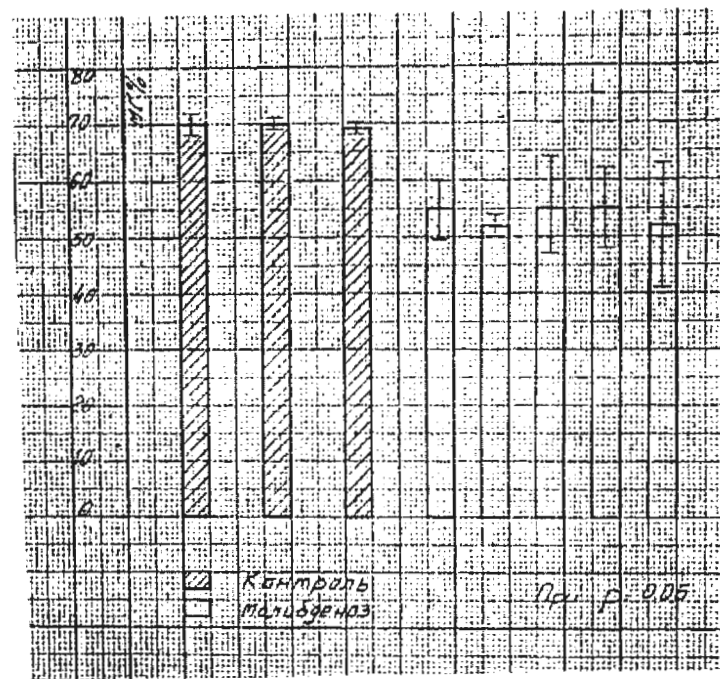


Рис.17.Содержание сахара в крови коров, больных спонтанной формой молибденоза /совх. Анкаван/.  
/ по А.Г.Чилингаряну/

Из приведенного видно, что после нанесения болевого раздражения у молибденозных овец повышение уровня сахара крови было всего на 2,84 мг%, тогда как у интактных после болевого раздражения повышение уровня сахара было на 53 мг%. У овец больных экспериментальной формой молибденоза была получена аналогичная закономерность, как и у овец больных спонтанной формой молибденоза. Таким образом, болевое раздражение у больных молибденозом овец не вызывает адекватной реакции – гипергликемии, как это наблюдается у интактных животных.

Для интерпретации полученных данных представляет интерес наши предыдущие исследования, показавшие, что под влиянием молибдена значительно снижается уровень адренолиноподобных веществ (АПВ) крови. Это дает нам основание считать, что гипогликемия у больных молибденозом овец, по видимому, есть следствие гипoadrenalинемии, наступающей в

результате истощения адреналинового запаса организма. Наряду с этим, нам представляется, что в генезе гипoadреналинемии при болевом раздражении, у овец больных молибденозом, определенную роль играет установленное А.Г.Чилингаряном  $\alpha$ -адренолитическое свойство молибдена. Не исключено, что определенную роль в развитии гипогликемии у овец в изучаемых условиях играет резкое увеличение потребления сахара, используемого на процессы детоксикации продуктов метаболизма, образующихся при молибденозе. Не исключено и прямое влияние молибдена на обмен углеводов через регулирующие его механизмы. В этой связи представляет интерес работы И.Р.Бахромеева и Е.И.Айрапетян, которые изучая динамику сахара крови под влиянием различных факторов, в том числе и болевого раздражения, пришли к заключению, что гипергликемия при боли, в основном определяется функциональным состоянием симпатической нервной системы, тесно связанной с адреналовой системой и в целом с катехоламинами.

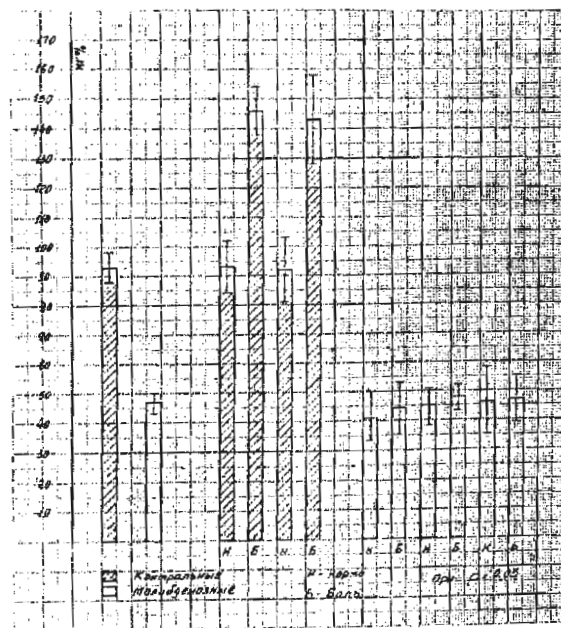


Рис. 18. Содержание сахара в крови овец до и после нанесения кожноболевого электрического раздражения.  
/ по А.Г.Чилингаряну/

Таким образом, резюмируя все приведенное, можно заключить, что гипогликемия при молибденовом токсикозе обусловлена с одной стороны специфическим влиянием молибдена на вегетативную нервную систему, вызывая ее дисфункцию, с другой — адренолитическим его свойством.

## ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ИНТЕРОРЕЦЕПТОРЫ

После установления вегетотропного действия молибдена были проведены исследования (М.С.Григорян, А.Г.Чилингарян) по изучению влияния молибдена на интерорецепторы.

Еще со времен Галена было известно о наличии чувствительных образований во внутренних органах. Первое экспериментальное подтверждение, этого важного положения принадлежит Cyon et Ludwige (1866). Широкое развитие учения об интерорецепции получило в работах школы физиологов, возглавляемой И.М.Сеченовым.

В дальнейшем К.М.Быковым и сотрудниками на основании большого экспериментального и клинического материала была сформулирована кортико-висцеральная теория, которая стала основой современных представлений о патогенезе различных патологических процессов. Интерорецепторы внутренней среды обеспечивают уравнивание организма с условиями внешней среды благодаря тому, что интерорецепторы дают полную информацию центральным механизмам о состоянии отдельных органов и систем.

Интерорецепторы широко представлены в органах (К.М.Быков, В.Н.Черниговский, 1947; Т.А.Григорьева, 1948; А.Я.Ярошевский, 1948 и др.). В частности, они хорошо представлены в вегетативных ганглиях, в том числе, в заднебрюжечном симпатическом ганглии (И.А.Булдыгин и Л.И.Белорыбкин, 1959). Хеморецепторы имеют огромное влияние на процессы обмена веществ, на образование и напряжение иммунитета и др.

С.В.Аничков (1951), В.Н.Черниговский (1962) процесс интерорецептивного восприятия подразделяют на непосредственное и опосредованное. В первом случае действующий фактор контактирует с рецептором, во втором — когда под влия-

нием действующего фактора в воспринимающей части происходит изменение в обмене веществ. В этом случае образовавшиеся продукты обмена веществ оказывают влияние на интерорецепторы. Так, например, в исследованиях Х.С.Коштоянца, Т.М.Гурпаева (1955), С.А.Мирзояна и С.В.Довлатяна (1962) показано, что блокирование сульфгидрильных групп в рецепторных клетках делают их нечувствительными к действию различных раздражителей.

В настоящее время в арсенале современной фармакологии имеется большое количество лекарственных средств избирательно возбуждающих и подавляющих деятельность интерорецепторов.

Нам предстает необходимым дальнейшее изучение механизма интерорецептивных восприятий, специфики и закономерностей этого процесса. Результаты такого изучения позволят создавать новые фармакологические средства, избирательно действующие на интерорецепторы, а через них направленно оказывать действие на те или иные процессы происходящие в организме.

Исследование по изучению влияния молибдена на интерорецепторы и чувствительность их к молибдену нами проведено на сосудах уха кролика по методу С.А.Мирзояна и С.В.Довлатяна (1955). При помощи этого метода имеется возможность проследить за рефлекторными реакциями, возникающими под влиянием тех или иных препаратов.

Результаты наших исследований показали следующее: перфузия 10% раствора молибдена через сосуды изолированного уха не вызывает существенных изменений кровяного давления и дыхания, а 30% раствор вызывает кратковременное небольшое понижение кровяного давления, на смену которого следует продолжительное повышение его, сопровождающееся возбуждением дыхания. Контрольные опыты с перфузией ацетилхолина неизменно вызывают понижение кровяного давления.

Таким образом, перфузируемые через сосуды изолированного уха кролика молибден и ацетилхолин (в отдельности) вызывает совершенно противоположный рефлекторный эффект со стороны кровяного давления. В этой связи мы склонны признать установленное С.А.Мирзояном и С.В.Довлатяном

(1955) положение о том, что в сосудах уха кролика имеются как рецепторные поля, раздражение которых вызывает прессорный эффект на кровяное давление, так и, соответственно, депрессорный, и то, что конечный эффект — гипертензия или гипотензия зависит от свойств перфузируемого препарата.

В опытах по изучению участия сульфгидрильных групп в действии молибдена было установлено, что молибден не блокирует тканевые сульфгидрильные группы хеморецепторов сосудов уха кроликов и не оказывает влияние на проводимость и чувствительность ушного нерва. Вместе с тем действие молибдена во многом определяется концентрацией перфузируемого раствора (А.Г.Чилингарян, 1965). Так, показано, что если перфузия 10% раствора молибдена значительно повышает чувствительность хеморецепторов сосудов уха к ацетилхолину, то перфузия 30% раствора молибдена заметно подавляет эту чувствительность. Эта же (30%) концентрация молибдена приводит к рефлекторному повышению кровяного давления и возбуждению дыхания, тогда как 10% перфузия раствора молибдена приводит к понижению кровяного давления, хотя и не продолжительному.

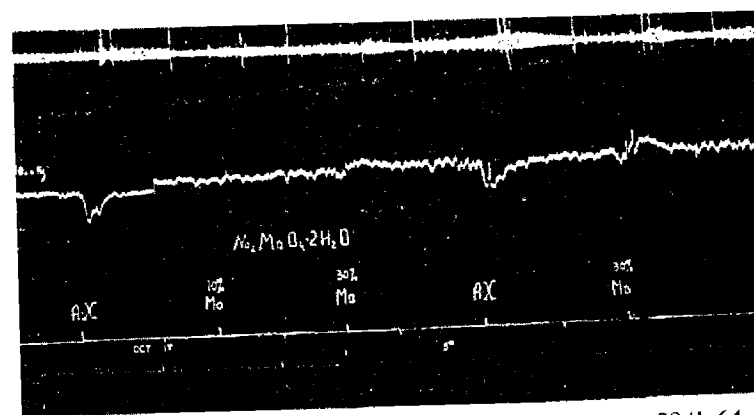


Рис. 19. Опыт на кролике с перфузией сосудов уха от 29/1-64г.  
(по А.Г.Чилингаряну)

Сверху вниз: Запись дыхания, кровяного давления, от-  
метки перфузии испытуемых средств, остановки и отмет-  
ки времени / 5 сек./  
А-Х- $1 \cdot 10^{-4}$  - 5мм  
Мо-5мл.

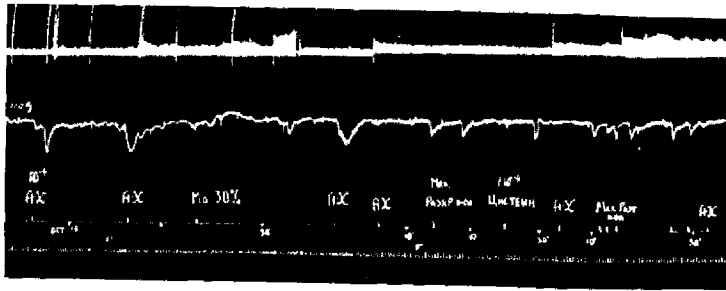


Рис.20. Опыт на кролике с перфузией сосудов уха от 29/1-64г. Обозначения те же, что и на рис.19.

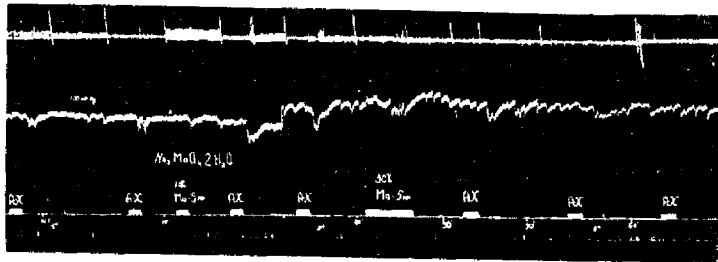


Рис.21. Опыт на кролике с перфузией сосудов уха от 13/Х-64г. Обозначения те же, что и на рис.19. Цистеин  $1 \cdot 10^{-4}$  - 5мл.

Приведенные данные позволят пролить свет на характер действия различных количеств молибдена на функции органов: показано благотворное действие малого количества молибдена и повреждающее действие большого его количества на организм.

## ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕРВНЫЕ ПРОЦЕССЫ

В развитии наших исследований по изучению влияния молибдена на элементы вегетативной нервной системы Л.Г.Татевосян /1999, 2000/ изучала состояние нервных процессов. Объектом служили лягушки.

Результаты наблюдения, проведенные на нервно-мышечном препарате задней лапки лягушки, показали, что под влиянием молибдена в дозах 50-100мг/кг возбудимость и про-

водимость нервного волокна значительно снижается, рефрактерный период удлиняется в 8-12 раз и наступает длительное состояние парабиоза. После промывания препарата физиологическим раствором восстановление возбудимости и проводимости в нервном волокне наступает через 15-20 минут.

Введение в лимфатический мешок лягушки раствора молибдена в дозе 100мг/кг 1мл приводит к кратковременному возбуждению, затем лягушка принимает сидячую неподвижную напряженную позу, а при постукивании на стенки стеклянного колокола пинцетом / где помещена лягушка для наблюдения/ она судорожно вздрагивает и вновь остается неподвижной. Переворачивая лягушку на спину, она остается в этом положении, судорожно вытягивает лапки и вскоре погибает. При вскрытии цвет кожи бледный, мышцы дряблые, бесцветные, вследствие молибденовой интоксикации.

Введение в лимфатический мешок лягушки раствора молибдена в дозе 50 мг/кг наблюдается менее выраженная интоксикация. Вышеописанные явления исчезают через час, двигательные рефлекс восстанавливаются, однако время рефлекса не доходит до нормы.

Полученные данные позволяют заключить, что при молибденовой интоксикации существенно изменяются свойства нервного волокна- возбудимость, проводимость, лабильность, рефрактерность и кратковременно повышается рефлекторная возбудимость нервных центров спинного мозга, выражающаяся, в частности, в тетаническом сокращении мышц, несвойственной лягушке позе и др.

Изучение влияния молибдена на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе /ЦНС/ проводилось по методу И.М.Сеченова, открывшего явление торможения в ЦНС /1862/.

Для сравнения результатов действия молибдена были взяты соли молибдената натрия и аммония, серноокислой меди и поваренной соли.

После удаления больших полушарий головного мозга у таламической лягушки определяли время защитного рефлекса поТюрку, в среднем равное 2-5 сек. Затем на зрительные бугры помещали кристаллик поваренной соли и наблюдали значительное удлинение времени рефлекса до 20-22 сек, а полное

восстановление рефлекса до показателей нормы наступило через 4-6 минут. Под влиянием кристаллика сульфата меди торможение в нервных центрах длилось 18-25 сек, а восстановление рефлекса — за 6-8 мин в среднем, т.е. в сравнении с поваренной солью период торможения и время рефлекса близки, что указывает на незначительную степень токсического действия сульфата меди на нервные процессы.

Под влиянием кристаллика молибдената натрия торможение рефлексов длилось до 2-4 мин, что в 5-7 раз больше, чем под влиянием хлористого натрия и сульфата меди. Под влиянием кристаллика аммония молибдената торможение длилось в несколько десятков раз дольше, чем от испытуемых выше солей, а восстановление рефлекторной деятельности наступило лишь через 12-20 минут. Эти данные подтверждают высокую токсичность молибдената аммония по сравнению с молибденатом натрия.

В подтверждение того, что молибден оказывает влияние на процессы торможения в ЦНС нами на фоне сеченовского центрального торможения изучена работа сердца под влиянием выше испытуемых солей — установлена остановка сердца в фазу диастолы. Восстановление работы сердца происходит в разное время после удаления соответствующих кристаллов. Так, после удаления кристаллика сульфата меди, работа сердца восстановилась через 1 мин. 20 сек., после удаления кристаллика натрия молибдената и промывания физиологическим раствором — через 5 мин. 20 сек., а молибдената аммония — через 10 мин 15 секунд. Итак, молибден оказывает существенное влияние на процессы, протекающие в центральной нервной системе, в частности на развитие процессов торможения.

Обобщая результаты исследований, можно заключить, что молибден обладает выраженным нейротропным действием и оказывает угнетающее влияние на центральную и периферическую нервные системы. Очевидно, что молибден активизирует тормозные нейроны, тем самым способствует развитию торможения в центральной нервной системе.

## ГЛАВА V

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ЗАЩИТНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Защитные системы организма обеспечивают естественную резистентность животных.

Естественная резистентность — одно из важнейших свойств организма противостоять неблагоприятным и патогенным факторам среды, обусловлена рядом эндогенных и экзогенных условий, в том числе генетических, лежащих в основе структурных и функциональных особенностей конституциональных типов и, в первую очередь, типов высшей нервной деятельности.

Естественная резистентность обеспечивается целой системой неспецифических защитных функций организма, она реализуется на организменном, органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Естественная резистентность, как справедливо считает И.А.Болотников (1982), является интегральным показателем устойчивости организма, определяющим всю совокупность механизмов сопротивления и защиты его от микробного воздействия, стресс-факторов и др.

Состояние естественной резистентности во многом определяется реактивностью организма, поэтому ее следует рассматривать в широком биологическом плане. Реактивность обеспечивает механизм резистентности к повреждающим факторам, а резистентность отражает реактивность, проявляющуюся в различных формах защитно-приспособительных и компенсаторных реакций. Резистентность и реактивность имеют видовые, возрастные, породные, конституциональные, половые и др. особенности. Резистентность может быть пассивной, связанной с анатомо-физиологическими структурами организма, и активной, возникающей на действие повреждающих факторов и выражающейся защитно-приспособительными реакциями.

Реактивность делится на физиологическую, которая обеспечивает реакции здорового организма в обычных изменяющихся условиях существования, и патологическую, которая проявляется при воздействии на организм необычных

экстремальных и патогенных факторов. Она может быть неспецифической (например, при стрессе) и специфической — иммунологической, при которой в ответ на антигенное воздействие вырабатываются антитела. Это обеспечивает невосприимчивость к генетически чуждым факторам и прежде всего к возбудителям инфекционных болезней.

Различают также аллергическую реактивность. Аллергия — качественно измененная реакция организма на действие веществ антигенной природы.

Резюмируя краткий обзор можно заключить, что несмотря на многообразие форм защитных реакций организма, они взаимосвязаны. Так, установлено, что параллельно с формированием иммунитета (иммунологическая реактивность), происходит активация факторов естественной резистентности — ферменты, лизосомные системы, система пропердина, гликопротеиды, липопротеидные комплексы, структурные белки мембраны клеток и др.

Среда обитания откладывает свой отпечаток, оказывая положительное и отрицательное влияние на все живое в зависимости от особенностей, которыми характеризуется конкретная среда. Последняя способна изменить также состояние и степень естественной резистентности. Многочисленные исследования показали влияние различных факторов внешней среды на показатели резистентности и реактивности организма, результаты которых легли в основу профилактики и коррекции нарушений этих важнейших свойств организма. В свете сказанного, большое значение приобретает изучение влияния на резистентность таких факторов среды, которые постоянно оказывают влияние при попадании в организм через воздух, пищу и др., иначе говоря, с которыми организм находится в длительном и непрерывном контакте. К числу их относятся химические элементы, находящиеся в окружающей среде, в том числе, в почве, воде, воздухе, в растительном покрове и в животном организме.

Влияние геохимической среды в особенности проявляется при недостаточном или избыточном поступлении химических элементов в организм, что приводит к эндемическим заболеваниям.

В литературе встречаются отрывочные сведения, касаю-

щиеся влияния микроэлементного состава среды на естественную резистентность животных, в частности, о влиянии молибдена на это важное свойство организма.

Изучение состояния естественной резистентности и реактивности проведены М.С. Григорян и Л.Г. Татевосян (1975–1990) в эксперименте под влиянием малых и больших количеств молибдена и в натуральных условиях на животных, содержащихся в хозяйствах молибденовой (Анкаван) и медно-молибденовой (Каджаран) биогеохимических провинций.

В натуральных наблюдениях на овцах и в эксперименте на кроликах, морских свинках и крысах изучены следующие наиболее информативные показатели защитной системы: активность лизоцима, система пропердина, содержание в сыворотке крови общего белка и белковых фракций, гепарина, гликопротеидов, активность церулоплазмينا, сукцинатдегидрогеназы, аспартат — и аланинаминотрансферазы.

## ЛИЗОЦИМ И СИСТЕМА ПРОПЕРДИНА

Одним из существенных антибактериальных естественных барьеров организма человека и животных, главным образом в местах непосредственного контакта с внешней средой (глаза, носоглотка и др.), является лизоцим.

Лизоцим (муромидаза) — фермент класса гидролаз, разрушает оболочки бактериальных клеток, подавляет или задерживает рост многих возбудителей — протей, стафилококка, стрептококка, пневмококка, тифозной, дизентерийной бактерий и др. Показано, что сорбирование сывороточного лизоцима из крови на 49% снижало общую бактерицидную активность крови (Т.В. Голосова, 1972).

И.И. Олейник (1982), Д.Ф. Плещитый (1972) не исключают участия лизоцима в реакциях приобретенного иммунитета, а также в стимулировании механизма общей естественной резистентности. Б.Ф. Бессарабов и др. (1979) установили прямую корреляцию между концентрацией лизоцима в сыворотке крови, числом эритроцитов, содержанием гемоглобина и величиной гематокрита. Допускается, что источником лизоцима являются лейкоциты и макрофаги системы мононуклеарных



клеток. Это положение подтверждается прямой связью между числом лейкоцитов и титром лизоцима в сыворотке крови (Н.В.Васильев и др., 1975). Способность лейкоцитов продуцировать лизоцим установили также В.И.Казначеев, Д.Н.Маянский (1978). Есть указание и на то, что под влиянием лизоцима повышается уровень гаммаглобулиновой фракции белков крови.

Другой гуморальный показатель естественной защиты организма — пропердиновая система.

Пропердин — глобулярный белок крови человека и животных, представляющий собой группу естественных антител, реагирующих с комплементом, разрушает бактериальные тела, обезвреживая этим путем их патогенное действие (Ф.Л.Бух, 1957).

Оба эти показателя естественной защиты — лизоцим и пропердин, тесно взаимосвязаны. Бактерицидное действие пропердина направлено, главным образом, в отношении грамотрицательных бактерий, а лизоцима — на грамположительных. Синергический эффект бактерицидного действия этих двух факторов подкрепляется также тем, что пропердин, как и лизоцим, активизирует процесс фагоцитоза (И.К.Иванов, 1969).

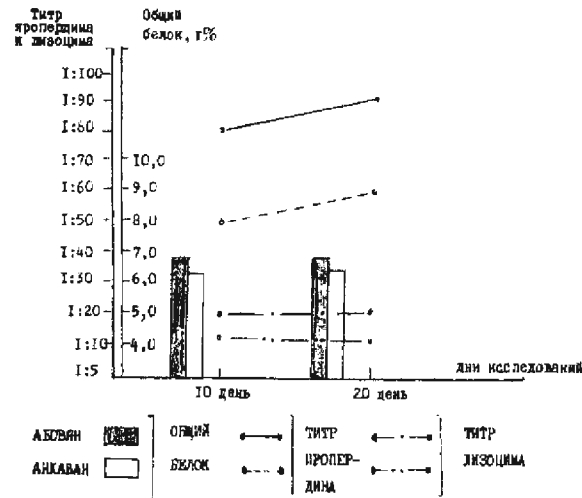


Рис.21. СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕГО БЕЛКА, ТИТР ПРОПЕРДИНА И ЛИЗОЦИМА В КРОВИ КРОЛИКОВ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ КОРМА. (по М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян)

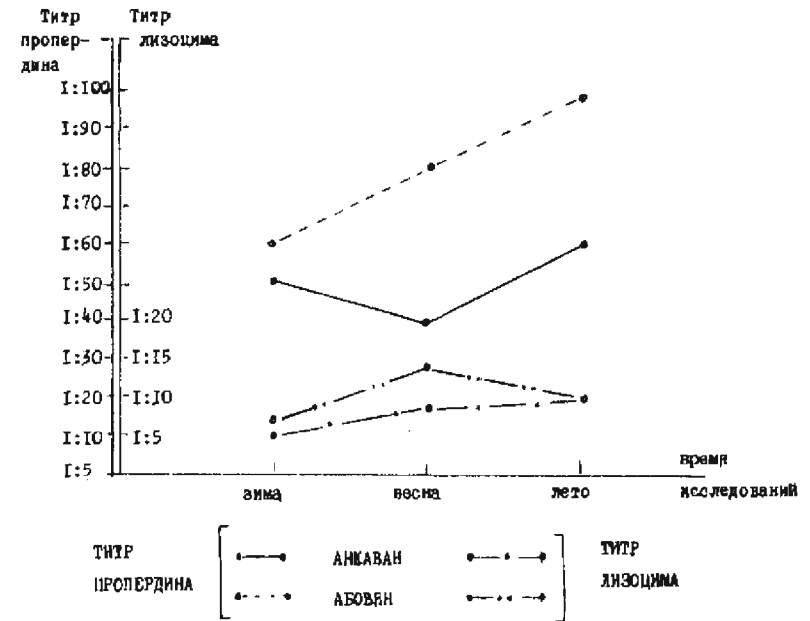


Рис.22. ТИТР ПРОПЕРДИНА И ЛИЗОЦИМА В КРОВИ ОВЕЦ ХОЗЯЙСТВ АНКАВАНА И АБОВЯНА. (по М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян)

В наших исследованиях установлена динамика лизоцима и пропердина как у лабораторных животных в эксперименте, так и в натуральных условиях у овец молибденовой и медно-молибденовой БГХП и эталонной зоны, в различные времена года. Показано, что у овец молибденовой БГХП лизоцимная активность в осенний период равнялась 1:8, а у овец эталонной зоны (контроль) в то же время года 1:20. Аналогичная закономерность установлена и у овец в отношении системы пропердина, уровень которого в то же время года составлял 1:60, а у овец эталонной зоны 1:78. Из приведенного видно, что активность лизоцима и уровень пропердина у овец молибденовой провинции ниже таковых у овец эталонной зоны на 16,5-33% соответственно по сезонам.

У овец медно-молибденовой БГХП, как видно из приведенной таблицы, лизоцимная активность, а равно и содержание пропердина значительно ниже, чем у овец молибденовой

провинции в 1,5-2 раза по сравнению с таковыми эталонной зоны, по сезонам. Вместе с тем авторами установлено также, что наивысшая активность лизоцима и содержание пропердина определяется в летне-осенний период года во всех изучаемых районах (Рис. 22, табл. 6).

Таблица 6.

Сезонная динамика лизоцима и пропердина в сыворотке крови овец ( $M \pm m$ ) (по Л.Г.Татеносян и М.С. Григорян)

Показатели	Район исследования	зима	весна	лето	осень
Активность лизоцима	Молибденовая БГХП $n=80$	1:6,5 $\pm$ 1,2	1:7 $\pm$ 1,2	1:7,1 $\pm$ 2,0	1:8 $\pm$ 2,2
	Медно-молибденовая БГХП $n=60$	1:8,5 $\pm$ 2,4	1:5,4 $\pm$ 1,5	1:10 $\pm$ 2,5	1:7 $\pm$ 1,4
	Эталонная зона $n=100$	1:10 $\pm$ 2,1	1:13,4 $\pm$ 1,5	1:18 $\pm$ 2,4	1:20 $\pm$ 2,0
Содержание пропердина	Молибденовая БГХП $n=80$	1:50 $\pm$ 3,5	1:50 $\pm$ 4,2	1:60 $\pm$ 4,5	1:60 $\pm$ 4,8
	Медно-молибденовая БГХП $n=60$	1:27 $\pm$ 2,7	1:28 $\pm$ 3,2	1:30 $\pm$ 3,0	1:28,8 $\pm$ 20
	Эталонная зона $n=100$	1:71 $\pm$ 5,7	1:60 $\pm$ 4,5	1:90 $\pm$ 6,2	1:78 $\pm$ 4,5

Полученные данные на овцах в натуральных условиях подтверждены и в эксперименте на кроликах, морских свинках и крысах, которым задавали водные растворы молибдена в соотношениях молибдена к меди как Mo:Cu=5:1 и Mo:Cu=1:2,5, а также сено, привезенное из молибденовой, медно-молибденовой и эталонной зон (Рис. 21).

В модельных опытах у этих животных определяется низкий уровень активности лизоцима и содержания пропердина по сравнению с таковыми у контрольной группы животных. Следует отметить и то, что динамика обоих показателей и у экспериментальных животных однотипна таковой у животных в натуральных наблюдениях.

Полученные данные позволяют утверждать, что лизоцим

и пропердин являются синергистами в процессах естественной защиты организма, это наше утверждение согласуется с положениями других исследователей по этому вопросу — Т.В.Голосовой (1972), В.М.Шубик (1976), С.М.Плященко и соавт. (1983).

Сравнительно низкий уровень этих двух важнейших показателей естественной резистентности у овец, содержащихся в молибденовой и медно-молибденовой БГХП, и у животных в эксперименте, получавших молибден, позволяют заключить о низкой степени естественной резистентности животных в условиях избыточного поступления молибдена в организм.

### БЕЛКИ И БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ

Белки, как неотъемлемая часть всего живого, играют важнейшую роль в жизнедеятельности организма. Известна огромная роль белка в формировании адаптивных и защитных механизмов, в течении метаболических процессов.

Белки крови обладают различными функциями, главная из которых состоит в сохранении коллоидно-осмотического давления, в поддержании рН, объема крови и постоянного количества воды в тканях, электролитов и метаболического гомеостаза. Не менее важна их роль в составе структуры и функции ферментов, участвующих в различных процессах метаболизма и поддерживающих гомеостаз (А.Ленинджер, 1985).

Неоднородность белков сыворотки крови обуславливает и разнообразие их функций, в том числе и защитно-приспособительную функцию.

Обмен белков зависит от многих внешних и внутренних факторов и по данным многочисленных исследователей подвергается количественным и качественным изменениям.

Так, по данным Ф.М.Гантваргер (1955), Р.В.Горбелика (1956), Koenig et. al. (1949), Pora et. al. (1958), Р.Р.Игнатъева (1982) и других белки сыворотки крови подвергаются значительным возрастным изменениям, а именно, в первые дни жизни крупного рогатого скота, овец, свиней и др. видов животных при кормлении молозивом в крови повышены  $\gamma$ -глобулиновые фракции, к концу первого месяца их количество

понижается, однако возрастает содержание альбуминов. У взрослых животных альбумино-глобулиновый коэффициент равен 0,9-1,0, т.е. выравнивается соотношение этих фракций, при этом большим колебаниям подвергаются глобулины, чем альбумины. Глобулиновые фракции в крови увеличиваются с повышением защитных свойств организма при действии на него специфических и неспецифических агентов. Исследованиями А.Е.Гурвич и др. (1965), Р.С.Незлин (1971) показано, что антитела, являясь гамма-глобулинами, очень сходны с другими гамма-глобулинами сыворотки крови по своим физико-химическим свойствам и способны специфически соединяться с антигенами — их называют иммуноглобулинами. Для защитных реакций значительную роль играют альбумины и бета2-глобулины, участвующие в формировании и поддержании защитных свойств организма (П.Н.Юренев и соавт., 1970).

В литературе имеются единичные данные по динамике белков крови при действии различных микроэлементов. В частности, В.С.Суворов (1963) изучал влияние молибдена на белковую формулу крови животных и установил снижение альбумино-глобулинового коэффициента сыворотки крови, выражающееся в увеличении альфа-и-гаммаглобулиновых фракций при снижении показателей альбуминов и бета-глобулинов. Аналогичную закономерность в динамике общего белка и белковых фракций наблюдали М.С.Григорян и А.С.Брутян (1962) у овец под влиянием избыточного поступления молибдена в организм.

Более детальное изучение уровня общего белка и белковых фракций проводила Л.Г.Татевосян (1972, 1978, 1991) в сезонной динамике у овец и телят молибденовой и медно-молибденовой БГХП, эталонной зоны и на моделях у лабораторных животных под влиянием различных количеств молибдена (табл. 7).

Из представленного материала видно, что динамика содержания общего белка и белковых фракций у овец исследуемых районов имеет однотипную сезонную закономерность с характерными пиками в летне-осенние месяцы. Установлено, что содержание общего белка в сыворотке крови овец молибденовой БГХП достоверно ниже показателей овец эталонной зоны: в течение года колебания составляют 5,3-7,2 г%, при

7,55-9,12 г% у овец эталонной зоны.

Зимой у овец молибденовой БГХП содержание общего белка равно 5,3г%, что на 29,7% ниже, чем у овец эталонной зоны. Соответственно ниже у первых и все белковые фракции: альбуминовые на 31,6%, альфа-глобулиновые на 35,9%, бетта-гамма-глобулиновые на 24,1%, ниже единицы также альбумино-глобулиновый коэффициент по отношению к коэффициенту овец эталонной зоны.

Таблица 7

Сезонная динамика содержания общего белка, белковых фракций сыворотки крови и гепарина крови овец (М±м) (По Л.Г.Татевосян)

Районы исследования	Показатели крови	Сезоны года			
		зима	весна	лето	осень
Молибденовая БГХП n=120	Общий белок, г%	5,3±0,16	6,43±0,23	7,27±0,03	6,61±0,25
	Альбумины, г%	2,6±0,13	3,0±0,05	3,14±0,27	3,0±0,2
	Глобулины, г%				
	альфа	0,93±0,12	1,03±0,26	1,19±0,22	0,93±0,14
	Бетта-гамма	1,73±0,1	2,03±0,23	2,53±0,3	2,72±0,45
	А/Г	0,97	0,9	0,84	0,82
	Гепарин, сек	13,3±0,63	10,7±0,62	22,5±2,1	14,0±0,46
Медно-молибденовая БГХП n=80	Общий белок, г%	7,45±0,11	7,17±0,08	8,65±0,1	8,27±0,11
	Альбумины, г%	3,06±0,12	3,41±0,16	3,98±0,1	3,92±0,05
	Глобулины, г%	1,51±0,03	1,17±0,1	1,4±0,08	1,97±0,07
	альфа				
	Бетта-гамма	1,86±0,1	2,52±0,2	2,93±0,02	2,48±0,09
	А/Г	0,907	0,92	1,0	0,86
	Гепарин, сек	5,8±0,48	7,2±0,32	6,7±0,1	5,6±0,32

Весной у овец молибденовой БГХП содержание белковых фракций несколько повышается, особенно количество бетта-гамма-глобулинов, что рассматривается нами как защитно-приспособительная реакция организма в ответ на изменение природно-климатических факторов, А/Г равен 0,9. Наибольшее содержание общего белка у этих овец отмечается летом и доходит до 7,27 г%. Увеличение связано с повышением бетта-гамма-глобулинов до 2,53 г%, о чем свидетельствует и

величина А/Г, равная 0,84. Однако, как видно из табл. 7, уровень общего белка на 20,3% ниже, чем у овец эталонной зоны, альбуминовые фракции на 30,48%, альфа-глобулиновые на 40,8%, а бета-гамма-глобулиновые фракции на 46%. Такая же разница установлена в осенние месяцы.

Из полученного фактического материала по сезонной динамике общего белка и белковых фракций сыворотки крови видно, что у овец молибденовой провинции все эти показатели значительно ниже, чем у овец эталонной зоны, что, безусловно, свидетельствует о понижении обменных процессов и низкой степени резистентности, обусловленной избыточным поступлением в организм молибдена.

Анализ данных по медно-молибденовой БГХП показал, что избыточное поступление в организм овец молибдена и меди, с преобладанием меди, не вызывает особых сдвигов в белковом составе крови. В течение года содержание общего белка колеблется у них в пределах 7,17-8,65 г %, что близко к такому у овец эталонной зоны (7,55-9,12 г%). Почти аналогичны и данные белковой формулы, с той лишь разницей, что в весенне-летнее время у овец БГХП бета-гамма-глобулиновые фракции на 3,7-11,6% выше, чем у овец эталонной зоны. Очевидно это имеет защитно-приспособительное значение в ответ на избыточное содержание в среде молибдена и меди, а также других факторов среды обитания. У овец медно-молибденовой БГХП по данным белкового состава крови адаптация проходит удовлетворительно.

Полученные нами результаты адаптивной перестройки белкового состава крови овец различных экологических зон согласуются с нашими данными по изучению других показателей естественной резистентности. Такой материал был нами получен не только на овцах, но и в модельных опытах на лабораторных животных. Так, у кроликов, получавших сено из молибденовой БГХП уже на 10-ый день кормления отмечалось снижение общего белка, а к 20-30- ому дню уровень общего белка несколько повышается. Характерную закономерность мы наблюдали и при подкормке кроликов и морских свинок растворами молибдена и меди в соотношении 5:1 и 1:25.

Таким образом, можно заключить, что избыточное поступление в организм молибдена неизменно ведет к сниже-

нию биосинтеза белка в организме, следствием которого является низкий уровень метаболических процессов и низкая степень резистентности животных.

## ГЕПАРИН

Гепарин — биополимер мукополисахарид, был выделен в 1916 году из печени собаки. Источником гепарина являются тучные клетки соединительной ткани — гепариноциты, мастоциты и лаброциты, а также базофилы периферической крови. Морфологическим проявлением секреции гепарина во внешнюю среду является феномен дегрануляции. Исследования у здоровых людей показали однотипность изменений в тучных клетках тканей и базофильных лейкоцитах под влиянием различных воздействий, что свидетельствует об их функциональной общности.

Гепарин является составной частью любых клеток, он входит в состав клеточных мембран и цитоплазмы, изменяя ее метаболизм при различных состояниях организма. Гепарин избирательно накапливается в легких, коже, печени, желудочно-кишечном тракте, мышцах и обладает широким спектром физиологического действия.

Гепарину в последнее время придается большое значение в механизмах защитно-приспособительных реакций при различных физиологических и патологических состояниях организма. Обладая мощными антикоагулянтными свойствами, гепарин является также биологически активным веществом. Он образует комплексы с различными белками, аминами, пептидами, ферментами и гормонами и, тем самым, выполняет существенную роль в сохранении гомеостаза как в здоровом организме, так и при действии на него различных экстремальных и болезнетворных факторов (А.А.Маркосян, 1969; Д.С.Симкин, 1975; А.А.Дзизинский, 1979; Б.П.Лукашин, 1982 и др.). Основное физиологическое значение гепарина состоит в регуляции трофической функции капилляросоединительнотканых структур и процессов трансапиллярного обмена (В.П.Казначеев, 1960, 1965).

Гепарин, по данным Engelberg (1963), повышает устойчи-

вость животных к гипоксии благодаря увеличению транспорта кислорода из крови в ткани, стимулирует аэробную фазу превращения перекисного окисления липидов эритроцитов.

Установлено, что гепарин стимулирует синтез ДНК, РНК и белка, регулирует ферментативную и гормональную активность автономного клеточного метаболизма и, тем самым, предохраняет клетки от вредоносных агентов.

Гепарин, как и гистамин, выделяемые из тучных клеток, являются важным гуморальным фактором, принимающим участие в сохранении тканевого гомеостаза. Они регулируют проницаемость сосудов и транскапиллярный обмен (Д.П.Линдер, 1976).

С.А. Гендивилис (1970) и Т.Р.Петрова (1979) показали, что при выраженных аллергических изменениях реактивности организма, повышение уровня гепарина сочетается с дегрануляцией тучных клеток и базофилов крови, способствуя повышению неспецифической резистентности организма. Наблюдается определенная зависимость между этими клетками: у животных, не имеющих в крови базофилов, например у крыс, в соединительной ткани много тучных клеток; у кроликов в крови больше базофилов, чем у других млекопитающих, а тучных клеток в соединительной ткани очень мало.

Гепарин повышает активность лимфоцитов, макрофагов, повышая тем самым их способность обезвреживать токсины и вредные продукты.

Уровень гепарина у человека и животных изменяется в процессе онтогенеза с характерными пиками гипер- и гипогепаринемии. Об этом свидетельствуют данные Т.Н.Горшковой и соавт.(1969), М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян (1986). Адаптивную гипергепаринемиию в горной местности у человека наблюдали Ф.А.Черная (1973), у собак М.А. Алиев(1973), у овец в процессе адаптации М.С.Григорян, Н.В.Маркарян (1986, 1987).

Авторы считают, что в экстремальных условиях значительно усиливается функция кроветворных органов, происходит миграция клеток, сдвиги имеются в соединительной ткани, связанные с дегрануляцией тучных клеток и выделением большого количества гепарина. Образующийся в избытке гепарин соединяется с адреналином и в комплексе гепарин-адре-

налин снижает функциональную активность гормонального и медиаторного звеньев симпатoadренальной системы, сохраняя гомеостаз в экстремальных условиях.

Итак, анализ литературных данных свидетельствует, что выделение гепарина из тучных клеток является одним из важнейших адаптационно-защитных механизмов, способствующих повышению неспецифической резистентности, на это указывают Т.Р.Петрова, Б.П.Лукашин и др. Вместе с тем гепарин участвует в сохранении гомеостаза в районе микроциркуляции.

Учитывая все вышеизложенное, М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян сочли весьма важным изучить уровень гепарина плазмы крови у овец, обитающих в молибденовой, медно-молибденовой провинциях и эталонной зоне в сезонной динамике для установления его роли как фактора неспецифической резистентности в механизмах защитно-приспособительных реакций в геоэкстремальных условиях, а также учитывая и то, что в доступной литературе нам не удалось найти сведений по содержанию его в крови сельскохозяйственных животных. Авторами впервые у овец и коров изучено содержание гепарина в крови и установлена "норма" у взрослых овец, равная в среднем 5 секундам (с) по Сирмаи, а у коров — 6 секундам. Эти данные близки к уровню гепарина у человека, собак, крыс, в крови которых он колеблется в пределах 5-12 с по Сирмаи. Было нами установлено также, что в период беременности овец в первые месяцы содержание гепарина доходит до 9с и имеет защитное значение, а после окота динамика гепарина снижается в 2 раза, в конце лактации доходит до уровня "нормы".

Дальнейшие исследования были проведены в различных экологических зонах Армении. Данные по динамике гепарина приведены в таблице 7, из которой видно, что у здоровых овец эталонной зоны в различные времена года уровень его стабильный и колеблется в пределах 5,0-5,2 секунд, у коров 5,9- 6,2с.

В молибденовой БГХП содержание гепарина по сезонам в 2-4 раза превосходит уровень такового овец эталонной зоны и колеблется в пределах 8,5-17 с. У коров 12,4-22,5с. Эти показатели на 200-400% выше и связаны, на наш взгляд, с избыточным поступлением молибдена в организм и свидетельствуют о мобилизации защитных функций.

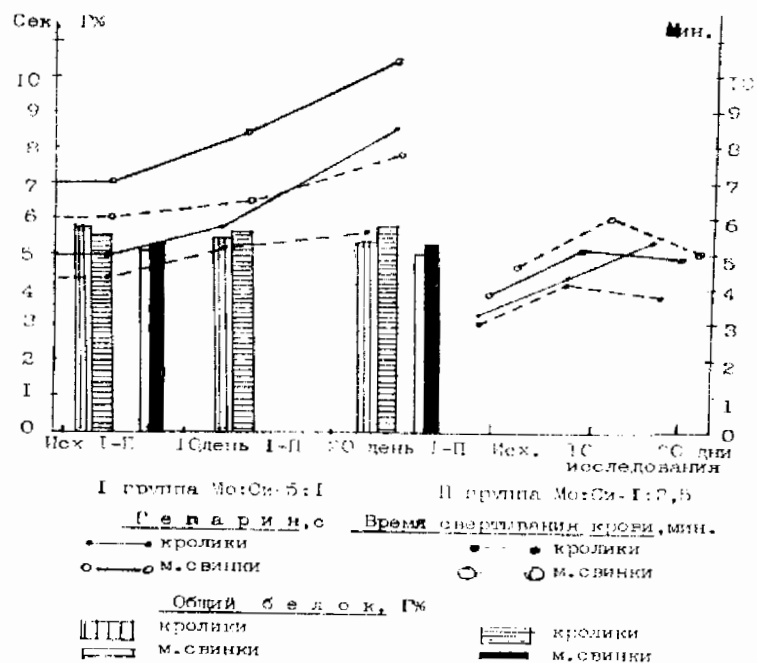


Рис.23. Динамика гепарина, времени свертывания крови и общего белка сыворотки крови у кроликов и морских свинок, получавших различные сочетания молибдена и меди. (по М.С.Григорян и соавт.)



Рис.24. Тучные клетки при молибденовой интоксикации. / Крысы, получавшие 100 и 500 мг/кг молибдена/ (По Н.В.Маркарян)

В Каджаранской медно-молибденовой провинции в организм животных поступает значительно больше меди, чем молибдена. В этих условиях избытки молибдена выводятся и все

явления связанные с молибденовым токсикозом нивелируются и в этом немалую роль играет уровень гепарина, выполняющий детоксицирующую функцию. Содержание гепарина в крови овец медно-молибденовой провинции ниже, чем у овец молибденовой провинции, но несколько выше, чем у овец эталонной зоны и колеблется в пределах 5,6-7,2 с. (таблица 7), у коров 6,0-7,16с.

В модельных опытах на кроликах и крысах, получавших молибден в количестве 500, 300 и 100 мг/кг, Н.В.Маркарян (1996) получила неоднотипные данные. Так, 500 мг/кг, после двухдневной подкормки у животных вызывал острый молибденовый токсикоз, при этом нарушались ряд функций организма, в том числе на 30-35% снижался уровень эндогенного гепарина в плазме крови. Это коррелировало с данными морфологического состава тучных клеток миокарда и печени крыс. Тучные клетки этих органов, по данным автора, находятся в состоянии разной степени созревания и в первой степени дегрануляции, поэтому недостаточно вырабатывают гепарина, необходимого для поддержания резистентности. Такое состояние автор сравнивает со стадией мобилизации при стресс-реакции (животные на 2-3 день погибли от интоксикации).

При даче 300 и 100 мг/кг молибдена в первые дни подкормки уровень гепарина снижался, а к 10-15 дню повышался, доходя до 9 с у кроликов и 10,8 с у крыс (при исходном 4,5 с и 6 с соответственно). Повысилось и содержание тучных клеток, в препаратах органов обнаружены гиперплазированные тучные клетки в третьей стадии дегрануляции (рис.24.). Как приведено выше, умеренные количества молибдена изменяют состояние тучных клеток, следствием которого является повышенный выброс гепарина в кровь как защитная реакция.

Сравнительно высокий уровень гепарина в крови овец молибденовой провинции и у модельных животных М.С.Григорян, Л.Г.Татевосян и Н.В.Маркарян (1994, 1996) склонны рассматривать как перестроечную, компенсаторную реакцию, направленную на адаптацию в ответ на молибденовую интоксикацию, возникшую при избыточном поступлении молибдена в организм. Повидимому, в этом случае проявляется еще одна грань функции гепарина – мобилизация защитных факторов, направленных на детоксикационные процессы, связанные с

токсическим действием больших количеств молибдена на организм. Вместе с тем полученные данные позволяют считать гепарин весьма чувствительным гуморальным фактором, по уровню которого можно иметь суждение о состоянии резистентности и состоянии адаптивного процесса в экстремальных условиях.

## ГЛИКОПРОТЕИДЫ И ЦЕРУЛОПЛАЗМИН

В числе критериев оценки естественной резистентности и специфической защиты организма важную роль играют гликопротеиды и церулоплазмин, входящий в группу гликопротеидов  $\alpha$ -глобулиновой фракции сыворотки крови.

Гликопротеиды (мукопротеиды) являются сложными белками, содержащие углеводные компоненты. В состав углеводного компонента большинства гликопротеидов входят галактоза, манноза, фруктоза, нейраминная кислота и ее ацилированные производные.

Гликопротеиды обнаружены во многих органах, тканях и жидкостях человека и животных. По данным литературы они обуславливают ряд особенностей организма, в том числе и серологическую специфичность, а так же играют существенную роль в проявлении неспецифической защитной функции организма человека и животных,

Как указывает Н.К.Кочетков и соавт. (1967), клетки тканей, находящиеся в контакте с внешней средой, покрыты слизистым веществом, являющимся защитным барьером. Его основным компонентом являются гликопротеиды, активно участвующие в мембранной проницаемости и, тем самым, обеспечивающие реакции иммунологической защиты. Повидимому, защитной функцией обладают гликопротеиды многих органов и тканей, подвергающиеся патогенному воздействию.

Показателем защитной функции является и церулоплазмин — медь-содержащий фермент, обладающий оксидазной активностью и участвующий в иммунологических реакциях.

Церулоплазмин содержит почти все запасы меди в организме и препятствует проникновению ее в ткани, поддерживая гомеостаз. Церулоплазмин стимулирует гемопоэз и тормозит

перекисное окисление липидов.

На содержание гликопротеидов и церулоплазмينا оказывают влияние различные внешние и внутренние факторы. По динамике этих показателей можно судить о состоянии адаптационного процесса.

В исследованиях Л.Г.Татевосян (1981, 1986), посвященных изучению состояния показателей естественной резистентности овец в различных условиях обитания, установлено, что у овец, содержащихся в биогеохимических провинциях, обогащенных молибденом и медью, уровень гликопротеидов в сыворотке крови во все сезоны года ниже, чем у овец эталонной зоны. Так, у овец молибденовой провинции в зимнее время он составляет 12,6, весной и летом 15,0 и 15,27 мг%, т.е. повышается, а осенью несколько снижается и составляет 14,9мг%.

Почти аналогичная сезонная динамика гликопротеидов наблюдается и у овец медно-молибденовой провинции. Эти показатели значительно ниже по сравнению с данными овец эталонной зоны соответственно по сезонам и равны 18,7, 18,92, 20,91 и 19,62мг%.

О низкой степени резистентности животных, обследованных нами, свидетельствует и динамика активности церулоплазмينا, представляющего особый интерес, для изучаемых регионов, как специфически информативный показатель.

Исследования показали, что в молибденовой БГХП, в среде которой молибдена в несколько раз больше, чем меди, в крови овец активность церулоплазмينا в течение года низкая — 2,01 — 2,37 мг% и это вполне объяснимо, ибо избытки молибдена способствуют выведению меди из организма по принципу антагонизма между этими микроэлементами.

У овец медно-молибденовой БГХП активность церулоплазмينا в 2 раза выше, чем у овец молибденовой провинции и незначительно выше, чем у овец эталонной зоны, сезонные колебания в пределах 4,28-5,25 мг%. М.А.Риш и соавт. (1968) получили близкие к нашим результаты по динамике церулоплазмينا при подкормке овец молибденом и медью в эксперименте.

Динамика показателей гликопротеидов и церулоплазмينا сыворотки крови овец подтверждается и в модельных опытах на лабораторных животных.

На основании полученных данных мы рекомендуем использовать определение активности церулоплазмينا как специфически чувствительного показателя для прогнозирования и диагностики молибденового токсикоза, а также для суждения о защитно-приспособительных свойствах организма животных в изучаемых регионах.

Учитывая безусловную роль гликопротеидов в защитных функциях организма, приведенные данные указывают на сравнительно низкую общую резистентность овец молибденовой и медно-молибденовой провинций.

### СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗА

Из ферментов, активно участвующих в защитных функциях организма, важное место занимает сукцинатдегидрогеназа (СДГ).

Активность СДГ отражает процессы энергообеспечения на клеточном уровне, ибо она связана со структурными элементами митохондриальных мембран. Установлено, что определение СДГ в лимфоцитах имеет диагностическое и прогностическое значение при ряде заболеваний. Вместе с тем показано, что активность СДГ подвергается адаптивным изменениям в различных условиях обитания животных и отражает иммунную перестройку организма (Р.П.Нарциссов, 1975; А.Х.Машинян, 1981 и др.).

Об этом свидетельствуют и данные Л.Г.Татевосян (1986, 1991), полученные при изучении активности СДГ в лимфоцитах крови овец молибденовой и медно-молибденовой БГХП по методу Р.П.Нарциссова. Показано, что активность СДГ лимфоцитов у овец молибденовой провинции значительно низкая и составляет 409-426 гранул фармазана, это на 15-23% ниже активности фермента у овец эталонной зоны (505-543 гранул) в разные сезоны года. Несмотря на низкую активность СДГ, в суммарном числе гранул (409-426), установлено характерное повышение активности фермента в группах лимфоцитов с низким содержанием гранул фармазана, т.е. в низкоактивных и среднеактивных лимфоцитах.

У овец медно-молибденовой провинции суммарное ко-

личество гранул фармазана в лимфоцитах сравнительно низкое, составляет 432-448 гранул и также как и у овец молибденовой провинции наибольшее количество гранул определено в группах лимфоцитов со средней и низкой активностью.

Этот процесс мы склонны объяснить проявлением ферментативной адаптации, путем мобилизации защитных свойств организма, факторов неспецифической резистентности, что следует рассматривать как один из важных механизмов адаптации животных к условиям избыточного содержания в среде молибдена и об экономном пути энергозатрат организма в геоэкстремальных условиях обитания.

Резюмируя полученные данные по активности СДГ, можно констатировать установленный нами факт низкой резистентности у овец молибденовой и медно-молибденовой БГХП по сравнению с овцами эталонной зоны по важнейшим показателям факторов естественной неспецифической защиты.

### ТРАНСАМИНАЗЫ

Об экономном пути энергозатрат организма в условиях изучаемых биогеохимических провинций свидетельствует также выявленные нами изменения активности ферментов переаминирования — аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) (Л.Г.Татевосян, М.С.Григорян, 1990).

Известно, что с процессами переаминирования связаны синтез и распад аминокислот и связь между белковым, углеводным и жировым обменами, поддерживая метаболический и энергетический гомеостаз в организме. АсАТ и АлАТ участвуют в синтезе альбуминов и глобулинов, мочевины и др. Вместе с тем переаминирование оказывает регулирующее влияние на энергетический обмен в тканях, который в свою очередь влияет на синтез белка.

По данным Л.Г.Татевосян (1990, 1994) энзиматическая активность ферментов переаминирования у овец молибденовой и медно-молибденовой БГХП сравнительно низкая по отношению к таковой у овец эталонной зоны, а в сезонной динамике, наибольшая активность установлена в летнее время (табл.8). При этом сезонные колебания между отношением



АсАТ:АлАТ незначительны и свидетельствуют о согласованном течении процессов переаминирования у овец этих провинций.

Таблица 8

Сезонная динамика активности сывороточных аминотрансфераз у овец (М±м) (по Л.Г.Татевосян)

Показатели крови	Районы исследования	Сезоны года			
		зима	весна	лето	осень
Активность аспартатами-нотрансферазы и аланин-аминотрансферазы (мкм-моль пировиноград. кислоты)	Молибденовая БГХП АсАТ:АлАТ	2,34±0,06	2,42±0,04	3,16±0,05	1,81±0,23
		0,7±0,03	1,37±0,04	1,48±0,04	1,35±0,03
		3,34	1,76	2,13	1,34
	Медно-молибденовая БГХП АсАТ:АлАТ	1,62±0,14	2,24±0,09	2,27±0,03	1,95±0,05
		0,85±0,12	1,17±0,09	1,01±0,07	0,97±0,05
		1,9	1,91	2,15	2,01
Эталонная зона АсАТ:АлАТ	2,88±0,01	3,28±0,06	3,5±0,04	2,68±0,06	
	1,13±0,1	1,07±0,09	1,87±0,41	1,78±0,28	
	2,55	3,06	1,87	1,5	

На основании полученных данных можно заключить, что при избыточном поступлении в организм животных молибдена и меди происходит нарушение интенсивности белкового синтеза, о чем свидетельствуют наши данные не только по показателям ферментов переаминирования, но и по содержанию в сыворотке крови общего белка и его фракций, гепарина, активности СДГ, щелочной фосфатазы, каталазы и других ферментных систем, изученных нами. В этих условиях снижена способность организма использовать продуцируемую энергию, вследствие чего происходит переход организма на более экономный путь энергозатрат, что следует рассматривать как один из важных элементов адаптации организма в геоэкстремальных условиях.

### АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОСТУПЛЕНИИ МОЛИБДЕНА В ОРГАНИЗМ

В развитии исследований по изучению резистентности организма мы сочли важным выяснить состояние аллергической реактивности при поступлении в организм различных количеств молибдена.

Аллергическую реактивность изучали на примере анафилактического шока у морских свинок по общепринятой методике. Морские свинки в течение 30 дней получали ежедневно I-гр -20, II-гр. -50, и III-гр.-100 мг/кг раствора молибдена при помощи желудочного зонда, IV-гр. – контрольная.

По данным Л.Г.Татевосян (1991) у контрольной группы морских свинок после внутрисердечного введения разрешающей дозы лошадиной сыворотки на 14-ый день симптомокомплекс анафилактического шока появился через 1-2 минуты. Через 4-5 минут животные падали на бок и погибали. При вскрытии были обнаружены ателектатические и эмфизематозные участки в легких, застойные явления в печени и других внутренних органах.

У морских свинок, получавших 20 мг/кг молибдена, в первой серии опытов после внутрисердечного введения анафилактиктогена первые признаки беспокойства и возбуждения начались через 3-5 минут. Затем комплекс нарушений усугубился одышкой, фырканием, судорогами и гибелью на 10-20 минуте.

Симптомокомплекс анафилактического шока у свинок, получавших 50 и 100 мг/кг молибдена, начинался значительно позже, через 10-15 минут и длился до 30 минут, после чего животные погибали.

При внутрибрюшном введении анафилактогена симптомы анафилактического шока проявлялись на 20-25 минуте, аллергическая реакция сравнительно ослаблена по сравнению с контрольной группой животных. В первые сутки все выжили, на вторые-четвертые-некоторые пали.

Во второй серии опытов при введении антигена внутрисердечно на 21-ый день после сенсibilизации разница в проявлении анафилаксии у контрольной и подопытной групп выражена сильнее. У контрольных свинок первые признаки возбуждения, почесывания и судороги наступают через 3-5 минут после инъекции и длятся до 25-30 минут, после чего животные становятся вялыми, преобладают тормозные процессы, но все они выживают. У подопытных животных в зависимости от получаемого количества молибдена – 20,50 и 100 мг/кг после инъекции анафилактогена первые признаки анафилаксии появляются значительно позже, через 10-15 минут реакция сравнительно слабая, особенно у группы свинок, получавших

большие количества молибдена — 50 и 100 мг/кг. После небольшого беспокойства и учащения дыхания животные впадают в состояние длительного угнетения и только через 1-1,5 часа вновь оживают.

При внутрибрюшинном введении антигена признаки шока наблюдались слабее и длились дольше, как у контрольных, так и у подопытных животных. Все животные выжили.

В третьей серии опытов разрешающую дозу анафилактогена вводили через 3 месяца после сенсibilизирующей, внутрисердечно. Картина анафилактогенного шока у контрольных животных проявлялась слабее, чем в первой и во второй сериях опытов.

У подопытных свинок, получавших молибден в количестве 20 и 50 мкг/кг, картина шока протекает как у контрольных, а у свинок, получавших большие количества молибдена порядка 100 мг/кг, отмечалось вначале небольшое беспокойство, затем угнетение. Все животные выжили.

Резюмируя результаты проведенных исследований можно заключить, что под влиянием сравнительно малых количеств молибдена, порядка 20 мг/кг, анафилактогенный шок проявляется со всеми признаками, но с некоторым запаздыванием по сравнению с контрольной группой животных.

Под влиянием больших количеств молибдена, порядка 50 и 100 мг/кг, чувствительность организма к перитонеальному введению анафилактогена значительно снижается. Это находит свое выражение в удлинении времени проявления всего симптомокомплекса анафилактогенного шока у морских свинок, в преобладании явлений угнетения у этих животных в третьей серии опытов, когда сроки инъецирования разрешающей дозы анафилактогена после сенсibilизации значительно отодвинулись. Следует также отметить, что при даче животным избыточных количеств молибдена и введении анафилактогена, отмечались функциональные расстройства со стороны нервной, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем и крови. Причем эти нарушения у контрольной группы животных после перенесения анафилактогенного шока восстанавливались значительно быстрее, чем у животных, получавших молибден, у которых, как правило, явления возбуждения сменялись угнетением. Все это мы связываем с низ-

кой резистентностью и реактивностью животных, получавших избыточные количества молибдена, приводящие к снижению чувствительности организма к чужеродному белку.

Данные полученные нами по картине анафилаксии, по степени развития аллергической реакции на фоне молибденовой интоксикации, вполне согласуются с результатами наших предыдущих исследований, показавших снижение факторов естественной резистентности при избыточном поступлении в организм молибдена (М.С. Григорян, Л.Г. Татевосян, 1978; М.С. Григорян и др., 1980).

Таким образом, избыточное поступление молибдена в организм животных оказывает существенное влияние как на естественную резистентность, так и на аллергическую реактивность.

## ГЛАВА VI

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ

В последние десятилетия современная медико-биологическая наука обогатилась новыми лабораторными и клиническими методами исследования, в том числе, методы радиоиммунологического анализа, компьютерной томографии, изотопной нефелометрии и др. Однако для широкого использования их требуется дорогостоящее оборудование, которое в настоящее время доступно небольшому числу специализированных исследовательских институтов и клиник.

Наряду с этим имеются так называемые базисные методы, давно оправдавшие себя в клинике и исследовательской работе и обладающие широким спектром приложения. К числу их относится клинический анализ крови, который благодаря большой информативности, позволяет при его использовании в клинике поставить диагноз болезни, назначить лечение, иметь возможность объективной информации в продолжении всей болезни пациента.

К сожалению престиж базисных методов за последнее время неоправданно упал.

Наш многолетний опыт исследовательской работы позволяет заключить, что использование методов анализа крови дает достаточно оснований для суждения о свойствах и характере действия различных факторов на организм.

В свете приведенного, изучая влияние молибдена на животный организм, мы считали важным изучить его влияние на систему крови.

Следует отметить, что к настоящему времени накоплен значительный материал по установлению влияния микроэлементов на состояние органов и систем животного организма. Более того, выяснены и некоторые механизмы благотворного и повреждающего действия отдельных микроэлементов на животный организм. Однако, все еще нет или скудны сведения, касающиеся действия различных микроэлементов на элементы и свойства системы крови. Это положение нередко ограничивает возможность использования ряда микроэлементов в меди-

цине, сельском хозяйстве и др. Не имея данных о последствиях их действия, и прежде всего на картину крови, невозможно широкое использование микроэлементов. Это относится и к микроэлементу молибдену.

В доступной литературе удалось найти некоторые сведения, касающиеся влияния микроэлементов на картину крови. Так, Г.Ф.Погоняйло (1953) установил повышение под влиянием кобальта и меди числа эритроцитов и содержания гемоглобина у свиней. Г.М.Каприелов (1953), изучая влияние различных концентраций молибдена на фагоцитарную активность лейкоцитов лягушек показал, что небольшие его концентрации повышают, а высокие понижают активность лейкоцитов. Аналогичные данные были получены В.Н.Неклюдовым (1963), Е.Ф.Дымко (1963), установивших стимулирующее действие меди, кобальта и марганца на фагоактивность лейкоцитов, число эритроцитов и содержание гемоглобина в них. А.Абраров (1963) показал, что при алиментарной анемии медь и кобальт нормализуют картину крови. Исследованиями А.К.Какуриной (1963) установлено, что под влиянием кобальта усиливается фагоактивность лейкоцитов. О.М.Мурадян (1969) показала благотворное действие кобальта на систему крови.

Я.М.Берзинь (1950) установил положительное влияние меди на кроветворение. Ю.М.Бала, Л.В.Лившиц (1965) считают, что сдвиги в составе крови под влиянием микроэлементов среды, являются проявлением компенсации на развивающуюся гипоксию. Ф.Я.Бернштейн установил положительную роль марганца в процессах кроветворения. Ф.О.Суджан (1965) показала увеличение количества эритроцитов и гемоглобина в крови овец при кормлении их щламированными кормами, содержащими ряд микроэлементов.

М.С.Григорян и Г.Г.Геворкян (1965) предприняли исследования по изучению влияния молибдена на картину крови в эксперименте на кроликах и овцах под влиянием сравнительно малых количеств молибдена порядка 50 -100мг/кг и больших — 350-1000 мг/кг и выше для получения экспериментальной формы молибденоза. Наблюдения были проведены также на овцах и коровах, содержащихся в хозяйствах Анкаванской молибденовой БГХП.

Ниже приводим результаты этих исследований.

**ЭРИТРОЦИТЫ.** Известно, что эритроциты по численности самая большая часть морфологического состава крови. Основная функция эритроцитов – обеспечение газообмена. Одновременно они участвуют в важнейших процессах регуляции кислотно-щелочного равновесия, важного условия постоянства внутренней среды. Велика роль эритроцитов в ферментивных процессах, ибо они являются носителями 40 ферментов. Важно их участие в транспортировке аминокислот в ткани, а также в иммунобиологических процессах, осуществляемых наличием окситропных ферментов.

Как видно из приведенного неполного перечня, роль эритроцитов в животном организме велика. Изменения в их количестве, структуре и свойствах влекут за собой ряд нарушений в жизнедеятельности организма.

Результаты наших исследований показали, что молибден в количестве от 100 до 1000 мг на голову у овец вызывает заметное увеличение числа эритроцитов. При исходном количестве 6,3-10,5 млн/мм<sup>3</sup>, количество эритроцитов достигает 8,3-10,5 млн/мм<sup>3</sup>, что свидетельствует о стимулирующем влиянии молибдена на процесс кроветворения. Значительно большие количества порядка 1000 и выше в эксперименте на овцах оказывают отрицательное действие на эритропоэз, выражающееся в уменьшении числа эритроцитов, до 4,0-4,9 млн/мм<sup>3</sup>. Подтверждением того, что большие количества молибдена оказывают отрицательное действие на эритропоэз, служат данные, полученные на овцах, содержащихся в совхозе Анкавана (БГХП обогащенная молибденом), в организм которых с кормом поступает сравнительно большое количество молибдена, чем соответственно в организм овец контрольной зоны. А именно, у овец Анкаванского совхоза в среднем количество эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови составляет – 7,6 млн/мм<sup>3</sup>, у контрольных – 10,4 млн/мм<sup>3</sup>. Примерно такое же соотношение нами получено и при исследовании крови коров указанных местностей.

**ГЕМОГЛОБИН.** Содержание гемоглобина у интактных овец (контроль) составляло 55,2%. Под влиянием малых количеств, содержание его возрастает и составляет 62,4%, большие количества ведут к снижению содержания гемоглобина до 47,3%. Важно отметить, что содержание гемоглобина у овец и

коров Анкавана сравнительно низкое – 55,6% - 61%, а у контрольных (содержащихся в хозяйствах с обычным содержанием молибдена в среде) соответственно 68,4% - 76,9%.

Динамика количества гемоглобина согласуется с таковой полученной в отношении эритроцитов – повышение их числа под влиянием малых количеств молибдена и уменьшение под влиянием больших его количеств.

**ГЕМАТОКРИТНОЕ ЧИСЛО** в динамике показало ту же закономерность как и в отношении количества эритроцитов и гемоглобина. Так, до дачи молибдена в среднем гематокритное число у овец составляло 27,7:72,3, под влиянием малого количества – 33,3:66,7. Под влиянием большого количества молибдена происходит заметное уменьшение его – 23,7:76,3. Аналогичная картина установлена у овец и коров совхоза Анкаван.

Приведенные данные позволяют заключить, что величина гематокритного числа прямо пропорциональна числу форменных элементов крови и, прежде всего, числу эритроцитов. Следовательно гематокритное число претерпевает аналогичные сдвиги под влиянием различных количеств молибдена, что и эритроциты. Это положение согласуется также с установившимся взглядом в гематологии, что гематокритное число в основном зависит от количества форменных элементов крови, и, следовательно, уменьшение величины гематокритного числа происходит, главным образом, вследствие уменьшения числа эритроцитов.

Анализируя полученные данные в отношении генеза изменений числа эритроцитов под влиянием большого количества молибдена, можно допустить, что молибден оказывает раздражающее действие на рецепторы костного мозга. Установлено, что малые его количества, согласно общебиологическому закону Арндт – Шульца, вследствие умеренного раздражения активируют деятельность костного мозга, в результате чего количество эритроцитов в периферической крови повышается, а большие – угнетают, число их при этом сокращается.

В этой связи можно сослаться на работы Фарбера (1938, 1948), который в своих исследованиях подтвердил высокую чувствительность рецепторов костного мозга к различным веществам химической природы. Не лишено оснований допущение и о том, что большие количества молибдена вызывают

рефлекторное угнетение кроветворной функции костного мозга через рецепторное поле желудка. Это находит подтверждение в работах В.Н.Черниговского (1946), который в своих систематических исследованиях по физиологии рецепторов ряда органов, установил их способность воспринимать и реагировать на химические раздражения, и то, что костномозговые полости имеют нервные окончания, которые очень чувствительны к различного рода раздражителям.

В этой связи представляет интерес и работа В.П.Коржуева (1964), установившего прямую связь между величиной скелета и количеством крови у животных, тем самым, подтвердив предположение ученых о том, что процесс кроветворения происходит не только в известной нам гемопозитической системе, но и при активном участии всего скелета животного. Это дает нам возможность сделать допущение о том, что сокращение числа эритроцитов у животных в изучаемых нами условиях может быть следствием развивающегося остеопороза, при котором, по видимому, нарушается и гемопозитическая функция костной ткани. Не исключено, что развитие анемии под влиянием больших количеств молибдена происходит в результате обеднения организма медью (имея в виду участие меди в кроветворении), вследствие вытеснения ее молибденом.

В раскрытии механизма изменений в красной крови, и, прежде всего, уменьшении числа эритроцитов, немаловажную роль играет то, что большие количества молибдена являются стрессогенным фактором и в этой связи молибденоз рассматривается как явление стресса (М.С.Григорян, О.М.Мурадян, 1984). Известно, что при действии экстремальных факторов, в том числе химических, нередко наблюдается усиление эритродиереза и эритролизиса. Это находит подтверждение в работах Л.И.Ершовой (1996), которая в своих многочисленных исследованиях на животных наблюдала усиление эритродиереза и эритролизиса (гемолиз) под действием стрессоров различной природы. Это явление автор связывает с гуморальными гемолитическими факторами (ГКФ), активация которых при стрессе происходит, по видимому, в результате последовательного возникновения взаимообуславливающих патологических процессов, в том числе нарушения микроциркуляции при молибденозе (Н.В.Маркарян, М.С.Григорян, 1996), возрастанием пе-

рекисного окисления липидов при стрессе (А.Р.Мкртчян, М.С.Григорян, 1997) и др. метаболических процессов.

**ОСМОТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ** является одним из прямых показателей состояния эритропоэза, эритродиереза и их соотношения. Осмотическая резистентность эритроцитов изучалась под влиянием различных концентраций хлористого натрия (Г.Г.Геворкян, 1965).

Результаты изучения показали, что осмотическая резистентность эритроцитов в изучаемых условиях существенных изменений не претерпевает. Так, у больных овец по средним данным она составляет 0,76 – 0,50, а у контрольных 0,79 – 0,45. Эти данные подтверждают сказанное выше.

Определение резистентности эритроцитов эритрографическим методом позволило установить, что при экспериментальном молибденозе кислотоустойчивость эритроцитов падает. Так, у контрольных животных разрушение 43% эритроцитов наступает на 90 секунде, у больных экспериментальной формой молибденоза под влиянием большого количества молибдена значительно падает, полный гемолиз у подопытных животных совершается в основном на 30-60 секунд быстрее, чем у контрольных животных.

**СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ(СОЭ)**. Как известно, к числу непрременных показателей при клиническом анализе относится также определение скорости оседания эритроцитов. Для полноты суждения о характере влияния молибдена на систему крови этот показатель наряду с другими может оказаться полезным и в раскрытии патогенеза молибденового токсикоза.

Под влиянием большого количества молибдена, по данным Г.Г. Геворкяна, оседание эритроцитов ускоряется. Так, СОЭ у интактных – контрольных овец в среднем составляла 1мм за 1 час, у больных молибденозом – 3 мм/час, это значительное ускорение, являющееся по видимому следствием анемии, как нормохромной, так и гипохромной. Есть указание на то, что на ускорение СОЭ наряду с количеством эритроцитов и их электрическим зарядом, определенное влияние оказывает и степень вязкости крови, сопровождающаяся накоплением грубодисперсных белков, ускоряющих этот процесс. Не имея прямых данных относительно количества грубодисперсных бел-

ков при молибденозе, мы, тем не менее, можем свидетельствовать на основании наших исследований, что при экспериментальных и спонтанных формах молибденоза происходят существенные сдвиги в обмене белков и белковой формуле (М.С.Григорян, А.С.Брутян, 1966; М.С.Григорян, Л.Г.Татевосян, 1972; Л.Г.Татевосян 1981, 1986, 1990 и др.)

**СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ.** Свертываемость крови одна из защитных свойств организма, предотвращающих кровотечение от возможных травматических и др. причин. В основе лежит сложный ферментативный процесс перехода растворимого фибриногена в фибрин, образование кровяного сгустка, закрывающего поврежденную часть сосуда. Время свертывания у различных организмов сильно варьирует. Определение времени свертывания имеет большое значение в клинической практике, в исследовательской работе и др. По времени свертывания можно получить информацию о состоянии факторов, принимающих непосредственное участие в процессе свертывания, а именно, о количестве тромбоцитов, мукополисахаридов и др., а через них о функциональном состоянии печени, обмена веществ, кроветворении и др.

Определение времени свертывания крови проводилось в аналогичных условиях и на тех же животных. Результаты полученные Г.Г.Геворкяном показали, что под влиянием малого количества молибдена происходит ускорение процесса свертывания крови. Так, исходные показатели времени свертывания крови у овец, по средним данным составляют 4 минуты, а под влиянием молибдена менее 3 минут. Некоторое ускорение свертывания крови мы склонны объяснить увеличением количества тромбоцитов, установленное нами в этих условиях, повышением уровня показателей функционального состояния печени, увеличением количества ионов кальция. Под влиянием больших количеств молибдена, как уже указывалось, развивается молибденоз- время свертывания крови удлиняется и составляет 5,5 минут. Эти данные полученные в эксперименте находят полное подтверждение и в наших натуральных наблюдениях. Так, у овец Анкаванского совхоза время свертывания крови было — 5,7 мин., у коров 8 мин., а у контрольных соответственно 4,3 и 5 минут. Удлинение времени свертывания крови мы рассматриваем как следствие токсического влияния

молибдена на элементы свертывающей системы крови и как следствие нарушения синтетических процессов в печени, а также наблюдающуюся гипопроотеинемию в условиях молибденоза.

**ЛЕЙКОЦИТЫ.** Со времен И.И.Мечникова, открывшего явление фагоцитоза, проведены многочисленные исследования, посвященные изучению динамики лейкоцитов и лейкограммы под влиянием различных факторов на организм. Благодаря информативности данных, полученных при изучении количества лейкоцитов и лейкограммы можно иметь суждение о состоянии организма, и прежде всего, о его иммунном статусе.

Лейкоциты не только осуществляют фагоцитоз с последующим обезвреживанием возбудителей различных болезней, но и продуцируют антитела, утилизируют погибшие и разрушенные клетки. В настоящем известно, что лейкоциты вступают в борьбу не только с телами генетически чуждыми данному организму, но и с собственными, дефективно перерожденными телами.

Лейкоциты принимают участие и в процессах обмена веществ. А.М.Генкин (1939) установил прямую связь между содержанием гликогена и количеством лейкоцитов. П.Ф.Солдатенков результатами своих исследований подтвердил это положение и пришел к выводу о том, что количество гликогена в организме в основном зависит от количества лейкоцитов. Примеров, подтверждающих многогранность функций лейкоцитов, предостаточно, однако приходится вновь констатировать, что в доступной нам литературе удалось найти весьма скудные данные о влиянии молибдена на содержание лейкоцитов в крови. Г.М.Каприелов (1957), изучая влияние различных количеств молибдена на фагоактивность лейкоцитов установил, что большие концентрации молибдена значительно подавляют активность лейкоцитов, тогда как малые — заметно повышают ее. Этот вывод Г.М.Каприелова согласуется с данными наших многочисленных исследований, показавших благоприятное влияние малых количеств молибдена на различные показатели жизнедеятельности организма.

Результаты наших исследований по изучению влияния молибдена на динамику лейкоцитов и лейкограммы показали, что под влиянием малого количества молибдена отмечается

умеренное увеличение числа лейкоцитов. Так, до дачи молибдена количество лейкоцитов у овец в среднем составляло 8,3 тыс./мкл, под влиянием молибдена их число достигло 12 тыс./мкл. Такая же картина увеличения числа лейкоцитов нами получена и у овец больных экспериментальной формой молибденоза, т.е. под влиянием большого количества молибдена, с той лишь разницей, что под влиянием малого количества молибдена отмечается умеренный лейкоцитоз, а при экспериментальном — лейкоцитоз достигает в среднем 15,6 тыс./мкл, при максимальном 18,7 тыс./мкл.

Результаты изучения динамики лейкоцитов у животных Анкаванского совхоза, больных спонтанной формой молибденоза, нами установлена аналогичная закономерность, что и у животных больных экспериментальной формой молибденоза. Это позволяет резюмировать, что под влиянием избыточного поступления молибдена в животный организм наблюдается лейкоцитоз, что красноречиво подтверждается следующими данными: у больных овец спонтанным молибденозом количество лейкоцитов составляет 14,8 тыс./мкл, у коров — 9,6 тыс./мкл, у овец контрольной зоны 9,7 тыс./мкл, у коров — 7, тыс./мкл.

Генез увеличения числа лейкоцитов под влиянием малого количества молибдена, можно, в известной мере, связать с адреналинемией при молибденозе, ведущей к сокращению капсулы органов лимфатической системы ( в которых депонируются лейкоциты) и выбросом в периферическую кровь лейкоцитов и, прежде всего, лимфоцитов. Вместе с тем увеличение числа лейкоцитов возможно происходит и рефлекторно, вследствие раздражения рецепторов органов пищеварения, как это было установлено В.Н.Черниговским, А.Я.Ярошевским, Р.М.Степанян (1953), показавших, что механические и химические раздражения рецепторов желудка приводят к рефлекторному повышению количества лейкоцитов. Не исключено, что в основе химического или иного раздражения лежит тот же механизм, ответственный за адреналинемию. Увеличение количества лейкоцитов при молибденозе, на наш взгляд, безусловно является следствием и воспалительного процесса в органах пищеварения, неизменно возникающего при этой болезни и являющегося одним из кардинальных признаков

молибденовой патологии.

Изучение состояния лейкограммы под влиянием молибдена проводилось параллельно на тех же животных. Полученные результаты показали, что под влиянием малых количеств молибдена в лейкограмме существенных изменений не отмечено. Экспериментальный и спонтанный молибденоз сопровождается увеличением почти всех форм лейкоцитов. Имеет место абсолютный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом ядра, с преимущественным увеличением числа лимфоцитов. Известно, что такие изменения в лейкограмме, как правило, сопровождают воспалительный процесс любой этиологии.

**ТРОМБОЦИТЫ.** Важным показателем морфологической картины крови являются тромбоциты. Это плазматические части гигантских клеток костного мозга — мегакариоцитов. Электрономикроскопически установлено, что тромбоциты имеют звездчатую форму с нитевидными отростками. Тромбоциты выполняют целый ряд важнейших функций, одной из которых является их участие во всех фазах процесса свертывания крови, а также участие в реализации иммуннобиологических реакций, транспорта антител и др.

А.А.Маркосяном (1960) установлено, что в состав тромбоцитов входят железо и медь. Это дало основание автору допустить, что тромбоциты, наряду с другими важнейшими свойствами, участвуют в переносе кислорода и в активации дыхательных ферментов. Им же было доказано, что при гипоксии повышается общее число тромбоцитов, повидимому, как компенсаторное явление, что подтверждает установленный факт участия тромбоцитов в процессах газообмена, как переносчика кислорода.

Результаты наших исследований по изучению влияния молибдена на динамику тромбоцитов показали, что количество тромбоцитов как под влиянием малого количества, так и при поступлении в организм большого количества молибдена неизменно повышается. Так, под влиянием малого количества молибдена у овец число тромбоцитов достигло до 482 тыс/мм<sup>3</sup>, при исходном 315 тыс/мм<sup>3</sup>, при даче большого количества — соответственно 514,4 тыс/мм<sup>3</sup>. Эти данные нашли полное подтверждение и при определении числа тромбоцитов у коров совхоза Анкавана, в организм которых поступает избыточное

количество молибдена. Так, у них в среднем 501 тыс/мм<sup>3</sup> тромбоцитов, а у коров контрольной зоны - 295,9 тыс/мм<sup>3</sup>. В этом случае разница в содержании тромбоцитов более выражена.

Приведенные данные показывают, что тромбоциты, в отличие от реакции эритроцитов и лейкоцитов, под влиянием и малого, и большого количества молибдена увеличиваются, тогда как и эритроциты и лейкоциты увеличиваются в числе лишь под влиянием малого количества, а под влиянием большого количества молибдена число их сокращается. К сожалению в доступной нам литературе мы не нашли каких-либо сведений, касающихся этого вопроса. На сегодняшний день можно лишь допустить в качестве рабочей гипотезы, что под влиянием молибдена происходит возбуждение клеток костного мозга, в частности, мегакариоцитов, которые имеют непосредственное отношение к тромбоцитопозезу.

Как было показано в предыдущем изложении, молибден оказывает существенное влияние на картину периферической крови.

В результате этих исследований и для полноты суждения о характере и последствиях действия молибдена на систему крови нами было изучено (М.С.Григорян, О.М.Мурадян, 1984) влияние молибдена на некоторые кроветворные органы. Наблюдения были проведены на крысах линии Вистар, которым задавался перорально раствор молибденовокислого натрия из расчета 50, 350, 500 мг/кг. Результаты наших исследований показали, что в начальный период молибденовой интоксикации, или в стадии мобилизации по Селье, происходит опустошение лимфоидных органов. Так, количество лимфоцитов в селезенке при исходном 1082 млн. снижается и составляет 509млн., 453млн. и 225млн. при даче соответственно 50,350 и 500 мг/кг молибдена. В тимусе от исходного значения 630 млн. количество лимфоцитов снижается до 509 млн., 272 млн. и 240 млн. соответственно при даче 50, 350 и 500 мг/кг молибдена.

В костном мозгу, за период наших наблюдений, количество миелокариоцитов значительно увеличивается, достигая 114 млн. (молибден 50 мг/кг), 141 млн. (молибден 350 мг/кг) при исходном значении 96 млн. У животных, получавших 500 мг/кг молибдена, увеличение числа миелокариоцитов незначи-

тельно и животные погибают в первые 3-5 дней развития интоксикации.

В стадии резистентности у животных, получавших 50 мг/кг молибдена, клеточный состав лимфоидных органов восстанавливается, хотя и не у всех подопытных животных полностью. При этом в костном мозге происходит некоторая гиперплазия, сопровождающаяся увеличением клеточного состава миелоидной ткани.

В стадии истощения происходит вторичная инволюция лимфоидных органов, а в костном мозге развивается гипоплазия миелоидной ткани.

В хронических опытах у животных, получавших 50 мг/кг молибдена, происходит восстановление клеточного состава органов кроветворения, которое можно рассматривать как адаптивный процесс.

Таким образом, молибден вызывает закономерно протекающие изменения в системе крови, характеризующиеся прогрессирующим опустошением лимфоидных органов — селезенки и тимуса, уменьшением зрелых клеток гранулоцитарного ряда и увеличением количества лимфоцитов в костном мозге. Вслед за этим кратковременно активируется кроветворение, сопровождающееся увеличением количества бластных форм клеток миелоидного и эритроидного ростков костного мозга.

Аналогичная закономерность изменений в системе крови впервые установлена П.Д.Горизонтовым (1976) при действии на организм стрессогенных факторов.

Изменения, происходящие в системе крови при молибденовой интоксикации, позволяют отнести молибденоз к стресс-реакции.

В подтверждение полученных данных представляет интерес результаты А.Т.Тер-Аветисян и др. (1983). Авторами получены четкие сдвиги в клеточном составе костного мозга и периферической крови животных на модели хронической молибденовой интоксикации при помощи ингаляции пылью металлического молибдена. В этих экспериментах ими установлено нарушение в органах иммуногенеза-в тимусе и лимфоузлах, в которых определяется появление молодых форм пролимфобластов, лимфобластов и др. клеток.



### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ

Вплоть до XX века основное внимание ученых уделялось изучению функции сердца и крупных сосудов. Само же “связывающее”, “недостающее” звено между артериями и венами — капиллярная система — долгие годы оставалась неизученной из-за отсутствия адекватных методов ее исследований.

В 1927 году А.Крог предугадал прямую связь между капиллярами и обменом веществ, а также тесное взаимодействие между тканями и кровью, которое опосредуется через капиллярное кровообращение. Благодаря исследованиям Крога, Clark (1938), Chambers (1944), Б.Н.Клосовского (1951), В.В.Куприянова (1965) и др. стал широко применяться термин “капиллярное русло”, “микроциркуляторное русло”.

“Микроциркуляция, - по выражению А.М.Чернуха, является фундаментальным процессом, посредством которого клетки тканей получают питание и освобождаются от метаболитов, катаболитов в результате изменяющегося потока крови, соответствующего потребностям тканей”.

Микроциркуляция охватывает множество взаимосвязанных процессов, среди которых наиболее важные — это закономерности циркуляции крови и лимфы, состояние клеток крови (деформация, агрегация, адгезия и др.), свертывания крови, транскапиллярного обмена и особенности микрососудов в физиологических условиях и при различных видах патологии (А.М.Чернух, 1968).

В настоящее время общепринято, что в систему микроциркуляторного русла входят шесть компонентов: артериола, прекапилляр, капилляр, посткапилляр, венула и артериальные анастомозы. Таким образом, микроциркуляторное русло (МЦР) является важным звеном кровообращения, где реализуется ее транспортная функция и обеспечивается транскапиллярный обмен, необходимый для жизнедеятельности организма.

Изучая морфофункциональное состояние МЦР можно получить полную информацию о механизмах внутриорганного кровообращения. Нарушение микроциркуляции является од-

ним из патогенетических механизмов возникновения ряда патологических процессов.

О влиянии молибдена на процессы микроциркуляции, на реактивность и чувствительность микрососудов в литературе нет данных. Вместе с тем выяснение роли молибдена в процессах внутриорганного кровотока и транскапиллярного обмена, изучение состояния сосудисто-капиллярной сети на примере диаметра ее просвета и других показателей, позволят объяснить механизмы нарушений, происходящих при молибденовом токсикозе.

Исследования по изучению влияния молибдена на состояние микроциркуляторного русла проведены Н.В.Маркарян (1986-1996). Гистоангиологические исследования микроциркуляции были изучены на крысах и кроликах, получавших водные растворы молибденовокислого натрия в количестве 500 и 100 мг/кг, и на кроликах и морских свинках, получавших сочетания молибдена и меди в соотношениях, соответствующих таковым в укусах трав молибденовой (Анкаван — Мо:Си=5:1) и медномолибденовой (Каджаран — Мо:Си=1;2,5) БГХП Армении.

У этих животных изучались морфофункциональное состояние капилляров головного мозга, твердой мозговой оболочки, миокарда и скелетной мышечной ткани, а также физиологические параметры гемодинамики на примере вязкости и времени свертывания крови, показателя гематокрита, состояния тучных клеток, уровня гепарина, общего белка, гистологические исследования органов и тканей и патолого-анатомическая картина при избыточном поступлении молибдена в животный организм.

Морфофункциональное состояние микроциркулярного русла перечисленных органов и тканей в норме и при молибденовом токсикозе изучали новым безынъекционным гистохимическим кальций-аденозинтрифосфатным (Ca-АТФ) методом А.М.Чилингаряна (1986) и его видоизменении Н.В.Маркарян (1996), Margaryan (1998).

По ходу исследований автор наблюдала и описала клиническую картину молибденового токсикоза у подопытных лабораторных животных. В первые дни подкормки и в течение 12-15 дней у кроликов и крыс признаки молибденового токсикоза.

коза развивались быстро и протекали в острой форме по типу стресс-реакции, как на действие любого чрезвычайного раздражителя-стрессора.

Кролики и крысы, получавшие 500 мг/кг молибдена, погибали на 2-4 дни в условиях острой молибденовой интоксикации. Это состояние соответствует стадии мобилизации (тревоги) при стресс-реакции, быстро завершающееся истощением. В первые дни наблюдались изменения со стороны нервной системы, проявляющиеся возбуждением, агрессивностью, беспокойством, в последующем сменяющиеся вялостью, безразличием и отказом от корма и воды.

У кроликов и крыс, получавших 100 мг/кг молибдена, изменения со стороны нервной системы протекали в той же динамике, но в менее острой форме, однако наблюдались изменения со стороны волосяного покрова: шерсть местами выпала клочьями, местами была потускневшей, пожелтевшей и огрубевшей, что свидетельствует о трофических изменениях. У кроликов и крыс, получавших 500 мг/кг молибдена испражнения кашицеобразные, с примесью слизи и прожилками крови, моча мутная и красноватая, животные погибали на 3-4 дни молибденовой подкормки, а у группы, получавшей 100мг/кг, испражнения кашицеобразные, неоформленные, без примеси слизи и крови. В стадию резистентности на 10-15 дни подкормки животные адаптируются, аппетит и поведение нормализуется, однако потеря в весе 15-22%. Аналогичную клиническую картину при молибденозе у этих животных наблюдали В.С.Спиридонова (1966), Л.Г.Татевосян (1971) и др.

Результаты исследований состояния сосудисто-капиллярной сети в тканях головного мозга, твердой мозговой оболочки, миокарда и скелетной мышцы у здоровых крыс и кроликов показали, что в норме диаметр капиллярных сосудов является сравнительно постоянной величиной. (Табл.9). У контрольной группы крыс и кроликов на срезах больших полушарий мозга равномерно и контрастно выявляются все звенья МЦР. У молибденозных животных в артериальных сосудах мозга сохраняется реакция гладкомышечных клеток, но при этом видны также ядра адвентициальных клеток (рис.25).В мелких артериолах эта реакция отсутствует. При визуальном осмотре количество окрашенных венозных сосудов значительно меньше,

чем на срезах у контрольных животных. Степень окраски капиллярной сети разная, наряду с четко выраженными капиллярами, имеются и слабовыраженные. На срезах обнаруживается усиленная реакция нейроглии, особенно олигодендроцитов.Глия заполняет все серое и белое вещество. Диффузно окрашенные мелкие тельца- перикарионы имеют короткие отростки, оканчивающиеся около самой клетки. (Н.В.Маркарян, И.Б.Меликсетян, 1998).

Итак, гистохимические исследования МЦР полушарий мозга крыс и кроликов, получавших избыточные количества молибдена не выявили резко выраженных морфологических изменений сосудов. Однако, морфометрическое исследование диаметра сосудов у этих животных показало достоверное сужение капилляров под влиянием молибдена 500 мг/кг в среднем на 55% при диаметре капилляров 2,45 – 3,2 мкм, а 100 мг/кг на 30% с колебаниями диаметра 4,14-4,45 мкм по сравнению с контрольной группой, диаметр капилляров мозга у которых 5,48 – 6,66 мкм ( 6,2мкм).

Таблица 9  
Состояние капилляров в различных тканях крыс в норме и при молибденовой интоксикации (микрон.) (по Н.В.Маркарян)

Исследованные ткани	Контрольные животные М±м	Подопытные животные		% сужения	
		I-500мг/кг М±м	II-100мг/кг М±м	Iгр.	IIгр.
Полушария мозга	6,2±0,09	2,8±0,12	4,3±0,09	55	30
	5,48-6,66	2,45-3,2	4,14-4,45		
Твердая мозговая оболочка	7,36±0,34	3,48±0,12	4,75±0,31	52,7	35,5
	6,08-8,66	3,27-3,7	4,44-5,07		
Миокард	6,3±0,08	3,07±0,12	4,21±0,16	52	34
	5,76-6,88	2,65-3,47	4,0-4,53		
Скелетные мышцы	5,0±0,16	2,65±0,057	3,55±0,09	48	29
	4,23-5,82	2,43-2,87	3,46-3,64		

Анализ гистохимических исследований МЦР твердой мозговой оболочки при молибденовом токсикозе, по данным Н.В.Маркарян (1998), показал неравномерную реакцию со стороны звеньев МЦР. Венозное звено окрашено слабее артериального, гладкомышечные клетки артериол проявляются до прекапилляров, Просвет сосудов по ходу варьирует, встречаются микроаневризмы, в капиллярной сети изменения в виде закручивания капилляров и сужение их диаметра у живот-

ных, получавших 500 мг/кг на 52,7% (3,48 мкм), у получавших 100 мг/кг на 35,5% (4,78 мкм), при контроле 7,36 мкм (рис.26) (Margaryan, Melikcetyan, 2000).

В миокарде особых изменений в сосудисто - капиллярной сети под влиянием молибдена не отмечается. Однако наблюдается изменение самих стенок сосудов, местами видно повреждение эндотелия клеток, лопание капилляров, края сосудов неровные в этих участках. Отмечается выраженная констрикция капилляров у подопытных животных на 52% (3,07 мкм) при 500 мг/кг молибдена и на 34% (4,21 мкм) при 100 мг/кг молибдена, контроль — 6,3 мкм. (Н.В.Маркарян, 1997).

На срезах скелетной мышечной ткани, как и в миокарде, на фоне равномерного окрашивания всего МЦР местами проявляются ядра клеток мышечных волокон, капилляры выглядят вытянутыми и извитыми. Их средний диаметр равен 2,62 мкм (500 мг/кг) и 3,55 мкм (100 мг/кг), при контроле 5,0 мкм т.е. на 48% и 29% меньше диаметра капилляров интактных животных.

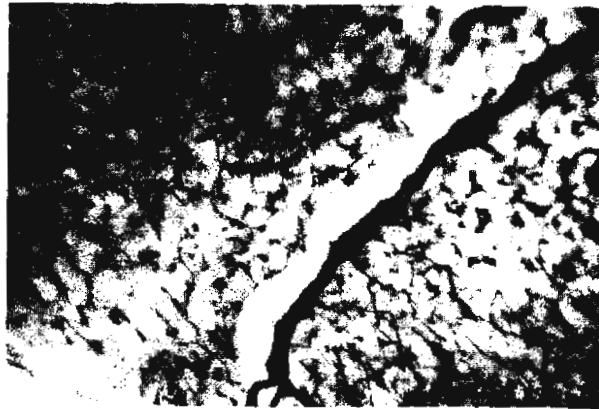


Рис.25. Сосудисто-капиллярная сеть мозга крысы при молибденозе. Видны гладкомышечные клетки артериол. В сосудах заметны микроаневризмы. Ув. 60x24. (по Н.В.Маркарян)

О нарушениях в процессах микроциркуляции свидетельствуют также данные, касающиеся изменений в некоторых показателях крови, которые представлены на диаграмме (рис.23). Так, у кроликов и крыс, получавших 500 мг/кг молибдена, установлено значительное повышение вязкости крови на

45-60% и показателя гематокрита на 14,5- 25%, снижение содержания общего белка на 8,6% укорочение времени свертывания крови на 20-23% и снижение уровня эндогенного гепарина на 29-35,4%, что вполне коррелирует с состоянием тучных клеток миокарда и печени, которые находятся на разной стадии созревания и дегрануляции. Это приводит к снижению образования гепарина и выделению его в кровь, необходимых для поддержания резистентности и гомеостаза в первые дни молибденового токсикоза, в стадии тревоги. Далее в стадию резистентности, на 10-15 дни подкормки молибденом в количестве 100 мг/кг, защитные факторы организма мобилизуются. Это наглядно проявляется в увеличении эндогенного гепарина в крови животных на 63,3% и гиперплазии тучных клеток в третьей степени дегрануляции (М.С.Григорян, Л.Г.Татевосян, Н.В.Маркарян, 1996). Значительно удлинилось время свертывания крови на 61,5%, увеличились в 1,5-2 раза вязкость и гематокритный показатель. Аналогичная закономерность установлена автором и у кроликов и морских свинок, получавших в течении 20 дней молибден и медь в сочетании Мо:Си=5:1, с проявлениями молибденового токсикоза.

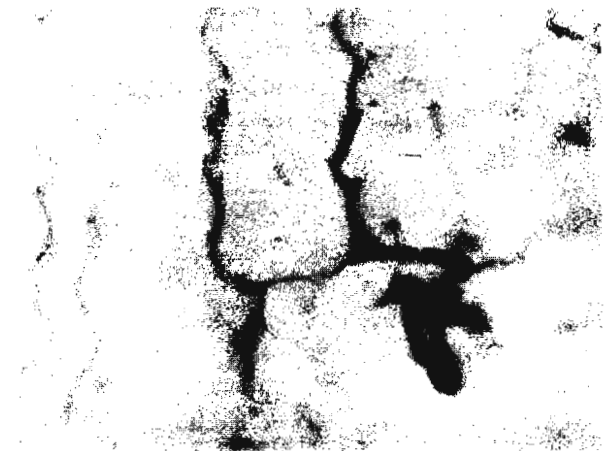


Рис.26. Сосудисто-капиллярная сеть твердой мозговой оболочки крыс при молибденовой интоксикации. Видны микроаневризмы сосудов и извилистые капилляры. Ув. 6x24

У кроликов и морских свинок, получавших сочетание Мо:Си=1:2,5, явления молибденового токсикоза не наблюда-

лись благодаря антагонизму между этими микроэлементами. Однако у этой группы животных отмечался некоторый привес и незначительное повышение уровня изученных показателей крови по сравнению с исходными данными.

Резюмируя данные, полученные при изучении микроциркуляции можно заключить, что под влиянием избыточного поступления в животный организм молибдена установлена выраженная вазоконстрикция капилляров органов и тканей, приводящая к повышению кровяного давления в них, к кровонаполнению и гемостазу. Под влиянием молибдена в этих условиях снижается скорость кровотока, повышается вязкость крови, эритроциты наслаиваются, происходит их агрегация и адгезия, что, по видимому, приводит к разрыву капилляров и кровоизлияниям. Это подтверждается и данными повышения вязкости крови и гематокритного числа, снижения общего белка и уровня гепарина в крови, укорочения времени свертывания крови. Все установленные обменно-трофические изменения неизбежно приводят к дистрофическим изменениям в органах и тканях, к нарушениям органного микроциркуляторного русла. Вместе с тем сужение капилляров, повышение степени проницаемости сосудов, связанные с перестройкой элементов сосудистой стенки, с явлениями микроаневризмы и петлеобразного закручивания капилляров, выявленные гистохимическими методами, застойные явления неизбежно приводят к нарушению транскапиллярного обмена и тканевого гомеостаза, нарушается доставка к тканям кислорода, питательных веществ, т.е. нарушается пластическое и энергетическое обеспечение тканей со всеми вытекающими из этого последствиями (Н.В.Маркарян, Л.Г.Татевосян, 1998).

Таким образом, под влиянием молибдена возникает специфический симптомокомплекс, при котором нарушается структура и функция органов, названный В.П.Казначеевым (1974, 1989) "синдромом капилляротрофической недостаточности".

На основании этих данных можно считать установленным, что в генезе молибденового токсикоза синдром капилляротрофической недостаточности и нарушения органной микроциркуляции играют значительную роль.

## ГЛАВА VII

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ПРОЦЕССЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

В клинической картине молибденового токсикоза одно из центральных мест занимают расстройства пищеварения, сопровождающиеся, в частности, профузным поносом, что ведет к значительным потерям живого веса и продуктивности животных.

Рубец является начальным и самым большим отделом четырехкамерного желудка жвачных животных, в котором, благодаря микрофлоре и микрофауне, представленных в большом количестве и многообразии, происходят существенные физические и химические превращения принятого корма.

Сычуг – последний отдел 4-х камерного желудка жвачных животных, соответствует однокамерному желудку млекопитающих. Кормовые массы в сычуге перевариваются под действием желудочного (сычужного) сока. Здесь в основном происходят все те же процессы, что и в желудке однокамерных животных – гидролиз белков под действием фермента пепсина и др. Одна из существенных особенностей сычужного пищеварения – непрерывное поступление в него из преджелудков предварительно подготовленной однородной кормовой массы, что и обуславливает непрерывную секрецию сычужного сока.

В свете сказанного М.С.Григорян, А.С.Брутян (1975-1985) сочли важным изучить влияние молибдена на состояние некоторых процессов, происходящих в рубце и сычуге.

Наблюдения были проведены на овцах, которым на рубец и сычуг накладывалась фистула по Басову.

В крови и фильтратах рубцового и сычужного содержимого определяли количество летучих жирных кислот (ЛЖК), активность целлюлозолитических бактерий рубца, динамику нуклеиновых кислот рубцовой жидкости (РЖ), а также двигательную активность рубца, а в фильтратах сычужного содержимого определяли также рН, общую кислотность и переваривающую силу.

В результате исследований А.С.Брутян (1977) установлено, что при даче овцам 15 мг/кг молибдена в рубцовой жид-

кости и крови содержание ЛЖК повышается и составляет соответственно 14 ммоль% и 1,5 ммоль% при исходном 8,87 и 1,14 ммоль% соответственно. Под влиянием молибдена порядка 45 мг/кг происходит заметное снижение уровня ЛЖК как в РЖ, так и в крови и составляет соответственно 5,06 ммоль% и 0,84 ммоль%.

После прекращения дачи молибдена на 30-35 день содержание ЛЖК в рубцовой жидкости приближается к значениям близким к исходным величинам, а в крови их количество продолжает оставаться на низком уровне. Генез изменений, происходящих в уровне ЛЖК в РЖ и в крови, по-видимому, связан отчасти с нарушением микробиальных процессов в рубце, как показало наше изучение, проведенное в аналогичных условиях. Дача малого количества молибдена (15 мг/кг) оказывает благотворное влияние на численность и активность микрофлоры и фауны рубца, выражающееся, в частности, в увеличении численности инфузорий, в повышении целлюлозолитической активности бактерий. По-видимому, под влиянием малого количества молибдена происходит активация ферментативных процессов в рубце, что обеспечивает более полное расщепление корма, приводящее к увеличению образования ЛЖК, повышению его уровня как в РЖ, так и в крови. Все это обеспечивает высокий уровень энергетического обмена у овец.

Большое количество молибдена (45 мг/кг) приводит к угнетению процессов, связанных с деятельностью микрофлоры. Это и ведет к сокращению общего объема пищеварения, а следовательно к снижению образования исходных веществ для синтеза ЛЖК и других продуктов, обеспечивающих важные процессы в организме, в том числе и продуктивность.

Нами установлено также, что под влиянием малого количества молибдена в сычужном содержимом овец отмечаются сдвиги рН в кислую сторону и в среднем составляет 3,0 (в норме около 4,0). В сычужном содержимом обнаруживается ЛЖК в количестве 2,75 ммоль на 100 мл, тогда как в норме, как известно, они обнаруживаются лишь в виде следов. Это подтверждает положительное влияние малого количества молибдена на процесс образования ЛЖК. Отмечено также, что в сычужном содержимом овец повышается общая кислотность,

главным образом за счет свободной соляной кислоты, и составляет в среднем 25,3 единиц (в норме 16,66), повышается протеолитическая активность ферментов благодаря повышению кислотности сычужного содержимого, что обеспечивает большой объем пищеварения и усвояемость питательных веществ корма.

Поступление в организм сравнительно больших количеств молибдена приводит к сдвигу рН в щелочную сторону, к исчезновению ЛЖК из сычужного содержимого, уменьшению общей кислотности за счет снижения в нем соляной кислоты.

Нам представлялось важным также определить динамику нуклеиновых кислот в рубцовой жидкости под влиянием молибдена. В настоящее время установлено, что в рубце, где происходит синтез рубцового белка, нуклеиновые кислоты составляют важную часть рубцового содержимого. Так, Мак-Дональд (1954) обратил внимание на то, что нуклеиновые кислоты являются одной из основных частей азотистых соединений рубцового содержимого, и в зависимости от их уровня в РЖ могут быть показателем состояния микробных популяций.

Исследования Роппса и Элиота (1965) показали, что синтез нуклеиновых кислот весьма значителен и в рубцовом содержимом, хотя и подвержен широким колебаниям. А Госсер и Фоконно (1965) показали, что концентрация их в РЖ значительно возрастает после завершения молочного периода с развитием и становлением рубцовой микрофлоры. Значение нуклеиновых кислот как источника азота для жвачных животных впервые было доказано Эллином и Пфандром (1965). Ими было показано, что нуклеиновые кислоты составляют 15% азотистых соединений синтезируемых микробами в рубце.

В литературе имеются немногочисленные данные о влиянии различных кормовых рационов на состояние процессов, происходящих в рубце, в том числе и на уровень нуклеиновых кислот. Однако в доступной нам литературе не оказалось данных о влиянии микроэлементов, и в том числе молибдена, на эти процессы.

Для определения уровня нуклеиновых кислот, - дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК), в рубцовой жидкости овец наблюдения были проведены как в эксперименте, так и в хозяйственных условиях на ов-

цах молибденовой провинции. Контролем служили овцы, содержащиеся в хозяйствах эталонной зоны (М.С.Григорян, А.С.Брутян, 1981).

Подопытные овцы были фистулированы по Басову, через которую извлекали рубцовую жидкость, а у овец в условиях хозяйств рубцовая жидкость извлекалась посредством пищевого зонда.

Результаты наших исследований сведены в таблицу 10. Из таблицы видно, что под влиянием малого количества молибдена (15 мг/кг) содержание нуклеиновых кислот в рубцовой жидкости повышается. При этом нами установлено, что время взятия проб рубцовой жидкости отражается на уровне нуклеиновых кислот в ней. Так, максимальное количество их определяется до кормления и составляет ДНК – 24,02 мг% при исходном 19,81 мг%, а РНК – соответственно 73,67 мг% при исходном 61,33 мг%. Минимальное содержание их определяется спустя 4 часа после утреннего кормления и составляет – ДНК – 20,91 мг% и РНК – 66,88 мг%. Полученные данные согласуются с результатами нашего предыдущего исследования, показавшее в аналогичных условиях повышение уровня белкового азота в РЖ и уменьшение небелкового азота.

Таблица 10.

Содержание нуклеиновых кислот в рубцовой жидкости овец, обитающих в среде с различным содержанием молибдена (по А.С.Брутян)

№ живот-ных	Овцы эталонной зоны			№ живот-ных	Овцы Анкавана		
	РНК	ДНК	$\frac{РНК}{ДНК}$		РНК	ДНК	$\frac{РНК}{ДНК}$
1	62,64	19,29	3,24	1	46,95	14,95	3,41
2	59,47	18,21	3,27	2	49,39	15,29	2,47
3	57,49	21,64	2,66	3	50,36	17,35	2,73
Сред.	58,89	19,71	3,05	Сред.	46,56	15,86	2,85

Вместе с тем в упомянутых выше исследованиях было установлено увеличение общего числа бактерий и инфузорий в РЖ овец. Эти данные находят подтверждение в работах И.Д.Родина (1965), С.И.Старцева (1973), которые установили, что уровень РНК стоит в прямой связи с содержанием белкового азота.

Отсюда можно заключить, что увеличение количества РНК и белкового азота в РЖ овец свидетельствует о повышении уровня микробного белка, имеющую известную ценность для животного организма.

Едва ли есть необходимость добавить, что по уровню нуклеиновых кислот в РЖ можно судить о количестве микробных тел, имея в виду, что нуклеиновые кислоты являются весьма стабильными компонентами клетки.

У овец, получавших большее количество молибдена порядка 45 мг%, приводящее к развитию токсикоза, уровень нуклеиновых кислот в РЖ понижается, ДНК – почти в 2,5 раза и составляет 8,56 мг%, РНК в 2 раза и составляет 31,55 мг%, по сравнению с исходным.

Результаты, полученные при определении количества нуклеиновых кислот в РЖ у овец молибденовой провинции показали, что в РЖ этих овец определяются также сравнительно низкие значения нуклеиновых кислот. Так, уровень ДНК у них составляет 15,86 мг%, а у овец в эксперименте 9,19 мг%, у контрольных 19,71 мг%; уровень РНК – соответственно – 46,56, 27,02, и 58,89 мг%. Полученные нами данные нашли подтверждение в гистохимических исследованиях, показавших снижение уровня ДНК и РНК в ткани рубца, сычуга и тонкого отдела кишечника.

Как показывают приведенные данные, характер изменений в содержании нуклеиновых кислот в РЖ под влиянием молибдена в эксперименте и в хозяйственных условиях качественно аналогичен. Эти результаты согласуются с данными приведенными выше о том, что под влиянием сравнительно больших количеств молибдена значительно сокращается численность микробных популяций в РЖ, от числа которых в прямой зависимости состоит количество нуклеиновых кислот в ней.

В развитие этих исследований важно было выяснить состояние жирового обмена в указанных условиях. С этой целью мы изучали динамику кетоновых тел в крови, РЖ и в моче овец (М.С.Григорян, А.С.Брутян, 1980).

Результаты исследований показали, что под влиянием малого количества молибдена (15 мг/кг) в крови и моче снижается содержание кетоновых тел и составляет – в крови 4,11,

при норме 6,47 мг%, в моче 6,08 при норме 10,91 мг%. Это можно объяснить увеличением запасов гликогена в печени, установленное нами под влиянием малого количества молибдена.

Большое количество молибдена (45 мг/кг) значительно повышает содержание кетоновых тел в крови и моче, уровень которых соответственно определяется в количестве 21,93 и 26,26 мг%. Повышенное образование кетоновых тел под влиянием избыточного поступления в организм молибдена приводит к развитию кетонемии и кетонурии.

Почти такая же закономерность, но выраженная значительно слабее, была выявлена и у овец молибденовой провинции.

Полученные данные показывают, что в условиях молибденового токсикоза нарушается углеводный обмен, приводящий к ограничению окисления жиров и накоплению кетоновых тел, т.е. к нарушению жирового обмена. Таким образом можно допустить, что малые количества молибдена благотворно влияют на состояние жирового обмена.

В обеспечении процессов, происходящих в рубце, важную роль играет двигательная (моторная) функция преджелудков и прежде всего рубца. В процессе движений, как известно, содержимое перемещивается, промывается, отжимается и перемещается в другие отделы, чем и обеспечивается дальнейшее пищеварение. С двигательной активностью преджелудков обеспечивается одна из основных особенностей пищеварения жвачных — способность к повторному пережевыванию корма — жвачный процесс.

Было время, когда считали, что макро- и микроэлементы не оказывают существенного влияния на процессы рубцового пищеварения. И лишь недавно Е.Ф.Эннисон и Д.Льюис (1962) привели убедительные данные о том, что функция рубца находится в тесной связи с минеральным балансом организма жвачных животных.

Для нормальной жизнедеятельности флоры и фауны рубца необходимы кальций, фосфор, марганец, цинк, сера, медь и др. Известно, что двигательная функция рубца меняется в зависимости от типа кормления. Так, А.А.Кудрявцев (1960) установил, что внесение в рацион коровам карбамида оказывает

угнетающее влияние на кратность руминаций.

По данным П.Д.Пшеничного (1964) снижение уровня углекислоты в рубцовом содержимом ведет к усилению моторики рубца и ускорению эвакуации рубцового содержимого.

Как было показано выше, под влиянием молибдена существенным образом изменяются важнейшие процессы, происходящие в рубце, в частности, динамика содержания ЛЖК в РЖ, нуклеиновых кислот, целлюлезолитическая активность и др., которые так же оказывают влияние на моторику рубца.

Ниже приводятся данные по влиянию молибдена на двигательную активность рубца овец под влиянием молибдена.

Результаты наших исследований показали, что при даче овцам молибдена в количестве 15 мг/кг особенно на 20-25 день подкормки происходит заметное усиление моторной деятельности рубца, которая характеризуется постепенным нарастанием частоты и силы сокращения (высота волн) и увеличением их продолжительности по сравнению с исходным состоянием. Так, до дачи молибдена частота сокращений рубца в продолжении 5-ти минут в среднем была 8, после молибдена -11 или увеличение примерно на 33%.

Высота волн сокращений соответственно составляла 14 мм и 15 мм или увеличение на 11%, наблюдалось также некоторое увеличение продолжительности волн "8,56 и 9,3" — увеличение на 8,66%.

Из приведенного видно, что под влиянием молибдена происходит некоторая активизация двигательной функции рубца у овец.

Это явление, по-видимому, можно отчасти объяснить активацией микробиальных процессов в рубце, ведущих к образованию большого количества продуктов расщепления корма, в том числе органических и неорганических веществ в рубце. Последние, благодаря непосредственному контакту с рецепторными зонами стенки рубца, в том числе с холиноэргическими, вызывают их раздражение, вследствие чего моторика рубца рефлекторно активизируется. Возможно, что часть веществ, всасываясь из рубца в кровь, поддерживает этот процесс гуморальным путем.

Под влиянием сравнительно большого количества мо-

либдена (45 мг/кг) резко и продолжительно усиливается моторная деятельность рубца, а в дальнейшем отмечается угнетение, выражающееся в замедлении ритма, уменьшении амплитуды сокращений, а затем полное их выпадение в продолжении 6-8 минут, после чего восстановление движений по типу предыдущих. Так, частота сокращений по средним данным составляла 2,45 при норме – 8 или ослабление на 69,4%. Высота волн сокращений составляла 2,92 мм, при норме 13,62 или уменьшение на 78,6%.

Следует отметить, что наряду с указанными нарушениями моторной деятельности рубца, наблюдалось общее угнетение животных, понижение аппетита, отказ от корма, отсутствие жвачки, сонливость и т.п.

Первоначальную активацию движений рубца можно отчасти объяснить увеличением количества ацетилхолина в крови, происходящее вследствие угнетения активности холинэстеразы. Ацетилхолин, являясь медиатором парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, опосредованно оказывает усиливающее влияние на моторику органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и рубца.

Последующее ослабление и полное угнетение моторной деятельности рубца, по-видимому, является следствием угнетающего действия молибдена на жизнедеятельность микроорганизмов рубца. Очевидно, в этих условиях процесс распада и синтеза веществ в рубце сокращается и, следовательно, количество веществ, участвующих в стимуляции моторной деятельности, оказываются недостаточными. Как видно из приведенного, молибден оказывает существенное влияние на двигательную деятельность рубца овец, при этом характер и степень его зависит от количества молибдена, поступающего в организм овец.

Таким образом, как показали наши исследования по изучению влияния молибдена на процессы, происходящие в рубце и сычуге, можно заключить, что молибден оказывает существенное влияние на процессы пищеварения у овец.

Так, нами установлено, что малые количества молибдена (15 мг/кг) стимулируют процессы рубцового пищеварения, которое выражается в увеличении численности популяций инфузорий, молочнокислых бактерий, повышении целлюлозоли-

тической активности бактерий и др., что приводит к повышению концентрации ЛЖК в рубцовой жидкости, белкового азота, сахара, нуклеиновых кислот, активации моторики и др. Отмечены также изменения в величине рН сычужного содержимого, повышении общей кислотности, за счет свободной соляной кислоты, протеолитической активности и др.

Большие количества молибдена (45 мг/кг) приводят к заметному снижению уровня вышеназванных показателей рубцовой жидкости и сычужного содержимого, повышению моторики преджелудков, а, следовательно, и процесса руминации, со всеми известными при этом последствиями.

Из приведенных данных можно прийти к заключению, что в патогенезе молибденового токсикоза жвачных животных определенное значение имеют нарушения важнейших процессов пищеварения у них. Малые количества молибдена (15 мг/кг) могут быть применены для стимуляции процессов пищеварения у жвачных животных.



**ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕКОТОРЫЕ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ**

Изучение влияния молибдена на показатели функции и структуры печени необходимо для полноты суждения о характере действия молибдена на животный организм для раскрытия генеза токсического его действия.

Печень — крупная железа человека и животных, выполняет важные функции организма, в том числе, необходимые для поддержания постоянства внутренней среды — основы нормальной жизнедеятельности.

Как известно, нарушение морфофункционального статуса печени может возникать под влиянием патогенных факторов биологического происхождения, широко представленные в окружающей среде. Наряду с этим патогенное действие могут оказывать и химические элементы, попадающие в организм, будучи вовлеченные в биогенную миграцию.

Недостаточное или избыточное поступление их вызывает различные расстройства, вплоть до клинически выраженных болезней, к числу которых относится и молибденовый токсикоз рогатого скота.

В настоящее время имеется немало сведений, касающихся влияния различных микроэлементов, в том числе и молибдена, на морфофункциональное состояние органов и систем организма. Однако данных, полученных в систематических исследованиях по изучению функций печени в доступной литературе нам не удалось найти.

В этой связи наиболее существенными являются исследования М.С. Григорян, С.В.Геворкян (1974–1981) и С.В.Геворкяна (1982–88), проведенные как в эксперименте, так и в натуральных наблюдениях на животных, содержащихся в хозяйствах молибденовой БГХП (Анкаван), по изучению функциональных и морфологических изменений печени.

Ниже приведены результаты этих исследований на примере морфофункциональных показателей печени, характеризующих ее состояние.

**ДИНАМИКА САХАРА КРОВИ И СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА  
ПЕЧЕНИ У ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА**

В сложных процессах детоксикации, происходящих в печени, огромна роль сахара, уровень которого постоянно поддерживается поступлением его из пищеварительного тракта и гликогенолизом. Сахар является постоянным компонентом внутренней среды и в энергетическом гомеостазе ему принадлежит важная роль.

Весьма существенную роль в поддержании постоянства уровня сахара в крови принадлежит гликогену, который представляет собой особую форму депонированной энергии. Печень, наряду с другими важнейшими регуляторными механизмами, принимает участие и в регуляции уровня сахара крови. Отсюда следует, что от функционального состояния печени во многом зависит как уровень сахара крови, а так же процессы гликогенообразования и гликогенолиза.

В синтезе гликогена в печени непосредственное участие наряду с другими принимает аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), в которой содержится фосфорная кислота, богатая энергией и легко фосфорилирующая глюкозу.

Эти сложные процессы, как известно, осуществляются через гипоталамо - гипофизарно - панкрео - надпочечниковую систему при непосредственном участии печени.

Определение сахара в крови и содержание гликогена в печени проводилось в эксперименте на крысах (М.С.Григорян, С.В.Геворкян, 1976), которым задавался молибден в виде подкормки одной группе крыс в количестве 50 мг/кг, другой — 500 мг/кг. Определение уровня сахара крови проводилось на 3,5,8,15,20 и 30-ые дни подкормки.

На 3-ий день подкормки (50 мг/кг) происходит достоверное понижение уровня сахара в крови, составляя  $63,0 \pm 2,4$  мг%, при контроле  $78,8 \pm 0,4$  мг%. Понижение уровня сахара крови установлено и во все последующие сроки наблюдений независимо от количества задаваемого молибдена с пиком на 30 день и лишь на 8 день подкормки (50 мг/кг) отмечается некоторое повышение уровня сахара крови, однако не достигающее такого контрольных значений.

Определение содержания гликогена в печени авторами

проводилось в тех же условиях эксперимента. Результаты исследования показали, что уже на 5-ый день подкормки молибденом (50 мг/кг) отмечается некоторое увеличение гликогена в печени. По мере возрастания дней подкормки соответственно повышается содержание гликогена в печени, максимальное количество которого отмечено на 30-ый день.

При подкормке 500 мг/кг отмечена та же закономерность, что и при 50 мг/кг, т.е. происходит накопление гликогена в печени, значительно превышая показатели у контрольных животных. Так, на 30-ый день подкормки содержание гликогена в печени подопытных крыс составляло  $0,869 \pm 0,023$  мкг%, у контрольных  $0,677 \pm 0,016$  мкг%.

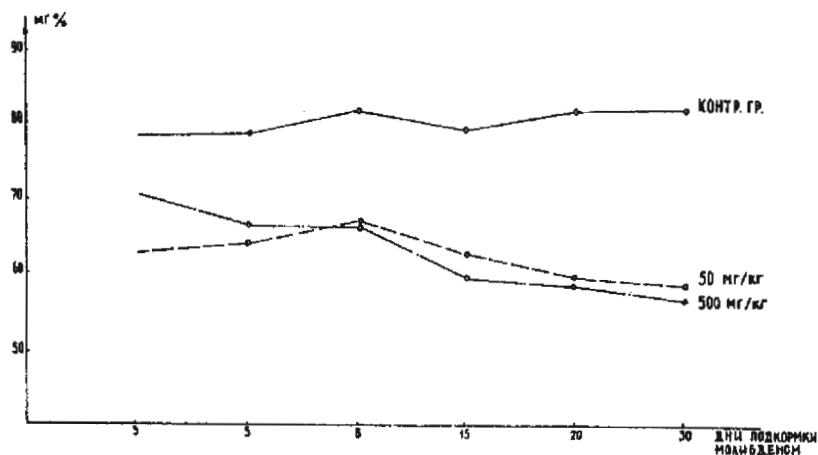


Рис. 27. Динамика сахара в крови под влиянием молибдена / по М.С. Григорян и С.В.Геворкян /

Как явствует из приведенных данных, избыточные количества молибдена вызывают стойкую гипогликемию разной степени, в зависимости от количества и продолжительности его поступления в организм, а также увеличения содержания молибдена в печени.

Это находит подтверждение данными литературы. Так, А.Г.Чилингарян (1966) в своих исследованиях как в эксперименте с введением молибдена в организм крыс, так и в натуральных наблюдениях на овцах, установил у них гипогликемию. Гипогликемию, развивающуюся под влиянием молибдена, ав-

тор считает следствием крайней гипoadреналемии, наступающей в результате истощения адреналового запаса организма. Разделяя эту точку зрения автора можно заключить, что наступающая под влиянием молибдена гипoadреналинемия ведет к гипогликемии и к повышению содержания гликогена в печени. Однако в механизме этих нарушений безусловно играет роль и поражение самой печени, происходящее в условиях молибденового токсикоза. Так, Е.А.Васильева (1974) установила, что при различных заболеваниях печени нарушается процесс превращения галактозы в декстрозу, что приводит к нарушению синтеза гликогена.

Далее Oprescii Maria et. al. (1974) в опытах на крысах, у которых вызывалось хроническое поражение печени (ежедневным подкожным введением четыреххлористого углерода), установили понижение процесса глюконеогенеза в печени, оцениваемого по образованию глюкозы из лактата. Эти данные свидетельствуют о том, что при токсических поражениях печени происходит существенное нарушение в различных звеньях углеводного обмена. Не исключено, что поражение печени может быть при непосредственном действии на печеночные клетки молибдена, находящегося в печени и в крови, а также как следствие поражения в звеньях нейро-гуморальной системы, ответственных за сложную и многообразную деятельность печени. И, наконец, нарушение в звеньях углеводного обмена, одним из которых является гипогликемия, может явиться следствием расстройства процесса пищеварения (А.С.Брутян, 1966), сопровождающееся диареей, при которой в свою очередь нарушается всасывание в кишечнике, а также блокирование процесса фосфорилирования в слизистой оболочке кишечника. Наряду с перечисленными факторами мы считаем, что в генезе гипогликемии при молибденовой интоксикации существенную роль играет возрастание потребления сахара вследствие увеличения при этом детоксицирующих процессов в печени. Таким образом, из всего приведенного следует, что гипогликемия при молибденовом токсикозе, происходит вследствие снижения уровня поступающего сахара в кровь из-за нарушения гликогенолиза, сокращения объема поступающего сахара из пищеварительного тракта, как это было приведено выше, и повышения уровня используемого сахара на процессы

детоксикации при этом.

Проба на содержание сахара крови у жвачных животных может быть использована при отборе больных молибденозом животных.

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ДИНАМИКУ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА (АТФ) В ПЕЧЕНИ

АТФ - нуклеотид, является универсальным аккумулятором энергии. Под действием специальных ферментов от нее отщепляются фосфатные группы с освобождением энергии, идущей на осуществление синтетических и других процессов организма. Установлено, что АТФ участвует во многих процессах, происходящих в печени, в том числе в процессах гликогенообразования, синтеза фосфатидов, в метаболизме билирубина и его поступлении в желчь.

Б. И. Збарский и др. (1972) показали, что при гликолизе в фосфатидных связях АТФ аккумулируется около 30-40% всей освобожденной энергии. Установлено, что при недостатке АТФ в печени происходят функциональные и структурные изменения (Goldblatt Reter et. al., 1970).

Показано (Walker Jennifer et. al., 1970), что снижение концентрации АТФ совпадает с уменьшением содержания глюкозо-6-фосфата и скорости включения глюкозы в гликоген.

Из весьма краткого перечня участия АТФ в функциях печени нетрудно представить, что установление изменений, происходящих в динамике АТФ печени по влиянием молибдена, позволит выявить еще одну немаловажную грань действия молибдена на животный организм.

По данным С. В. Геворкян (1986) на 5-ый день подкормки крыс молибденом (50, 100 и 300 мг/кг) отмечается значительное понижение содержания АТФ в печени. Так, если в контрольной группе в печени крыс АТФ составлял  $12,1 \pm 2,5$  мкг%, то в печени подопытных крыс соответственно  $5,1 \pm 0,3$ ,  $6,67 \pm 1,42$  и  $4,76 \pm 0,8$  мкг% (рис.28). Как видно из приведенного, с увеличением количества задаваемого молибдена и продолжительности подкормки, концентрация АТФ понизилась, как и следовало ожидать, значительно в группе

крыс, получивших 300 мг/кг. Таким образом, молибден вызывает достоверное снижение концентрации АТФ в печени, а следовательно снижение энергообеспеченности важнейших процессов, происходящих в печени. В конечном счете, это ведет к гипофункции, к развитию деструктивных процессов, в том числе, к перерождению ткани печени, атрофии со всеми известными в этих случаях последствиями.

Главное в рассматриваемом вопросе, ослабление обезвреживающих процессов в печени, клиническим выражением которого является молибденовый токсикоз.

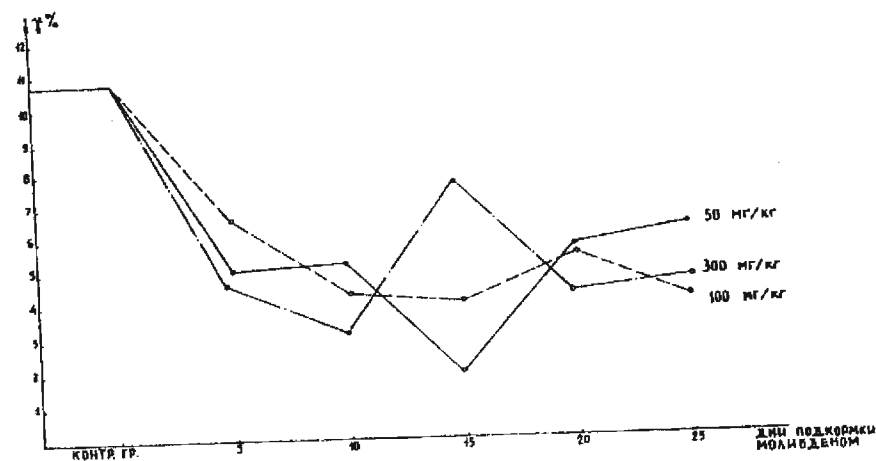


Рис.28. Динамика аденозинтрифосфорной кислоты в печени крыс под влиянием молибдена. / по С.В. Геворкян /

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ ЖИВОТНЫХ

Установление характера динамики холестерина в крови в условиях молибденовой интоксикации существенно пополнит имеющиеся сведения о морфофункциональном состоянии печени.

Холестерин ( $C_{27}H_{46}O$ ) - стерин животного происхождения, входит в состав всех клеток организма, наибольшее количество которого определяется в нервной, жировой ткани и печени.

Холестерин является биохимическим предшественником половых гормонов, кортикостероидов, желчных кислот. Избыток холестерина в организме приводит к нарушению обмена веществ, образованию желчных камней, отложению его в стенках сосудов и др.

Холестеринемия является следствием повышенного синтеза его из ацетил - КОА (активная форма уксусной кислоты), может наступить при гипогликемии разного происхождения. Однако синтез его может происходить и за счет уксусной кислоты, как это было установлено Б. И. Збарским, И. И. Ивановым, С. Р. Мардашевым (1972). Авторы вводили в организм соли уксусной кислоты, в состав которых был введен изотоп углерода (С-13) или дейтерий и затем в молекуле холестерина ими были обнаружены изотопы углерода и водорода. В дальнейшем с помощью изотопного метода было установлено так же, что в синтезе холестерина принимает участие ацетилюксусная кислота.

Нормальное функционирование печени обеспечивает относительное постоянство уровня холестерина крови, заболевание печени приводит чаще всего к гипохолестеринемии, вследствие нарушения холестеринобразовательной функции. Однако при некоторых формах поражения печени, сочетающихся с расстройством регулирующих механизмов ее функции, происходит нарушение в обмене холестерина, ведущее к холестеринемии.

В доступной литературе нам не удалось найти данных по изучению влияния микроэлементов, в том числе и молибдена, на обмен холестерина и его динамику в крови. В этом отношении представляет интерес исследование М. С. Григорян, С. В. Геворкян (1975), проведенные как в эксперименте на крысах, так и в натуральных условиях на овцах и телятах молибденовой БГХП. Результаты исследования авторов показали, что сравнительно малые количества молибдена, порядка 20, 50 и 100 мг/кг, вызывают незначительное снижение количества холестерина в крови. После 15-ти дневной подкормки крыс молибденом в количестве 200, 300 и 500 мг/кг отмечается заметное снижение его в крови. Так, у контрольной группы крыс в среднем содержание холестерина составляло  $61,9 \pm 2,2$  мг%, а у подопытных соответственно по задаваемому количеству мо-

либдена  $57,7 \pm 0,7$ ,  $55,6 \pm 0,3$  и  $52,0 \pm 0,7$  мг% (рис.29).

Наименьшее количество холестерина в крови крыс установлено у группы крыс, получивших 500 мг/кг молибдена на 30 день подкормки -  $45,2 \pm 1,13$  мг%. Полученные данные в эксперименте полностью подтверждены при определении холестерина крови у овец и телят, содержащихся в хозяйствах Анкавана. Так, по данным автора, содержание холестерина в крови овец и телят контрольной зоны в среднем составляет соответственно  $170 \pm 4,66$  и  $212 \pm 3,23$  мг%, тогда как у овец и телят Анкавана соответственно  $144 \pm 1,8$  и  $170 \pm 0,88$  мг%.

Приведенные данные убедительно показывают, что избыточное поступление молибдена в организм животных вызывает значительное снижение содержания холестерина в крови, и, следовательно, свидетельствует о возможном участии в этом процессе также и печени. Нам представляется, что в генезе этого процесса существенную роль играет стойкая гипогликемия, развивающаяся в этих условиях.

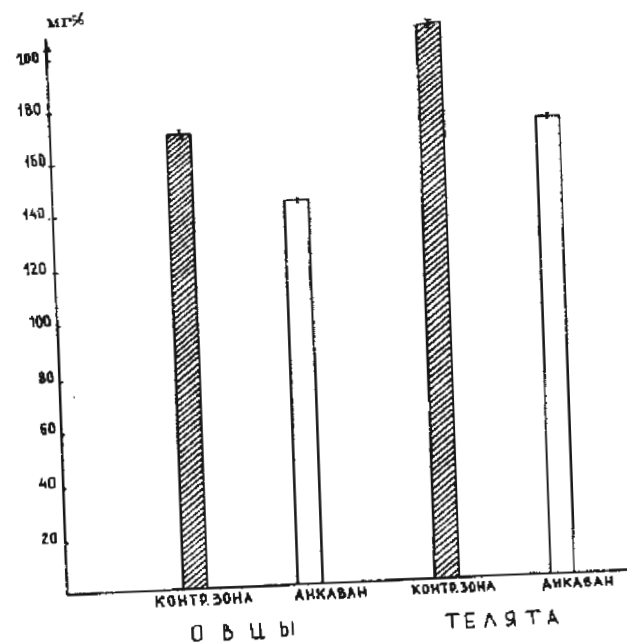


Рис.29. Динамика холестерина в крови овец и телят под влиянием молибдена. / по С.В.Геворкян /

## ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ БИЛИРУБИНА В КРОВИ ЖИВОТНЫХ

Билирубин - пигмент желчи, продукт распада гемоглобина, образуется, главным образом в печени и вместе с желчью поступает в кишечник, а незначительная часть в кровь.

В печени происходит не только синтез билирубина, но и ряд других превращений его, что указывает на тесную связь обмена билирубина с морфофункциональным состоянием печени. Очевидно, что определение содержания билирубина в крови в условиях поступления различных количеств молибдена в организм животных, позволит иметь суждение о желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени и, вместе с другими показателями, приведенными выше, даст возможность иметь более полное представление о нарушениях происходящих в печени. Это положение подтверждается тем, что при болезнях печени определение билирубина имеет диагностическое значение.

По данным С.В. Геворкян (1989) как в эксперименте на крысах, так и в натуральных наблюдениях на овцах и телятах, содержащихся в хозяйствах Анкавана, определяется повышение уровня билирубина в сыворотке крови. Так, у крыс, получивших 200, 300 и 500 мг % молибдена, содержание билирубина в сыворотке было соответственно  $0,12 \pm 0,033$ ,  $0,19 \pm 0,16$ ,  $22 \pm 0,016$  мг %, у контрольных крыс всего  $0,08 \pm 0,037$  мг %. Эта закономерность сохраняется и у овец и телят. Так, у овец и телят контрольной зоны содержание билирубина по средним данным составляет соответственно  $0,08 \pm 0,26$  мг% и  $0,015$  мг%, а у овец и телят, содержащихся в хозяйствах Анкавана, установлено достоверное повышение билирубина, составляющее соответственно  $0,33 \pm 0,04$  мг% и  $0,29 \pm 0,03$  мг% (рис.30).

На основании приведенных данных надо полагать, что увеличение содержания билирубина в крови может привести к повышению желчеобразования, имея в виду, что билирубин является одним из исходных продуктов синтеза желчи.

Известно, что желчь, благодаря наличию в ней холинподобных веществ, является естественным возбудителем перистальтики кишечника, поэтому в условиях ахолии устанавливаются упорные запоры, а при гиперхолии - наоборот,

частые испражнения, которые весьма характерны и для молибденового токсикоза. Однако если учесть, что под влиянием больших количеств молибдена существенно нарушается функция печени, которая проявляется нарушением синтеза желчи, то в этом случае усиление перистальтики кишечника и диарею можно отнести за счет усиления желчевыделения, как результат активации функции желчевыводящих путей.

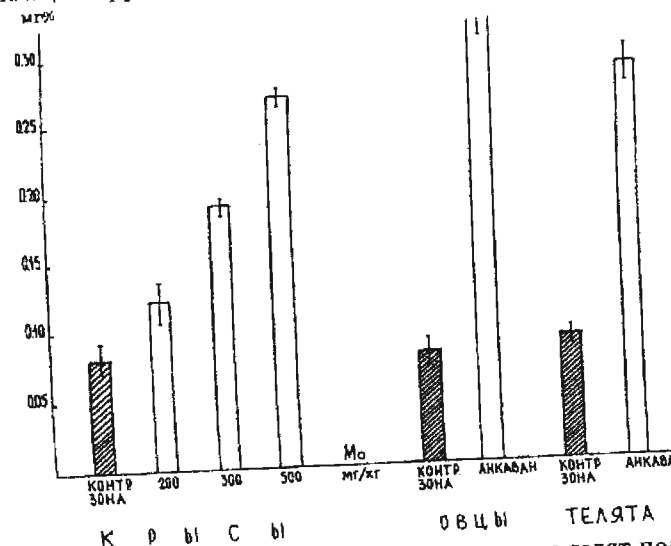


Рис.30. Динамика билирубина в крови овец и телят под влиянием молибдена /по С.В.Геворкян /

Билирубиновая проба может быть рекомендована при отборе больных молибденозом животных в регионах, обогащенных молибденом.

## ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ДИНАМИКУ АМИНОТРАНСФЕРАЗ В КРОВИ

Аминотрансферазы - ферменты, обратимо катализирующие перенос аминогрупп от аминокислот на кетокислоты и осуществляют связь между белковым и углеводным обменом.

К числу аминотрансфераз относятся аланин-трансферазы (АЛТ) и аспартат-трансферазы (АСТ). Одной из особенностей

этих ферментов является их локализация внутри клеток, благодаря их способности проникать через клеточные мембраны. При этом АЛТ находится в жидкой части цитоплазмы, а АСТ - в большей части, в митохондриях клеток. В литературе имеется большое количество указаний на связь активности АЛТ и АСТ с состоянием печени. Так, изучение их активности в работах А. Ф. Блюгера (1968), А. А. Покровского (1970), М. В. Нацюка (1979), Ninger et. al. (1972), показана высокая чувствительность АЛТ и АСТ при поражении печени.

Как показала Е. И. Васильева, (1974) при поражении печени разной этиологии и степени неизменно повышается содержание АЛТ и АСТ в печени. При этом, автор считает, что степень изменений их может характеризовать тяжесть поражения печени.

Повреждение печени от воспаления до некроза, вызванное у собак галактозамином, сопровождается значительным повышением активности АЛТ и АСТ, что позволяет проводить дифференциальную диагностику заболеваний печени (Montohari Ricci, 1979).

М. И. Трахенгерц (1980) установил зависимость уровня АЛТ и АСТ от остроты и степени тяжести течения токсического поражения печени четыреххлористым углеродом, дихлорэтанолуксусный эссенцией и др.

Ait Abdellah et. al. (1985) в своих исследованиях по изучению корреляции между активностью аминотрансфераз и состоянием печени установил, что изменение уровня митохондриального изофермента АСТ является надежным дифференциально-диагностическим критерием хронических и острых поражений печени. Однако в доступной нам литературе мы не нашли сведений, касающихся состояния активности АЛТ и АСТ под влиянием тех или иных микроэлементов, и лишь Левицкий (1984) указывает на то, что при микроэлементной недостаточности нарушается функция печени, свидетельством которого является изменение активности трансаминаз. В этой связи известный интерес представляют данные исследований М. С. Григорян, С. В. Геворкян (1981), которые изучали динамику активности АЛТ и АСТ в условиях молибденового токсикоза в эксперименте на крысах и в натуральных наблюдениях на овцах и телятах, содержащихся в хозяйствах

БГХП, обогащенной молибденом (Анкаван).

Результаты исследований показали, что под влиянием молибдена активность АЛТ и АСТ повышается, при этом зависимость прямая - по мере увеличения задаваемого молибдена содержание их повышается. Приводим некоторые данные этих исследований. Активность АЛТ и АСТ в контрольной группе крыс составляет  $11,4 \pm 6,9$  мкг и  $14,5 \pm 0,10$  мкг соответственно. При даче 100, 300 и 500 мг/кг молибдена активность их соответственно такая -  $13,0 \pm 1,6$  мкг и  $16,4 \pm 0,15$  мкг,  $13,8 \pm 0,45$  мкг и  $17,9 \pm 0,5$  мкг,  $14,4 \pm 1,06$  мкг и  $27,5 \pm 1,37$  мкг. Эти данные нашли подтверждение также в наблюдениях на овцах и телятах, проведенных автором. Так, содержание АЛТ и АСТ в крови овец контрольной зоны составляет  $8,30 \pm 0,04$  мкг и  $9,60 \pm 0,48$  мкг, у телят соответственно  $6,70 \pm 0,38$  мкг и  $16,8 \pm 0,37$  мкг. Активность их в крови овец и телят хозяйств следующая: у овец  $10,05 \pm 0,48$  мкг и  $12,20 \pm 1,1$  мкг, у телят  $7,80 \pm 0,44$  мкг и  $19,60 \pm 0,37$  мкг.

Из приведенных данных видно, что как у овец, так и телят, содержащихся в хозяйствах молибденовой БГХП, активность изучаемых трансфераз выше таковых у контрольных животных. Из этих данных видно также, что активность АСТ у крыс, овец и телят выше таковой АЛТ.

Следует отметить также и то, что разница между значениями активности АЛТ и АСТ у контрольных крыс и у крыс в эксперименте более значительна, чем соответственно у овец и телят хозяйств Анкавана.

По-видимому, это можно объяснить тем, что у крыс в эксперименте под влиянием больших количеств молибдена (в сравнительно малый срок) развивается острая форма молибденоза, тогда как у овец и телят БГХП обогащенной молибденом (Анкаван), развивается хроническая ее форма. Не исключена и роль развития адаптации у животных, содержащихся в условиях повышенного количества молибдена в среде обитания, что естественно несколько нивелирует происходящие сдвиги в организме, в том числе и в активности ферментных систем.

Повышение активности трансаминаз в крови животных под влиянием избыточного поступления молибдена в организм влечет за собой повышение обмена белков с увеличением продуктов остаточного азота, в том числе и мочевины, по-види-

тому, усугубляющей процесс молибденового токсикоза.

Это подтверждается и результатами исследований Л. Г. Татевосян (1971), установившей у кроликов и крыс в эксперименте и у овец молибденовой БГХП повышение в крови содержания остаточного азота и его фракций-мочевины, креатинина и мочевой кислоты вследствие нарушения почек под влиянием молибдена.

Известно, что АЛТ и АСТ играют важную роль в диагностике заболеваний сердца и печени. Показано, что при инфаркте миокарда АЛТ и АСТ вместе с другими ферментами выходят из поврежденных клеток, попадая в кровоток. Определение в сыворотке крови этих двух трансаминаз могут дать ценную информацию о степени тяжести и о стадии повреждения сердечной мышцы.

Таким путем можно выявить повреждение печени, имея в виду, что активность этих ферментов в печени очень высока и самые малые их количества поддаются определению. Этот метод позволяет выявлять повреждение печени у лиц, работающих с различными токсическими веществами (СС14, хлороформ и т.п.).

Наши исследования по изучению активности АЛТ и АСТ как в эксперименте, так и в натуральных условиях показали достоверное повышение активности этих ферментов в крови при молибденовой интоксикации. Мы с полным основанием можем рекомендовать определение активности указанных ферментов при молибденовой интоксикации животных, содержащихся в БГХП, обогащенной молибденом.

### **СОДЕРЖАНИЕ МОЛИБДЕНА В ПЕЧЕНИ**

В настоящем установлено, что печень является одним из органов, в котором избирательно накапливается молибден - это было подтверждено в исследованиях с помощью изотопа <sup>99</sup>Mo.

Исследования Durbin et. al. (1957) показали, что третья часть <sup>99</sup>Mo, введенного крысам внутривенно, обнаруживается в крови, почках - выводится из организма с мочой, а часть его кумулируется в печени, и только незначительная часть задер-

живается в крови и других органах.

С. В. Геворкян (1986) методом спектрального анализа определяла содержание молибдена в печени крыс при подкормке их молибденом в количестве 50 и 100 мг/кг. Результаты эксперимента показали, что уже на 10-ый день подкормки (50 мг/кг) наблюдается увеличение содержания молибдена, достигая 0,0049%, при контрольном показателе 0,0020%.

Максимальное количество молибдена в печени отмечено на 20-ый день подкормки (100 мг/кг), составляющее 0,0060%. Таким образом, этими данными подтверждаются имеющиеся в литературе сведения об избирательном накоплении молибдена в печени. Очевидно, что поступающий per os в организм молибден, переходит в кровь и током крови разносится по органам и тканям, избирательно накапливаясь в печени, почках, надпочечниках, костях и т.д.

Сам факт нахождения молибдена в ткани печени является фактором, оказывающим повреждающее действие на орган, влекущий за собой нарушение, как ее функций, так и структурные изменения в ней, как это было показано выше.

### **ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И ФИЗИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ**

В связи с важностью и многогранностью функций печени любое поражение ее проявляется в сложном синдроме функциональной недостаточности, в основе которого, как правило, определяются структурные изменения в ней.

Этиология поражений печени весьма разнообразна, однако исследованиями показано, что как при инфекционных заболеваниях, так и при интоксикациях различной природы, в печени развиваются дистрофические процессы, сопровождающиеся дискомплексацией печеночных балок, зернистой и жировой дистрофией эпителия. Нередко патологический процесс начинается в центре печеночной дольки. Происходит разрастание лимфоидных клеток, фибробластов, интерстициальной ткани.

Общепринятым является положение о том, что дистрофические изменения, происходящие в печени, представляют собой одну из форм реакции организма в ответ на действие

патогенного фактора.

Гистологическими исследованиями печени крыс (С. В. Геворкян, 1986), которым задавали молибден в количестве 20, 50 и 100 мг/кг, было показано, что молибден в количестве 20 мг/кг, поступающий в организм, не вызывает сколько-нибудь заметных изменений в структурных элементах печени подопытных крыс.

Под влиянием 50 и 100 мг/кг молибдена происходят существенные изменения в морфологической картине печени крыс. Это, прежде всего, наличие очагов стаза и полнокровия синусоидных капилляров, в промежуточной зоне отмечается дезорганизация печеночных балок, гепатоциты балок не имеют четких границ. В печени происходит сужение междольковых синусоидных капилляров, вокруг междольковых вен местами наблюдается скопление лимфоидных клеток, зернистость протоплазмы.

Описанные изменения в печени под влиянием молибдена (50-100 мг/кг) подтверждаются исследованиями О. Г. Могилевской и соавт. (1967) при токсикозе крыс, вызванном боридом молибдена.

Таким образом, можно считать установленным, что молибден, поступающий в организм в избыточном количестве, вызывает как функциональные, так и морфологические изменения печени, ведущие к расстройству ее функций, в том числе важнейшей из них, детоксицирующей, что в свою очередь является слагаемым в общем патогенезе молибденового токсикоза (М.С.Григорян, 1990).

В связи с этим известный интерес представляют также изменения физических показателей печени под влиянием молибдена. В литературе есть указания на то, что вес печени, по-видимому, и других органов, во многом связан с состоянием обмена веществ в организме (Рихет, 1892). С. В. Геворкян (1986) установила, что под влиянием молибдена у крыс уменьшается объем, вес, а также происходит изменение и в плотности печени. Так, задавая подопытным крысам молибден в количестве 20, 50, 100, 200, 300 и 500 мг/кг, автор установила следующее: у контрольных крыс объем печени равен 6,0 см<sup>3</sup>, а в группах подопытных крыс соответственно 5,2; 5,0; 5,5; 5,38; 4,94 см<sup>3</sup>.

Аналогичная закономерность установлена и в отношении веса печени. У контрольной группы крыс вес печени составлял 6,284г., у подопытных групп соответственно 5,26; 5,344; 6,130; 5,05; 5,184; и 4,899г.

Плотность печени, вычисленная по общепринятой формуле  $D = P/V$ , показала, что у крыс контрольной группы плотность составляла 1,045 г/см<sup>3</sup>, а у подопытных групп соответственно - 1,015; 1,069; 1,117; 1,000; 1,017; 0,996 г/см<sup>3</sup>.

Как видно из приведенных данных, физические показатели печени, под влиянием испытанных количеств молибдена понижаются, причем значительно при даче крысам 500 мг/кг. Таким образом, снижение параметров физических показателей печени в изучаемых условиях, по-видимому, связано с развитием в ней гипобиотических процессов, являющихся следствием интоксикации.



## ГЛАВА X

### ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ФУНКЦИИ И МОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК

Для полной характеристики влияния того или иного микроэлемента на организм, важным является установление его влияния на главные выделительные органы животных. В этой связи следует отметить, что в исследованиях биологической роли микроэлементов в живом организме этому вопросу уделено недостаточное место. В доступной нам литературе мы не нашли данных систематических и всесторонних исследований функционального состояния и морфологической картины почек под влиянием микроэлементов, это положение полностью относится и к микроэлементу молибдену.

Известно, что почки - своеобразный биологический "санитар", удаляющий из организма вредные продукты обмена веществ. Они выводят из организма также чужеродные, ядовитые, многие лекарственные вещества, токсины возбудителей различных заболеваний и др. Наряду с этим, роль и значение почек были бы недостаточно представлены, если не упомянуть одну из удивительных способностей почек - это выведение веществ, весьма полезных и необходимых, в случае их поступления в организм в избыточных количествах, способных нарушить постоянство внутренней среды. Классическим примером в этом отношении может служить алиментарная глюкозурия. Следует также упомянуть, что в поддержании гомеостаза существенную роль играет и то, что почки принимают участие в регуляции баланса воды и минеральных веществ, поддерживают постоянство концентрации водородных ионов, осмотического и онкотического давления. Наряду с этим, почечная ткань обладает огромным метаболическим потенциалом. В ткани почек интенсивно протекают гликолитические процессы, распад жиров, процессы окислительного фосфорилирования и др., необходимые для совершения функций и синтетических процессов в почках.

Известно, что в почках синтезируются ряд химических соединений, в том числе аммиак. Принято считать, что роль аммиака в почках заключается в нейтрализации кислых ради-

калов химических соединений канальцевой жидкости и др.

Исследователями последних лет показано, что в почках образуются вещества, стимулирующие гемопоэз, так называемые гемопоэтины, а также ренин, медуллин (простагландин  $A_2$ ), кининогенин, урокиназа и др.

Очень важны для организма антитоксическая функция почек, а также регулирующая кровяное давление и водно-солевой обмен при участии ренин-простагландин-ангиотензиновой системы.

Работа почек подвергается постоянным изменениям в зависимости от количества принятой жидкости, характера физической нагрузки, температуры и влажности среды пребывания, изменения химического, клеточного состава крови и др.

Функциональная адаптация почек к постоянно изменяющимся условиям регулируется нервно-гуморальным путем, который по К. М. Быкову, осуществляется двумя путями: нервно-рефлекторным и нейро-гуморальным. Импульсы, возникающие в коре больших полушарий, поступают в подкорковые ганглии, а затем по вегетативным нервам достигают почек.

Корковые импульсы передаются по нервным волокнам в гипофиз, выделяющий антидиуретический гормон, от которого зависит состояние и степень процесса реабсорбции в почечных канальцах.

В настоящем установлено, что деятельность почек регулируется сложным нейрогуморальным путем, вместе с различными отделами центральной нервной системы в ней принимают участие все железы эндокринной системы.

Из весьма краткого обзора можно заключить, что почки, выполняя многообразные и сложные функции в организме, играют большую роль в поддержании гомеостаза.

Необходимо к этому добавить, что почки, являясь основными выделительными органами, при патологических процессах тонко реагируют на малейшие изменения, происходящие в организме. Функциональное состояние почек хорошо изучено при различных патологических состояниях и болезнях разной этиологии и патогенеза, при эндо- и экзо-интоксикации и т.п.

Однако мало или почти не изучены изменения, происходящие в почках под влиянием различных количеств макро- и микроэлементов, и, в частности, молибдена.

В доступной нам литературе встречаются единичные работы, содержащие данные о последствиях влияния микроэлементов на функциональное состояние почек. Так, В. И. Динник (1964) показал, что при свинцовом хроническом отравлении в почках обнаруживаются функциональные нарушения канальцевого аппарата нефрона. К сожалению, эти нарушения не всегда удается определить общепринятым клиническим анализом мочи. При помощи определения коэффициента очищения мочевины, константы Амбара, почечного кровотока можно обнаружить нарушение депурационной способности почек и их кровоснабжение, которое является следствием поражения канальцевого отдела нефрона, связанное с повышенной реабсорбцией мочевины. Автор рекомендует для ранней диагностики свинцового отравления определять состояние почечного кровотока, коэффициент очищения мочевины, а также константы Амбара.

Заслуживающие внимания данные получены П. С. Симворяном (1965). Автором установлено, что под влиянием хрома в почках нарушается фильтрационно-реабсорбционная, азото-выделительная, концентрационная и др. функции, ухудшается регуляция минерального обмена. В терминальный период отравления хромом определяется выраженная почечная недостаточность - увеличение в крови уровня остаточного азота и др.

Г. Ф. Аникин и В. М. Брюханов (1968) показали, что при введении в организм фторидов натрия и калия диурез увеличивается 2,5-3 раза, при этом наблюдается и полидипсия. Автор эти явления склонен отнести за счет непосредственного действия фторидов на ткань почек, исключая роль при этом гипофиза, хотя никаких доказательств в пользу своей точки зрения не приводит.

В литературе имеются указания на роль некоторых микроэлементов при болезнях почек. Так, Л. Ф. Грабарева (1965) показала, что при остром нефрите у детей наряду с классическими признаками этого заболевания, наблюдается увеличение в моче содержания меди и марганца. Автор связывает динамику выделения с мочой меди и марганца с клиническим течением нефрита, так как по мере ослабления процесса уровень этих веществ в моче снижается и полная нормализация происходила параллельно с выздоровлением.

П. М. Вакалюк (1965) у больных нефритом установил снижение уровня железа и кобальта в крови с одновременным повышением их в моче, при чем степень этих изменений зависит от тяжести данного заболевания. С развитием недостаточности почек, уменьшение содержания железа и кобальта в крови прогрессирует при одновременном уменьшении их в выделившейся моче. При благоприятном исходе болезни происходит нормализация уровня железа и кобальта, как в крови, так и в выделяющейся моче.

В обзоре по данному вопросу, составленном Г. А. Бабенко (1968), указывается, что в Приднестровской зоне, где отмечено повышенное содержание марганца и пониженное содержание железа и кобальта, регистрируются сравнительно частые заболевания почек у людей.

Из приведенного явствует, что микроэлементы оказывают существенное влияние на функции почек, и немалое значение имеют в условиях патологии почек. Это делает настоятельно необходимым и оправданным изучение роли микроэлементов в выделительных процессах в организме, данные которых могут оказаться весьма полезными в диагностике, лечении и профилактике болезней почек.

В развитии наших исследований по изучению влияния молибдена на животный организм, М. С. Григорян, Л. Г. Татевосян были предприняты исследования по изучению функционального состояния и морфологического статуса почек под влиянием различных количеств молибдена.

Наблюдения были проведены как в эксперименте на кроликах, крысах и овцах, так и в натуральных условиях, на животных, принадлежащих хозяйствам Анкавана, территория которого отнесена к биогеохимическим провинциям, обогащенным молибденом, и эталонной зоны.

Для изучения функции почек были проведены комплексные исследования общепринятыми методами с привлечением современных геморенальных проб, в том числе, метода контрастной внутривенной урографии, определения весовых коэффициентов и кровенаполнения почек, что позволяет выяснить характер функциональных нарушений отдельных почечных функций и создает представление о состоянии функций на ранних этапах заболеваний почек.

Комплексное изучение функций почек в эксперименте было проведено по методу А. Г. Глухарева (1961), с некоторыми изменениями, внесенными нами.

Завершающим этапом в наших исследованиях явилось патоморфологическое изучение почек подопытных животных.

### ФИЛЬТРАЦИОННО-РЕАБСОРБЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Фильтрационно-реабсорбционная функция почек изучалась по коэффициенту очищения крови от эндогенного креатинина при помощи пробы Реберга в модификации Е. М. Таресва - этот метод в наибольшей степени выявляет состояние выделительной функции почек, хорошо отражает величину клубочковой фильтрации, состояние которой имеет большое клиническое значение для определения степени поражения клубочков. Результаты исследований М. С. Григорян и Л. Г. Татевосян (1972) показали, что у кроликов величина клубочковой фильтрации колеблется в среднем от 37,6 до 53,9 мл/мин, канальцевой реабсорбции воды от 99,1 до 99,2%, минутного диуреза от 0,32 до 0,42 мл. (рис. 31).

Под влиянием молибдена, задаваемого кроликам в количестве 200 мг/кг и 300 мг/кг, со 2 по 30 день исследования наблюдалось незначительное снижение фильтрации воды, реабсорбция при этом не нарушалась.

При даче 350 и 500 мг/кг молибдена, у животных развивается молибденовый токсикоз, сопровождающийся достоверным снижением диуреза, фильтрации воды в клубочках и реабсорбции ее в канальцах.

Так, после однократной дачи молибдена 500 мг/кг, фильтрация снизилась в 3 раза ( $P < 0,001$ ), реабсорбция от 99,1-98,2% ( $P < 0,001$ ), а минутный диурез от 0,32 мл до 0,2 мл ( $P < 0,01$ ). После двукратной дачи этого же количества, подопытные кролики погибли (Л.Г.Татевосян, 1970).

Полученные данные показывают, что при молибденовом токсикозе развивается нефрит, при котором, как известно, происходит поражение клубочкового и канальцевого отделов нефрона, что и приводит к снижению диуреза.

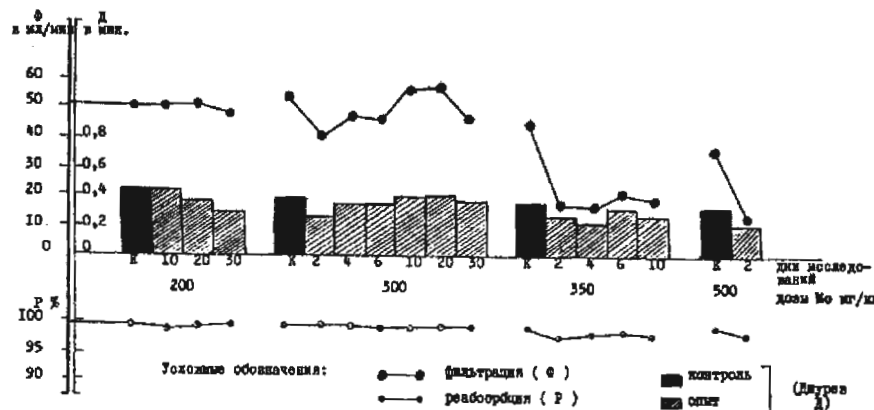


Рис.31. ДИНАМИКА ПАРЦИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК КРОЛИКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА /по Л.Г. Татевосян /

### АЗОТОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Для выяснения влияния молибдена на азотовыделительную функцию почек у кроликов изучалось содержание остаточного азота, мочевины, креатинина в крови и мочевой кислоты в крови и моче (М. С. Григорян, Л. Г. Татевосян, 1971).

У интактных кроликов (исходные) содержание остаточного азота в крови колеблется в пределах 48,4-52,3 мг%, мочевины в крови 16,7-20,0 мг%, мочевой кислоты 2,27-4,0 мг%, креатинина 0,96-1,30 мг% (рис. 32).

Молибден в количестве 200 и 300 мг/кг уже на 2-ой день дачи вызывал увеличение остаточного азота в крови в 2 раза ( $P < 0,001$ ) и только с 20 дня отмечалось некоторое снижение этого показателя ( $P = 0,01$ ,  $P < 0,05$ ). Содержание креатинина и мочевины в крови за весь период исследований колебалось в пределах нормы, а мочевой кислоты увеличивалось, при этом с мочой выделение ее задерживалось.

Молибден в количестве 350 и 500 мг/кг после однократной дачи также вызывал значительное увеличение в крови остаточного азота, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, кролики этой группы погибали на 2-ой день подкормки в условиях тяжелой азотемии.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что молибден в количестве 200 и 300 мг/кг вызывает умеренные сдвиги в динамике остаточного азота и его фракций, а дозы от 350-500 мг/кг приводят к нарастающей азотемии, свидетельствующей о почечной недостаточности и ведущей к гибели животного уже на 2-ой день подкормки.

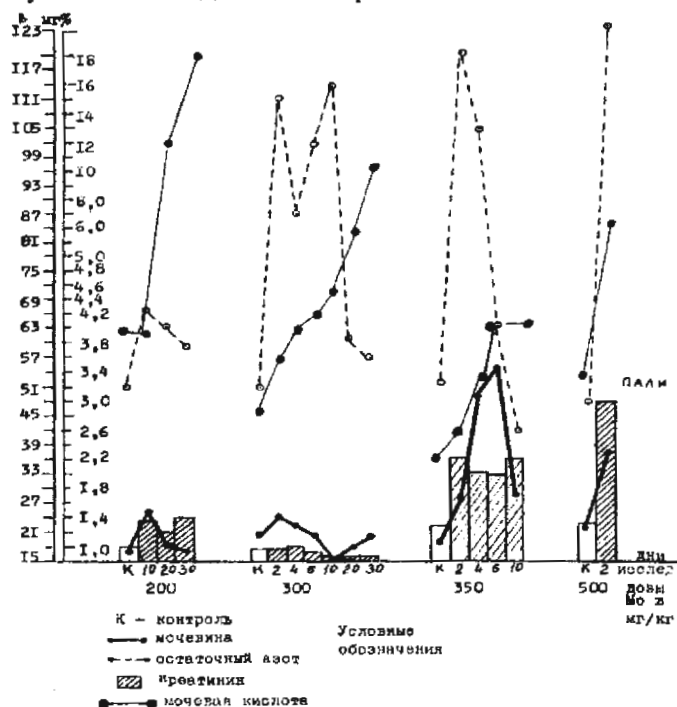


Рис.32. ДИНАМИКА ОСТАТОЧНОГО АЗОТА И ЕГО ФРАКЦИЙ В КРОВИ КРОЛИКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА / по Л.Г.Татевосян /

Увеличение содержания мочевой кислоты в крови наряду с нарушением функции почек, безусловно, связано с повышением активности молибденсодержащего фермента ксантиноксидазы, как это показано нами выше.

Данные, полученные нами в эксперименте, нашли подтверждение в наблюдениях над овцами и телятами, содержащимися в хозяйствах Анкавана (биогеохимическая провинция, обогащенная молибденом).

Так, у телят контрольной (эталонной) зоны содержание остаточного азота крови в среднем составляло  $31,2 \pm 0,87$ , мочевины  $24,1 \pm 0,79$  и мочевой кислоты  $2,97 \pm 0,06$  мг%, а у овец соответственно  $28,8 \pm 0,64$ ,  $22,6 \pm 0,26$ ,  $3,3 \pm 0,14$  мг% (рис.33).

В моче телят эталонной зоны мочевая кислота составляла  $26,5 \pm 1,6$  мг%, а овец соответственно  $26,4 \pm 2,2$  мг%.

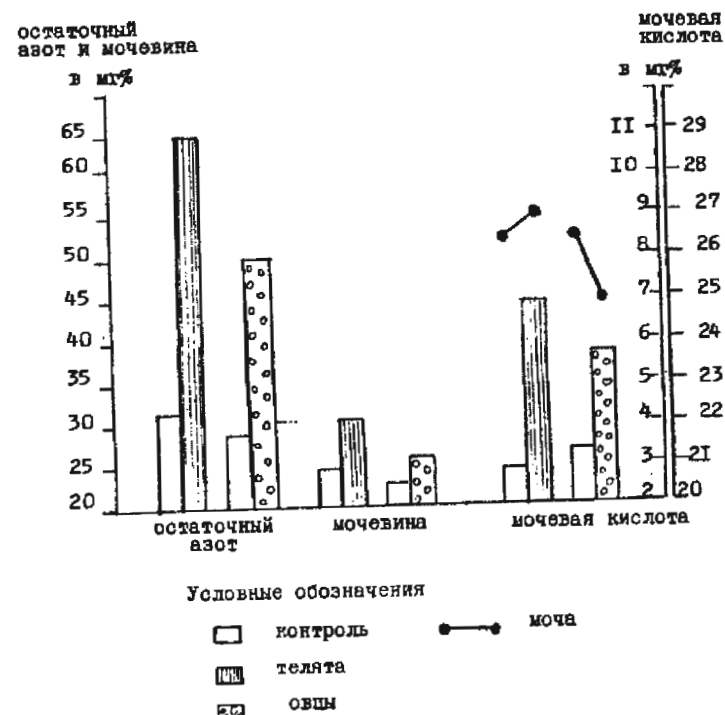


Рис.33. СОДЕРЖАНИЕ ОСТАТОЧНОГО АЗОТА И ЕГО ФРАКЦИЙ В КРОВИ ОВЕЦ И ТЕЛЯТ СОВХОЗА АНКАВАН / по Л.Г. Татевосян /

У телят и овец хозяйств Анкавана определяется сравнительно высокий уровень содержания в крови азотистых веществ. Так, у телят содержание остаточного азота в среднем равнялось  $65,0 \pm 2,2$ , мочевины  $30,5 \pm 0,85$  мг%, мочевой кислоты  $6,9 \pm 0,48$ ; у овец соответственно  $50,0 \pm 1,4$ ,  $26 \pm 0,58$ , и  $5,7 \pm 0,61$  мг%, с мочой у этих животных азотистых шлаков выделялось меньше.

Полученные данные показывают, что у телят и у овец, обитающих на территории обогащенной молибденом, содержание остаточного азота и его фракций находится на сравнительно высоком уровне, превышая в 1,5-2 раза содержание этих веществ в крови телят и овец контрольной зоны. Следует отметить и то, что у телят хозяйств Анкавана уровень азотистых шлаков в крови выше, чем у овец, по сравнению с таковыми у телят и овец контрольной зоны. Это объясняется тем, что крупный рогатый скот, и, особенно молодняк, более чувствителен к молибдену, чем овцы.

Таким образом, полученные нами данные как в эксперименте на кроликах, так и в наблюдениях на телятах и овцах в условиях хозяйств позволяют считать установленным, что избыточное поступление молибдена в организм животных приводит к нарушению функциональной деятельности почек и, как следствие этого, к накоплению в крови остаточного азота, креатинина, мочевины и мочевой кислоты (Л.Г.Татевосян, 1971).

Результаты исследований дают нам основание считать, что в генезе молибденового токсикоза значительную роль играет поражение почек.

### ХЛОРОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

В деятельности почек важное место занимает поддержание кислотно-щелочного равновесия крови.

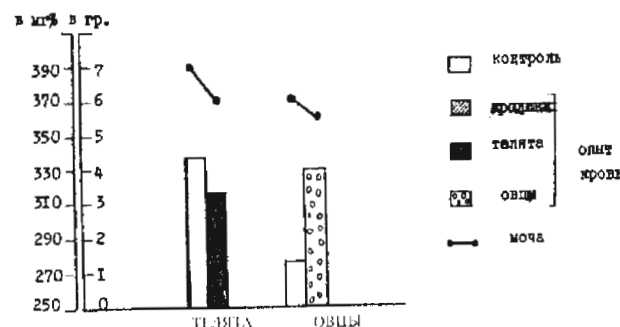
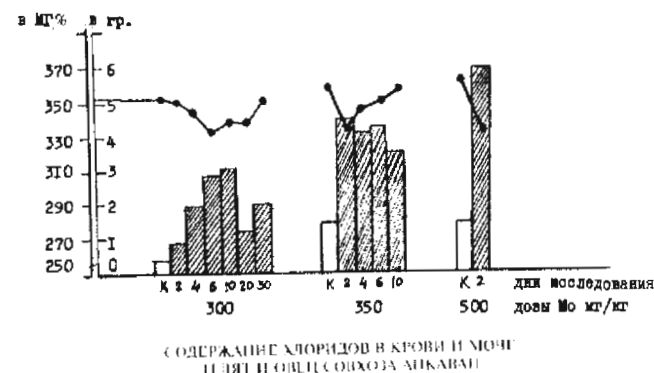
В этом отношении наибольшей по объему и наиболее точно регулируемой стороной почечной деятельности является работа по реабсорбции хлористого натрия, так как ионы натрия и хлора являются основными электролитами в кислотно-щелочном равновесии.

Как известно, хлористый натрий в водном растворе полностью диссоциирует и в почечных канальцах происходит всасывание не молекулы NaCl, а ионов Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup>. Хлор среди анионов по своей концентрации в плазме крови занимает первое место и составляет 340-370 мг%. Повышение уровня хлоридов наблюдается при нарушении способности почек выделять хлористый натрий, имеющий место при нефритах. Одной из причин почечных отеков является накопление хлоридов в крови и тканях.

Влияние молибдена на хлорывыделительную функцию почек нами изучалось в эксперименте на кроликах и в условиях хозяйств на овцах и телятах.

По данным Л.Г.Татевосян (1971) в среднем исходный уровень хлоридов в крови у кроликов колеблется в пределах 258,1-299,5 мг%, с мочой выделяется за сутки 5,2-5,6 грамм хлоридов (рис. 34).

Рис. 34 Динамика хлоридов в крови и моче кроликов под влиянием молибдена (по Л.Г. Татевосян)



Молибден в количестве 300 мг/кг в первые 10 дней подкормки вызывал повышение хлоридов в крови до 312 мг% ( $P > 0,001$ ), с одновременным сокращением количества их выведения молибдена с мочой до 4,2 г. при исходном количестве 5,2 г.

Молибден в количестве 350 и 500 мг/кг вызывает в первые дни подкормки еще большее увеличение уровня хлоридов крови до 340-371,6 мг% ( $P > 0,001$ ), соответственно уменьшает-

ся и количество выведения с мочой хлоридов - гипохлорурия.

Таким образом, полученные результаты показали, что поступление в организм избыточных количеств молибдена приводит к гиперхлоремии и гипохлорурии, являющиеся следствием снижения клубочковой фильтрации и усиления реабсорбции хлоридов в почечных канальцах.

Определение хлорывыделительной функции почек у телят и овец в хозяйствах Анкавана и контрольной зоны (Раздан) не позволило выявить какой-либо закономерности, указывающей на повышение уровня хлоридов в крови и снижение их в моче. Было показано, что у телят обеих зон содержание хлоридов в крови равнялось 316,4-338,5 мг%, у овец 274-286 мг%, а с мочой выделялось за сутки соответственно 6,5 и 5,5 г хлоридов.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА В МОЧЕ

Известно, что белок не является нормальной составной частью мочи. Появление его в моче - свидетельство нарушения функций почек, показатель как повреждения клубочкового, так и канальцевого аппарата нефрона. Причем, наибольшее количество белка в моче обнаруживается преимущественно при поражении канальцевого аппарата. Длительная протеинурия приводит к гипопроteinемии, нарушению коллоидно-онкотического статуса и динамического равновесия между кровью и тканями, вследствие чего развиваются отеки.

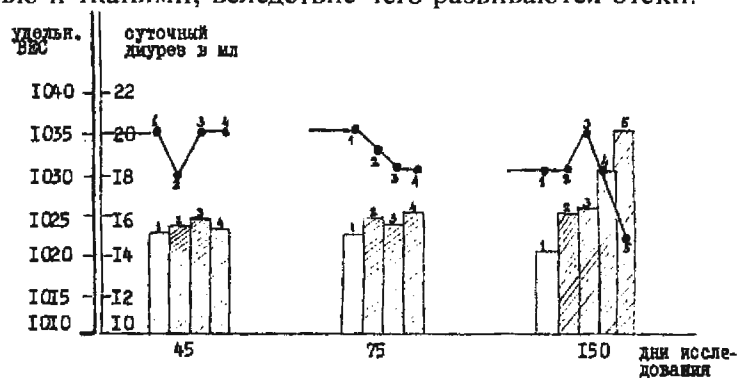


Рис.35. ДИНАМИКА СУТОЧНОГО ДИУРЕЗА И УДЕЛЬНОГО ВЕСА МОЧИ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА.

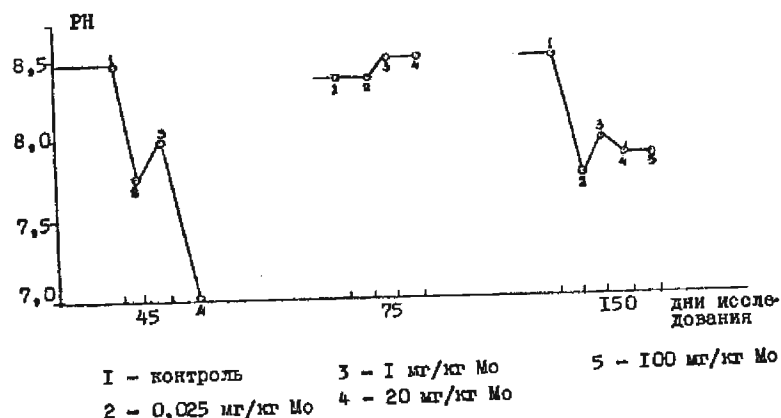


Рис.36. ДИНАМИКА РЕАКЦИИ МОЧИ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА У КРЫС.

Для подтверждения полученных нами данных о повреждающем действии молибдена на почки мы сочли важным проследить за содержанием белка в моче. Наблюдения были проведены на крысах и кроликах. Следует отметить, что при даче крысам молибдена 20 и 100 мг/кг нами были обнаружены в моче лишь следы белка.

Приходится согласиться с мнением Belazs et. al. (1963) о том, что определение белка в моче крыс является малочувствительным тестом. Результаты исследований Л. Г. Татевосян (1972) показали, что в моче кроликов, получавших 200 мг/кг молибдена в первые дни, обнаружено белка 0,033%, а уже на 20-30 день обнаружались лишь следы его. Автор полагает, что белок в моче кроликов обнаруживается в первые дни дачи молибдена, поэтому дальнейшие наблюдения мы проводили в различные сроки после дачи молибдена, а именно, на 2, 4, 6, 10, 20, 30 дни подкормки. Так, после дачи 300 мг/кг молибдена, уже на 2 день в моче появляется белок. Количество белка в моче в последующие дни подкормки возрастает и лишь к 30 дню происходит некоторое снижение его, которое мы склонны связать с гипопроteinемией, наступающей в эти сроки.

Молибден в количестве 350 мг/кг молибдена после однократной дачи вызывает у кроликов умеренное повышение белка в моче до 0,28% и на 11-12 день эти животные пали.

После однократной дачи 500 мг/кг молибдена у кроликов наблюдалось значительное увеличение белка в моче, доходившее до 1,26‰ и на 2 день животные пали.

При исследовании мочи телят контрольной зоны (Раздан) у некоторых из них в моче обнаружили следы белка, а у телят Анкаванской провинции белок в моче был обнаружен в количестве 0,033-0,066‰. У овец контрольной зоны белок в моче не был обнаружен, а у овец Анкавана - лишь следы его.

Следует упомянуть, что по данным некоторых авторов (Т. Б. Фисинина), у телят в молочном периоде обнаруживается белок в моче, по-видимому, вследствие еще несформированного гистогематического барьера почек. Поэтому наличие белка в моче овец и телят молибденовой провинции можно отнести как за счет большой проницаемости капилляров клубочков и, отчасти, с поступлением в организм избыточных количеств молибдена неизбежного в условиях обитания в местностях, обогащенных молибденом.

Наряду с определением белка в моче, немаловажное клиническое значение имеет определение таких показателей как суточный диурез, цвет, запах, прозрачность, удельный вес и реакция мочи, наличие в моче сахара и крови, а также микроскопическое исследование осадка мочи.

Исследования физико-химических свойств мочи проведенные Л. Г. Татевосян у крыс, получавших малые количества молибдена порядка 0,025, 1 и 20 мг/кг, не вызывали изменений суточного диуреза в течение всего хронического эксперимента (5 месяцев), удельный вес мочи колебался в пределах нормы, лишь у получавших 20 мг/кг молибдена отмечалась тенденция к увеличению его до 1,030. У этих крыс остальные показатели мочи без изменения. Сравнительно большие количества молибдена 100 мг/кг у крыс вызывали повышение удельного веса, сдвиги в реакции мочи и суточного диуреза, появление следов белка до 0,033‰, цвет мочи насыщенно-желтый, кровь и сахар отсутствуют (рис. 35, 36).

Опыты по изучению диуреза у кроликов показали, что в период дачи различных количеств молибдена (200, 300, 350 и 500 мг/кг) отмечалось снижение диуреза как до, так и после водной нагрузки. В условиях молибденовой провинции у телят и у овец также выявлено снижение часового диуреза, по срав-

нению с животными контрольной зоны, что указывает на снижение фильтрации и реабсорбции воды, связанных с преобладанием функциональных нарушений клубочкового аппарата. С этим связаны и нарушения концентрационной способности почек. Параллельно с уменьшением диуреза у кроликов повышался удельный вес мочи, наибольшее повышение его у кроликов, получавших 500 мг/кг молибдена (в 2-2,5 раза при  $P > 0,001$ ), цвет мочи насыщенно-желтый, с патологическими составными элементами. Повышен удельный вес мочи также у телят и овец хозяйств Анкавана по сравнению с контрольными животными.

Таким образом, избыточное поступление в организм животных молибдена приводит к олигоурии, сдвигам в реакции мочи, повышению удельного веса мочи, а также к протеинурии, гематурии и цилиндрурии.

## МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСАДКА МОЧИ

В исследовании осадка мочи наибольший интерес представляет обнаружение клеточных элементов - эритроцитов, лейкоцитов, элементов почечной ткани - эпителии, цилиндры и др. По данным Л. Г. Татевосян вышеуказанные элементы в моче кроликов были обнаружены лишь при даче 350 мг/кг и особенно 500 мг/кг. Из их числа были выявлены в большом количестве лейкоциты, нормальные и деформированные эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры, эпителий почечных лоханок.

У овец и телят хозяйств Анкавана, у которых обнаружена слабая степень протеинурии, удалось обнаружить в осадке мочи также лейкоциты, кристаллы гиппуровой кислоты, ураты, мочекислый аммоний и др.

Обнаружение в осадке мочи ряда патологических составных частей мочи подтверждает наш вывод о том, что большие количества молибдена вызывают не только функциональные расстройства почек, но и являются причиной органических повреждений.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕСОВОГО КОЭФФИЦИЕНТА ПОЧЕК

По заключению как отечественных, так и зарубежных исследователей определение весового коэффициента органов является весьма чувствительным тестом для раннего распознавания изменений, происходящих во внутренних органах.

Этот метод особенно ценен в токсикологии при оценке токсичности промышленных и других химических соединений.

Так, Н. И. Шумская и Н. М. Карамзина (1966) для оценки функционального состояния почек наряду с многочисленными тестами, определяли также весовой коэффициент почек под воздействием различных промышленных и химических веществ. Авторам удалось получить статистически достоверное увеличение весового коэффициента почек.

Г. Н. Заева и др. (1966) наблюдала увеличение весового коэффициента легких при интратрахеальном введении сульфенамидов и этиленмина.

Особого интереса заслуживают исследования Т. А. Асмангуляна (1969), обнаружившего повышение весового коэффициента большинства внутренних органов крыс при даче им молибденовокислого натрия.

Результаты наших исследований на крысах и кроликах показали, что под влиянием малых количеств молибдена (0,025-1 мг/кг) весовой коэффициент не изменяется и равняется 0,82 при контроле 0,80-0,87.

Молибден в количестве 20 и 100 мг/кг вызывает статистически достоверное увеличение весового коэффициента почек на 12 и 14 %, что указывает на наличие патологии в них.

Таким образом, данные наших исследований подтверждают имеющиеся литературные данные и свидетельствуют о том, что показатель весового коэффициента почек является чувствительным тестом для установления молибденового токсикоза (Л. Г. Татевосян и соавт., 1998).

## КРОВЕНАПОЛНЕНИЕ ПОЧЕК

Установление величины кровенаполнения почек может дать представление о сосудистых расстройствах, происходящих

в почках. Нами определение этого показателя проводилось по методу, описанному В. И. Лапченковым (1968).

Наблюдения были проведены на крысах, которым в течение месяца давали молибден в количестве 20 и 100 мг/кг (Л. Г. Татевосян, 1971). По нашим данным у контрольной группы крыс вес крови в почке был равен 120 мг, что составляло в среднем 21,4% веса почки.

У крыс, получивших 20 и 100 мг/кг молибдена, наблюдалось увеличение веса крови в почке до 130 и 180 мг соответственно, что составляло 22,4 и 25 % веса почки. Полученные результаты нашли подтверждение в наших дальнейших исследованиях по морфологической картине почек в аналогичных условиях, показавших выраженное полнокровие и значительные кровоизлияния в почечной паренхиме. Увеличение кровенаполнения почек также свидетельствует о нарушениях в почках под влиянием молибдена.

## ВНУТРИВЕННАЯ УРОГРАФИЯ

Использование рентгенологического исследования в диагностике заболеваний давно завоевало свое почетное место благодаря известным преимуществам - возможности прижизненного изучения динамики патологических процессов в организме и для исследования функциональной способности почек.

В доступной нам литературе не удалось найти сведения по рентгенологическому изучению болезней почек у животных.

Есть несколько указаний использования этого метода в экспериментальных исследованиях. Так, А. Г. Глухаревым (1961), наряду с изучением парциальных функций почек, была использована внутривенная урография и описана методика, которую мы использовали в наших исследованиях.

В вышедшей под редакцией Г. А. Зедгенидзе (1970) работе "Рентгенологическое исследование лабораторных животных", специальное место отведено исследованиям мочевыделительной системы, в которой рекомендуется метод урографии для исследования мочевыделительных органов лабораторных животных.

Метод внутривенной урографии в отличие от обзорных рентгенограмм, на которых не обозначены почечные сосуды и



просветы мочевыводящих путей, позволяет выявлять лишь с применением контрастных веществ (урографин, верографин и др.).

Урография и пиелография позволяют выявлять анатомические особенности и функциональное состояние органов мочевыделительной системы. Этот метод дает возможность видеть строение почечных лоханок, чашечек, состояние мочеточников, при чем тени почек выступают более отчетливо.

Как указывает В. А. Дьяченко (1956), Г. А. Зедгенидзе (1970), внутривенное контрастирование мочевых путей является простым, безвредным и физиологическим. На преимущества внутривенной урографии указывают также Jaffe, Radt (1931), С. И. Финкельштейн (1944), Л. А. Гинзбург (1961), Н. А. Ратнер и Г. А. Глезер (1965) и др.

В исследованиях с применением внутривенной урографии М. С. Григорян, Л. Г. Татевосян ставилась задача выявления структурных и функциональных изменений почек и мочевыводящих путей под влиянием молибдена.

Наблюдения были проведены на кроликах, которым давали 200 и 300 мг/кг молибдена. В качестве контрастного вещества был использован 60% раствор урографина, который быстро выделяется почками, заполняя почечные лоханки, мочеточники и мочевой пузырь. Внутривенное введение урографина легко переносилось кроликами и никаких побочных явлений не наблюдалось. Результаты урографии показали следующее: у контрольной группы кроликов почки и мочевые пути находятся в пределах анатомической нормы. Верхний полюс правой почки расположен на границе последнего грудного и первого поясничного позвонков (на уровне межпозвоночного диска), нижний полюс - на границе второго поясничного позвонка, его нижней трети. Размеры правой почки равны 3,6 x 2,3 см. (М. С. Григорян, Л. Г. Татевосян, В. М. Маркарян, 1971, 1998).

Левая почка расположена на уровне верхнего края третьего поясничного позвонка, а нижний - на уровне нижней границы четвертого поясничного позвонка. Размеры левой почки равны 3,5 x 2,2 см.

Мочеточники обеих почек отходят от лоханок под тупым углом. Чашечки удлинены, имеют форму вытянутой подковы, шейки чашечки сужены.

Заполнение чашечно-лоханочной системы контрастным веществом происходит на 10 минуте (рис. 37, 38).



Рис. 37 ВНУТРИВЕННАЯ УРОГРАФИЯ КОНТРОЛЬНЫХ КРОЛИКОВ ЧЕРЕЗ 10 МИНУТ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ УРОГРАФИНА.



Рис. 38 ВНУТРИВЕННАЯ УРОГРАФИЯ КРОЛИКОВ, ПОЛУЧАВШИХ 200 И 300 мг/кг МОЛИБДЕНА ЧЕРЕЗ 30 МИНУТ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ УРОГРАФИНА.

Подопытная группа кроликов получала в течение 1 месяца молибден в количестве 200 мг/кг. На контрастных урограм-

мах теней на конкременты не выявлены. Верхний полюс правой почки расположен на уровне верхнего края первого поясничного позвонка, нижний полюс - на уровне трети второго позвонка. Верхний полюс левой почки расположен на уровне верхнего края третьего поясничного позвонка, а нижний несколько ниже середины четвертого поясничного позвонка, размеры равны 3,3 x 2,2 см. Лоханки эктазированы, чашечки более округленные и менее контрастны, шейки чашечек расширены. Контрастированная чашечно-лоханочная система хорошо видна на 30 минуте.

У другой группы кроликов, получавших 300 мг/кг молибдена, отмечена аналогичная картина, что и у кроликов получавших 200 мг/кг молибдена, с той лишь разницей, что у них справа наблюдалось некоторое усиление шеек чашечек, сглаженность форниксов и спазм проксимального устья мочеточника, сохранившийся на всей серии снимков. На 30 минуте у них отчетливо было видно тугое заполнение чашечно-лоханочной системы. Размеры правой почки равны 3,2 x 2,1 см, левой 3,1 x 2,1 см.

При анализе контрастных урограмм легко убедиться в понижении концентрационной способности почек. Так, если у контрольных кроликов заполнение чашечно-лоханочной системы отмечалось на 10 минуте, то у кроликов, получивших молибден, заполнение происходило на 30-ой минуте.

Наряду с этим, нами были выявлены расширение и сглаживание форниксов чашечек, спазм шеек чашечек и верхнего устья мочеточников.

В качестве дополнительного диагностического признака нами определялся рено-кортикальный индекс, показывающий отношение площади чашечно-лоханочной системы к площади всей почки, предложенный в 1960 г. Vuorinen, Ruykönen, Antilla (В. М. Перельман, К. А. Голубева, 1970).

Для получения величины рено-кортикального индекса измеряли продольный и поперечный размер почки и расстояние между выступающими частями почечно-лоханочной системы в продольном и поперечном направлении. В норме данный индекс равен 0,37, а при заболеваниях мочевых путей атрофического или воспалительного происхождения индекс повышается и носит название симптома Hadson (рис. 39, 40).

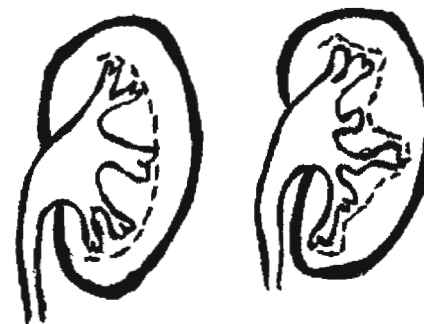


Рис.39. Схематическое изображение симптома Hadson / по А.Я.Пытелю и Ю.А.Пытелю /

По нашим данным рено-кортикальный индекс в норме равен 0,37. Молибден в избыточных количествах (200 и 300 мг/кг) вызывает повышение его, достигающее соответственно до 0,45 и 0,48 ( $P < 0,001$ ). Не исключено, что повышение рено-кортикального индекса есть следствие дистрофических изменений почечной паренхимы и также связано с резким полнокровием и кровоизлиянием в строму. Как видно из приведенного, использование контрастной урографии позволило обнаружить изменения в чашечно-лоханочной системе, в условиях избыточного поступления молибдена в организм животного, показывающее и подтверждающее поражение почек (Л. Г. Татевосян, М. С. Григорян, Н. В. Маркарян, 1998).

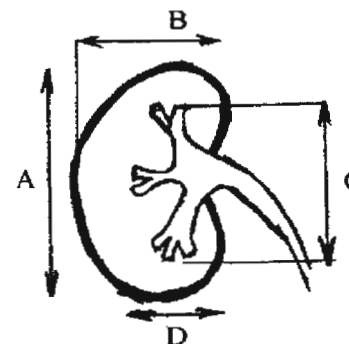


Рис.40. Схема расчета рено-кортикального индекса  
 А·В- площадь почки;  
 С·D – площадь чашечного – лоханочной системы;  
 $\frac{C \cdot D}{A \cdot B}$  = рено-кортикальный индекс.

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА

Для полноты суждения о влиянии молибдена на различные органы, в том числе и на почки, представляют большой интерес изучение морфологической картины почечной ткани в изучаемых нами условиях.

В доступной нам литературе по данному вопросу имеются весьма скудные данные. Так, в работе С. Л. Еолян и С. А. Овсепян (1966) приводятся данные по изучению влияния молибдена на паренхиматозные органы при ингаляционном (респираторном) введении молибдена. Ими был обнаружен склероз почечных клубочков с запустением капилляров, скоплением форменных элементов в них. Сравнительно незначительные изменения отмечены ими в извитых канальцах. В других паренхиматозных органах отмечаются дистрофические изменения, а в легких определяется ателектаз и эмфизема. Авторы склонны изменение в почках отнести, наряду с общетоксическим действием молибдена, также за счет гиперурикемии, развивающейся под влиянием молибдена. В. С. Спиридонова (1966) в опытах на крысах под влиянием хлорида молибдена обнаружила зернистую дистрофию эпителия извитых канальцев, полнокровие сосудов, кариолиз и др. Аналогичные изменения в почках наблюдала О. Я. Могилевская (1963).

Результаты изучения Л.Г.Татевосян морфологической картины почек крыс под влиянием молибдена показали следующее: при продолжительной даче крысам малых количеств молибдена порядка 0,025 мг/кг изменений в морфологической картине почечной ткани не отмечено, все функциональные элементы соответствуют таковой почек контрольных крыс. При длительной даче крысам молибдена в количестве 1, 20, 100 мг/кг в почках отмечено полнокровие сосудов с явлениями белковой зернистой дистрофии в эпителии извитых канальцев разной степени.

У кроликов, получавших ежедневно в течение месяца 300 мг/кг молибдена, нами обнаружено, что почки полнокровны, в клубочках определяется наличие единичных эритроцитов, зернистая дистрофия в эпителии извитых канальцев (рис. 41, 42), в ткани почек вокруг сосудов круглоклеточный инфильт-

рат, отдельные клубочки увеличены в размерах и имеют "лапчатый" вид (рис. 43, 44). Группа кроликов, которым задавали молибден в количестве 350 мг/кг, пали на одиннадцатый день подкормки. В почках этих животных при микроскопическом изучении обнаружено расширение и переполнение сосудов кровью. Кровоизлияние в строму почек, канальцы плотным кольцом окутаны скоплениями эритроцитов (Л.Г.Татевосян, Н.В.Маркарян, 1999).

Выявленные нами патоморфологические изменения в почках характерны для гломерулонефрита. Это дает основание заключить, что при сравнительно длительном поступлении в организм больших количеств молибдена в почках развивается явление интракапиллярного гломерулонефрита, приводящего к недостаточности почек.

Установленные нами различные функциональные нарушения почек при молибденовом токсикозе находят убедительное подтверждение в выявленных нами патоморфологических изменениях.

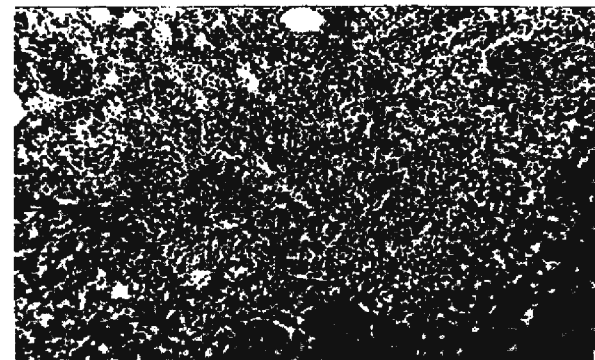


Рис.41 Крыса, получавшая 20 мг/кг молибдена. В почках некоторое полнокровие клубочков и зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев. Окраска - гематоксилин-эозином, ув. 9·12,5.

Таким образом, глубокие исследования, проведенные нами в эксперименте и в натуральных исследованиях, позволяют считать установленным, что при молибденовом токсикозе развивается почечная недостаточность, при которой отмечаются функциональные и морфологические нарушения, являющиеся патогномотичными для молибденового токсикоза (М.С.Григорян, 1982).

Изученные показатели функций почек, в том числе и уровень мочевой кислоты в крови и моче, как конечное звено пуринового обмена, могут быть использованы в установлении диагноза молибденоза.

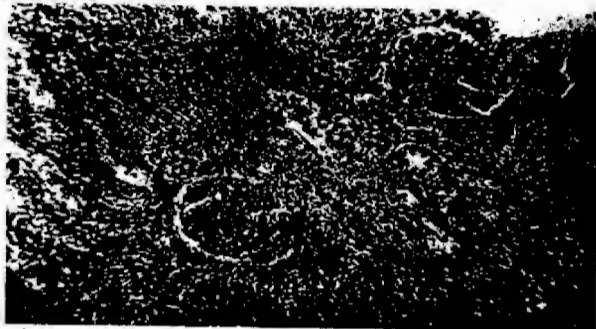


Рис.42 500мг/кг молибдена вызывает выраженное понокровие клубочков почки и кровоизлияние в строму. Зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев. Ув. 9 · 12,5.

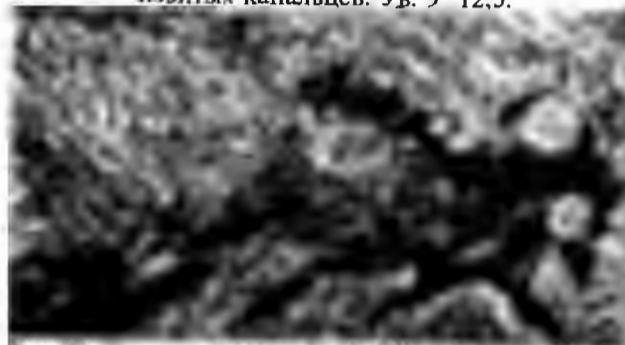


Рис.43 Кролик, получавший 350 мг/кг молибдена. В строме н. 9 · 12,5.

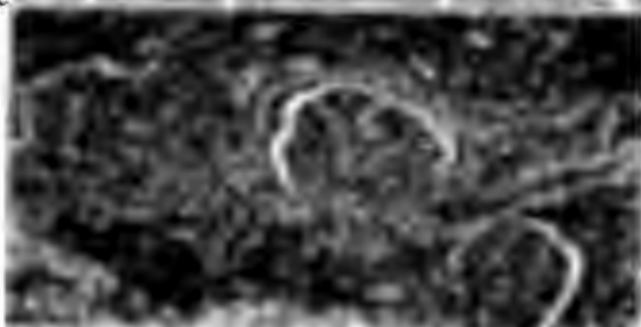


Рис. 44 Клубочки увеличены в размерах, имеют "лапчатый" вид с выраженной гиперемией и кровоизлиянием. В строме на фоне зернистой дистрофии отмечается лимфоидная инфильтрация. Ув. 20 · 12,5.

## ГЛАВА XI

### КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ МОЛИБДЕНОЗА ЖИВОТНЫХ

Молибденоз - эндемическое заболевание, относящееся к микроэлементозам, возникающее вследствие избыточного поступления молибдена в организм. В настоящем молибденоз животных рассматривается как "болезнь адаптации" у животных, содержащихся в хозяйствах биогеохимических провинций (БГХП), обогащенных молибденом.

В Армении молибденоз установлен у рогатого скота в Анкаванской молибденовой БГХП.

Нами в эксперименте у овец и лабораторных животных создавалась модельная форма молибденоза (молибденовая интоксикация) путем дачи различных количеств молибдена (молибдат натрия) от 20 мг/кг до 500 мг/кг. Клиническая картина молибденоза представлена нами в настоящей работе на основании собственных исследований с привлечением данных литературы.

Молибден, как и другие химические элементы, попадая в животный организм, может в нем откладываться. Он обнаружен во всех биологических средах организма и в большом количестве в паренхиматозных органах - почки, печень и др.

Выделяется молибден из организма почками, через кишечник, кожу, а также желчью и молоком.

Многолетние собственные исследования как в эксперименте, так и в натуральных наблюдениях, позволили нам существенно пополнить клиническую картину молибденоза рогатого скота и молибденовую интоксикацию у лабораторных животных новыми данными.

Молибденоз протекает в острой и хронической форме, в зависимости от количества и продолжительности поступления молибдена в организм. Клиническая картина острой формы экспериментального молибденоза подразделяется на три периода: первый - начальный период, первичная реакция на введенный молибден, длится от нескольких часов до 2-3 дней и проявляется в виде возбуждения, беспокойства, активных дви-

гательных реакций, агрессивности и др. Указанные признаки мы относим за счет сдвигов, происходящих в центральной нервной системе под влиянием молибдена, что получило подтверждение в наших исследованиях по изучению состояния микроциркуляторного русла ткани головного мозга, твердой мозговой оболочки и др. В этот период шерсть взъерошена, происходит частое мочеиспускание и дефекация, отмечается потеря аппетита, вплоть до отказа от пищи и воды, повышается температура тела на 1-2°, наступает тахикардия, тахипное. Очевидно, что все эти нарушения являются следствием возникающей дисфункции вегетативной нервной системы с повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (рис.45).



Рис.45. Слева - крысы, получавшие 20, 100 и 500 мг/кг молибдена.  
Справа - контрольная группа крыс.  
/ По Л.Г.Татевосян и Н.В.Маркарян /

Первый период острой формы молибденоза соответствует стадии тревоги при стресс-реакции. Нередко в этой стадии животные погибают от общей молибденовой интоксикации (чаще всего при даче подопытным животным 300 и 500 мг/кг). Если животные не погибают, то болезнь переходит во вторую стадию. В этой стадии постепенно спадают слабость и угнетенное состояние. Животные по-прежнему отказываются от корма, резко падает живая масса. Появляются выраженные признаки трофических расстройств: шерстный покров теряет натуральный блеск, тускнеет, происходит депигментация ее, местами выпадает клочьями. Диарея усиливается, развивается олигурия, температура тела снижается, иногда становится ниже показаний нормы. Отмечается брадикардия, брадипное.

В эту стадию выраженных клинических признаков у животных на первый план выступает расстройство пищеварения. У рогатого скота серьезные нарушения установлены в рубцовом пищеварении, вследствие чего уменьшается образование летучих жирных кислот, снижается уровень нуклеиновых кислот в рубцовой жидкости, повышается содержание кетоновых тел. Характерно для этой стадии сокращение популяций микрофлоры и фауны обитающих в рубце. Понижается ферментивная активность, в том числе целлюлозолитическая.

Описанные диспептические нарушения наблюдаются как в острой, так и в хронической формах болезни.

Происходят значительные сдвиги в функции печени, выражающиеся в повышении содержания гликогена в печени, гипогликемии, нарушении желчеобразования и желчевыделения. Наблюдается подавление ферментативного катализа, ведущее к нарушению обмена веществ. В частности, это выражается понижением уровня общего белка крови и альбумино-глобулинового коэффициента.

Весьма характерно для этого периода повышение активности аминотрансфераз-АЛТ и АСТ, свидетельствующее о развивающихся гипобиотических и некробиотических процессах в печени.

Молибден оказывает не одинаковое влияние на содержание фосфолипидов печени, в состав которых входят ацил-ненасыщенные жирные кислоты, фосфатилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатилсерин. Во все сроки эксперимента у крыс

эти показатели уменьшаются, но увеличивается количество лизофосфатидилхолина, в особенности в период полного развития молибденового токсикоза. Это связано с перекиссацией липидов, с одной стороны, и повышением активности фосфолипазы  $A_2$ , с другой. По-видимому, изменения происходящие в составе фосфолипидов, оказывают существенное влияние на процессы перекисного окисления, которые в свою очередь, в известной мере, определяют развитие и характер молибденовой интоксикации.

Особое место в течение молибденовой интоксикации занимает нарушение пуринового обмена, ведущего к накоплению в крови мочевой кислоты. Однако наличие у животных фермента уриказы предотвращает накопление ее в суставах животных.

Вследствии нарушения функций почек изменен водно-солевой и микроэлементный обмен. В крови и тканях (в особенности в печени и почках) повышено содержание молибдена, понижено содержание меди, что связано с повышением активности молибденсодержащей ксантиноксидазы и понижением активности медьсодержащего церулоплазмينا.

Нашими исследованиями определены нарушения основных функций почек, прежде всего, фильтрационно-реабсорбционной, азотовыделительной, хлорвыделительной функции, со всеми последствиями, приведенными нами в соответствующей главе. Нарушения функций почек подтверждены нашими рентгенологическими и патоморфологическими исследованиями, позволившими установить гломерулонефрит с признаками почечной недостаточности.

В костной ткани животных происходит нарушение фосфорного обмена, свидетельством которого является понижение активности щелочной фосфатазы крови и тканей. Развивается остеопороз.

В системе крови установлена гипохромная анемия, ведущая к гипоксемии, к снижению активности каталазы, СДГ, оксидазы и др., при одновременном повышении содержания SH-групп, глутатиона, гепарина, рассматриваемое нами как компенсаторный процесс.

Установлен также лейкоцитоз со сдвигом ядра влево и низкими показателями клеточного индекса.

Отмечается повышение СОЭ, вязкости крови, ускорение времени свертывания крови. При более продолжительном поступлении молибдена, содержание гепарина значительно повышается, и время свертывания удлиняется, при повышенных показателях гематокритного числа и вязкости крови.

В кроветворных органах наблюдается опустошение лимфоидной ткани, аналогично тому, как и при стресс-реакции, вызванной различными стрессорами. По П.Д. Горизонтову процесс опустошения происходит за счет миграции лимфоидных клеток.

После прекращения дачи молибдена, у оставшихся в живых подопытных животных, описанные явления молибденового токсикоза постепенно ослабевают, и животные выздоравливают, хотя со значительной потерей живой массы.

Острая форма молибденноза, у животных обитающих на территории молибденовых провинций, развивается вскоре после перевода их со стойлового содержания на пастбищное. В период, когда в растениях много растворимых форм молибдена, нередко овцы поедают траву вместе с почвой при выкорчевывании ее, и в организм попадает молибден, имеющийся не только в поедаемой траве, но и в почве. Острая форма болезни у этих животных проявляется диареей, потерей живой массы, трофическими расстройствами, снижением продуктивности, в том числе репродукцией. Нередко животные abortируют и т.п. (Рис.46,47,48).

Динамика биохимических, гематологических и др. показателей, полученных у животных в эксперименте, нашла подтверждение в исследованиях и у животных молибденовых провинций.

При переводе животных на "немолибденовые" пастбища (эталонная зона) признаки молибденноза постепенно ослабевают.

При продолжительной даче животным сравнительно небольших количеств молибдена в эксперименте у них развивается хроническая форма молибденовой интоксикации, при которой признаки молибденноза проявляются слабо, а некоторые могут отсутствовать (температура, тахикардия, тахипное) как при любой другой хронически протекающей болезни.

Характерным для хронического течения молибденноза, по нашим данным является снижение общей резистентности и

реактивности организма в силу слабой активности ее защитных систем. Хроническая форма молибденоза определяется примерно у 15-45% животных, обитающих в молибденовых провинциях. Болезнь протекает в стертой форме, со слабо выраженными характерными для нее признаками, некоторые из которых вовсе отсутствуют.

У 45-50% животных молибденовой провинции признаки молибденоза выражены настолько слабо, что нередко не поддаются определению. По-видимому, у этих животных развивается процесс адаптации к повышенному количеству поступающего в организм молибдена. Вместе с тем у них определяется сравнительно низкая резистентность.

Как нам представляется, у животных содержащихся в геоэкстремальных условиях, в данном случае в БГХП обогащенной молибденом, гомеостаз организма поддерживается формирующимся новым функциональным уровнем регуляторных механизмов, обеспечивающих адаптацию животных.

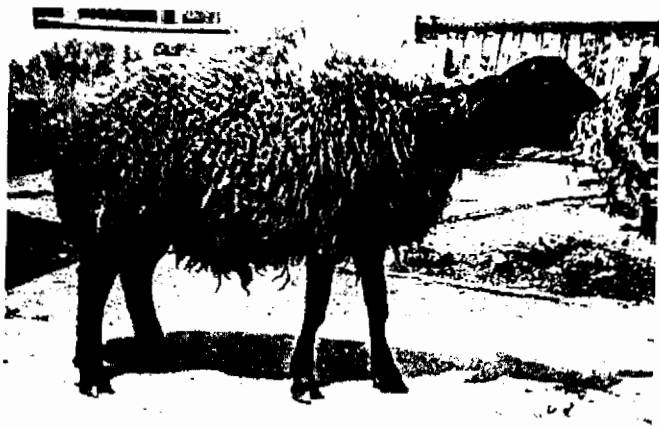


Рис.46 Модельная форма молибденоза. Трофические расстройства в виде депигментации шерсти. (Григорян М.С., Брутян А.С.)

Молибденоз у животных можно определить по основным клиническим признакам болезни - диарея, трофические расстройства, снижение веса, продуктивности и др. Из биохимических показателей, изученных нами, надежным в распознавании этой болезни является определение аминотрансфераз АЛТ и

АСТ, активность которых при этой болезни неизменно повышается, что свидетельствует о повреждении клеток перенхиматозных органов (печень). При этом активность фермента щелочной фосфатазы понижена и, в свою очередь, свидетельствует о нарушениях, происходящих в костях скелета (остеопороз).

В общих лечебных мерах, при молибденовом токсикозе лечебный эффект дают средства, обладающие М-холинолитической и  $\alpha$ -адренолитической активностью. Благоприятное влияние оказывает также сульфат меди ( $\text{CuSO}_4$ ).

Можно применять и адаптогены (элеутеракокк).



Рис.47 Модельная форма молибденоза. Трофические расстройства в виде выпадения шерсти. (Григорян М.С., Брутян А.С.)



Рис.48 Спонтанная форма молибденоза. Овца, принадлежащая хозяйству села Анкаван. (Григорян М.С., Брутян А.С.)

## ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ МОЛИБДЕНОЗЕ

При патолого-анатомическом исследовании (вскрытие) кроликов и крыс, павших от молибденовой интоксикации, было выявлено следующее. По данным Н. В. Маркарян (1996), слизистые оболочки ротовой полости и анального отверстия бледные, вокруг последнего дегтеобразные каловые массы. Кожа сухая, волосяной покров грубый, потускневший, легко удаляется, местами выпадение шерсти. Скелетные мышцы бледные и дряблые. Кости, связки и суставы без видимых изменений. При внутреннем осмотре брюшная полость содержит красноватую, непрозрачную жидкость. Брюшина влажная, блестящая, светло-красного цвета. Брыжеечные сосуды выражены и переполнены кровью. Грудная полость без постороннего содержимого, плевра гладкая. Легкие отечны с многочисленными точечными кровоизлияниями, местами в состоянии ателектаза, бронхи закупорены экссудатом. Сердце увеличено в объеме, красно-бурого цвета. Сосуды сердца переполнены кровью. Миокард напряжен. Кровь в полостях сердца не свернувшаяся. Эпикард и эндокард гладкие, блестящие. Аорта и лёгочная артерия набухшие, переполнены кровью. Тимус и лимфоузлы уменьшены в размерах. Сальник без видимых жировых отложений. Селезёнка слегка отечна, края закруглены, дряблой консистенции, тёмно-красного цвета, на разрезе вся поверхность в мелких точечных кровоизлияниях, трабекулы хорошо заметны, соскоб пульпы умеренный. Печень увеличена в 1,5-2 раза, тёмно-богрового цвета, местами с серо-коричневым оттенком, дряблой консистенции. На всей поверхности печени точечные кровоизлияния. Жёлчный пузырь переполнен желчью зеленовато-коричневатого цвета, проходимость жёлчного протока сохранена. Почки несколько увеличены, дряблые, красно-коричневого цвета с сероватым оттенком. Капсула легко снимается. Под капсулой многочисленные точечные кровоизлияния, заметны красные полости связанные с полнокровием клубочков и кровоизлияниями в полость капсулы и канальцев. Граница между корковым и мозговым слоем сглажена. Капилляры мозгового слоя полнокровны. Надпочечники увеличены и кровенаполнены. Мочевой пузырь содержит

мочу тёмно-соломенного цвета. Сосуды стенок мочевого пузыря кровенаполнены и увеличены. В желудочно-кишечном тракте признаки катарального воспаления, на слизистой многочисленными диапедезными кровоизлияниями. Стенки желудка и 12-перстной кишки изъязвлены. Оболочки головного мозга в состоянии застойной гиперемии. Крупные сосуды переполнены кровью, набухшие. Между оболочками и в расширенных полостях желудочков мозга некоторое скопление прозрачной жидкости. Головной мозг светло-розового цвета. На его поверхности точечные кровоизлияния. Спинной мозг визуально не изменён.

На основании протоколов проведённых вскрытий поставлен патологоанатомический диагноз молибденозиса (молибденового токсикоза) при наличии всех признаков молибденового отравления - застойной гиперемии мозговых оболочек, застойной гиперемии и отёка лёгких, застойной гиперемии и расширения сердца, застойной гиперемии печени, геморрагического нефрита, катарально-геморрагического гастроэнтерита.

Результаты гистологических исследований некоторых органов, взятых после вскрытия, у кроликов и крыс показали, что в головном мозгу отмечается полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки, дистрофические изменения.

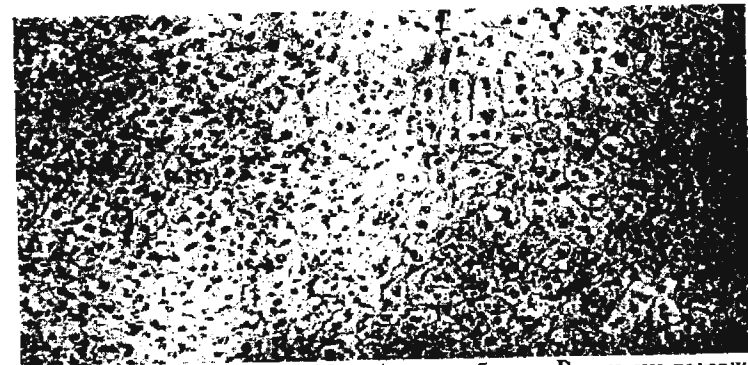


Рис.49 Кролик, получавший 500 мг/кг молибдена. В печени выраженная вакуолизация гепатоцитов с просветлением цитоплазмы. Гемосидероз эндотелиоцитов. Ув. 9x12,5. (Н.В.Маркарян)

В миокарде очаги альтерации типа некробиоза, нерезкий межклеточный отёк, сосуды стромы полнокровны, вокруг них лимфогистиоцитарные скопления.



В печени вакуольная дистрофия гепатоцитов, в синусоидах стаз и зернистая дистрофия, массивный гемосидероз звездчатых эндотелиоцитов и т.п.

В селезёнке нерезкая гиперплазия фолликулов, полнокровие, стаз.

В почках кровенаполнение клубочков и стромы, где имеются массивные круглоклеточные инфильтраты, выраженная зернистая дистрофия.

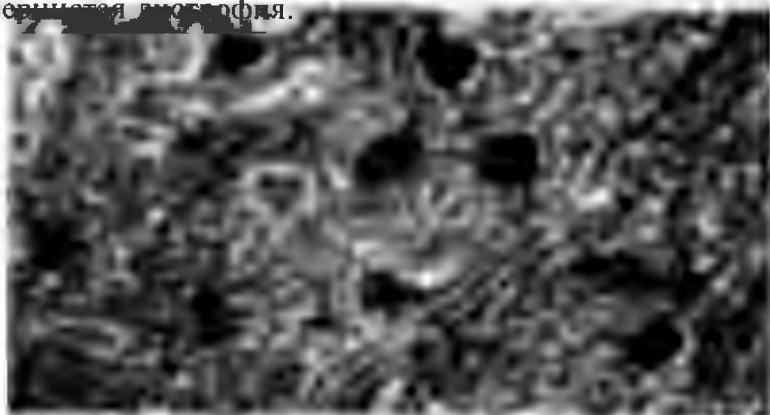


рис.50 Кролик, получавший 500 мг/кг молибдена. В почках выраженная гиперемия клубочков и кровоизлияния в строму, на фоне зернистой дистрофии извитых канальцев. Ув. 9x12,5. (Татевосян Л.Г., Маркарян Н.В.)



Рис.51 Крыса. В печени нарастание венозного полнокровия с появлением периваскулярной лимфо-гистиоцитарной инфильтрации под влиянием 1 мк/кг молибдена. (Татевосян Л.Г.).

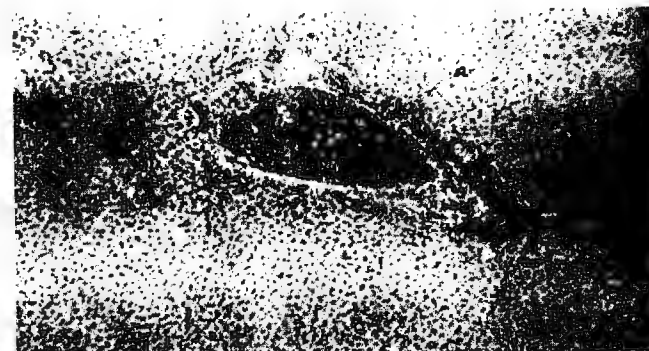


Рис.52 Крыса. В печени выраженная периваскулярная и перипортальная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация. Вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов под влиянием 20 мг/кг молибдена. Ув. 9x12,5. (Татевосян Л.Г.)

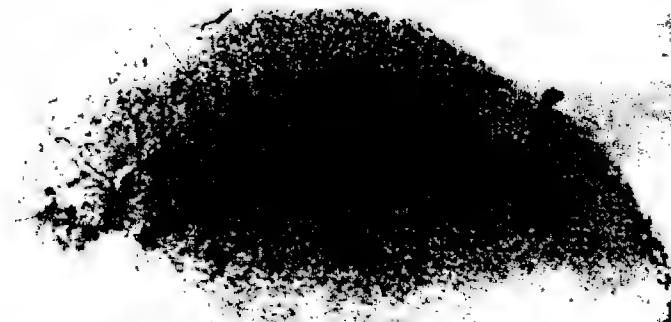


Рис.53 Крыса. В головном мозге местами стаз, признаки отека под влиянием 20 мг/кг молибдена. Ув. 9x12,5. (Маркарян Н.В.)

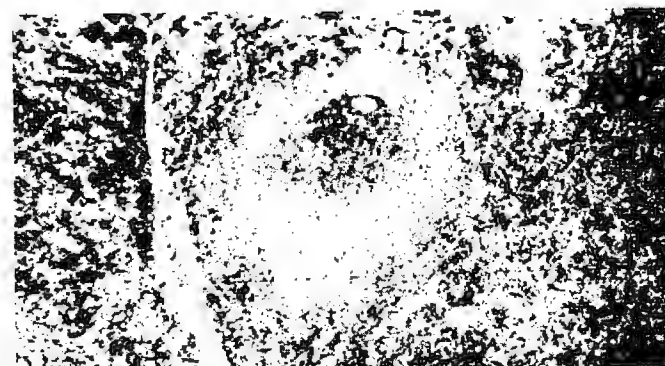


Рис.54 Крыса. Умеренная гиперплазия фолликулов селезенки под влиянием 20 мг/кг молибдена. Ув. 9x12,5. (Татевосян Л.Г., Маркарян Н.В.)

У группы кроликов, получавших в 2,5 раза больше меди, чем молибдена изменения в морфологической картине почек и печени выражены значительно слабее, что свидетельствует о физиологическом антагонизме между молибденом и медью.

Анализ гистологических исследований, проведённых на животных, получавших различные количества молибдена и соотношения молибдена и меди, выявил ряд характерных изменений в структуре печени, почек, сердца, селезенки и головного мозга, позволяющих свидетельствовать о развитии в этих органах патологических процессов, в основном воспалительного характера.

Таким образом, подводя итоги результатов гистохимических, морфофизиологических и патологоанатомических исследований, можно считать установленным, что под влиянием молибдена происходят глубокие нарушения в микроциркуляции различных органов и тканей с развитием капилляротрофической недостаточности и нарушений транскапиллярного обмена, играющие существенную роль в патогенезе молибденового токсикоза (Tadevosyan, Grigoryan, Markaryan, 1998; Markaryan, 1998).

## ГЛАВА XII

### АДАПТАЦИЯ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ МОЛИБДЕНОВОЙ И МЕДНО-МОЛИБДЕНОВОЙ БИОГЕОХИМИЧЕСКИХ ПРОВИНЦИЙ

Вопросы биологической адаптации живых организмов в условиях среды обитания находятся в ряду важнейших общетеоретических и прикладных проблем.

Актуальность этой проблемы в настоящее время сильно возросла в связи с резким ухудшением экологической обстановки на всей планете.

Адаптация - морфофизиологическое приспособление живых организмов к конкретным условиям обитания во внешней среде. В ней следует различать: первое - свойство организма, сформировавшееся в процессе эволюционного развития и способствующее сохранению его жизни, жизни потомства и вида; второе - свойство, позволяющее формированию физиологических реакций, лежащих в основе приспособления всего живого к изменению окружающих условий и направленных к сохранению внутренней среды - гомеостаза.

Изменения, происходящие в процессе адаптации, касаются всех уровней организма - от субклеточно-молекулярных до целостного организма.

В процессе адаптации животных большое значение имеет пластичность нервной системы, позволяющая организму восстанавливать контакт и равновесие с изменяющимися условиями внешней среды (Schmidt-Nielsen, 1979).

Существенное значение в успешности процесса адаптации имеют исходное состояние резистентности и реактивности организма, возраст и др. Под влиянием относительно длительных экспериментальных воздействий в организме возникает адаптивная перестройка функциональных систем. Известно, что колебания условий среды, в которых может происходить адаптация, имеют определённый предел для каждого данного организма. Переход за эти пределы вызывает у животных болезни адаптации или даже их гибель (Selye, 1937, 1950).

В развитии учения об адаптации огромную роль сыграло

положение о взаимосвязи организма и внешней среды, выдвинутое создателем русской физиологической школы И.М.Сеченовым, продолженное И.П.Павловым, Л.А.Орбели, А.Н.Северцовым, И.И.Шмальгаузенем, Х.С.Коштыянцем и др. Работы указанных учёных легли в основу современных представлений о механизмах адаптации, роли эволюции, экологических факторов и др. Заслуживают упоминания работы И.Н.Василевского (1974), Л.Е.Панина (1978), А.П.Костина (1979) и др., показавших, что эволюционно прогрессивны те животные, которые способны противостоять неблагоприятным воздействиям внешней среды благодаря формированию у них соответствующих регуляторных механизмов.

А.М.Уголев (1985, 1989) определяет адаптацию как возникшее в процессе эволюции соответствие структуры и функции органов условиям среды обитания.

Справедливость этого определения подтверждается и нашими исследованиями, позволяющими считать, что адаптация - активный процесс приспособления структуры и функции к обычным и экстремальным условиям среды, направленным на поддержание динамического равновесия организма в среде обитания.

Для дальнейшего изучения процесса адаптации и раскрытия её механизма М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян (1972-1992) провели многолетние комплексные физиолого-экологические исследования. Наблюдения проводились в субрегионах биосферы с избыточным содержанием молибдена и меди, а также в местностях с обычным содержанием в среде этих элементов. Наряду с этим были проведены модельные опыты на лабораторных животных и овцах.

Фактический материал, полученный авторами, позволил существенно дополнить современные воззрения на процессы адаптации, в частности, к геохимическим факторам среды, выдвинутым В.В.Ковальским (1982).

На основании результатов исследований М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян (1989, 1991) впервые определены различные степени адаптации животных, содержащихся в хозяйствах молибденовой и медно-молибденовой БГХП Армении.

Критерием для определения степени адаптации служили показатели функционального состояния вегетативной нервной

системы, резистентности и реактивности, активности ряда ферментных систем, обмена веществ, основных вегетативных функций организма (система крови, пищеварения, печени, почек и др.).

По данным М.С.Григорян, Л.Л.Бадаловой и Л.Г.Татевосян (1978, 1980) у большей части обследованных овец, адаптированных в Анкаванской молибденовой БГХП (Мо:Си=5:1), в различные сезоны года определяется низкая степень показателей естественной резистентности. Так, содержание лизоцима, гликопротеидов, церулоплазмينا и общего белка в сыворотке крови во все сезоны годы значительно ниже, соответственно на 16,7-33,3, 35-60,6, 20-32,7, 38,5-60,4 и 20,3-30% по сравнению с таковыми у овец эталонной зоны, свидетельствующие о низкой резистентности и реактивности животных. Это, несомненно, связано с изменением физико-химических свойств белков крови, достоверным снижением уровня метаболических процессов при адаптации в этом субрегионе, проявляющееся ослаблением активности щелочной фосфатазы, каталазы, сукцинатдегидрогеназы, соответственно в сезонной динамике на 23,6-44,3, 6,5-48 и 15,7-22,4%. (М.С.Григорян и др., 1996).

Низкий уровень метаболизма приводит к снижению биосинтеза белка и продуцирования энергии. При избыточном поступлении молибдена организм переходит на более экономный путь энергозатрат и потребления кислорода.

Адаптивная перестройка с мобилизацией защитных систем нами установлена также в системе окислительно-восстановительных процессов - глутатиона и сульфгидрильных групп, гепарина и щелочных резервов крови у овец молибденовой провинции, которые достоверно выше на 29,4-41,1, 5-37,5, 206-428 и 8-23,8% в разные сезоны года по сравнению с таковыми у овец эталонной зоны. (Л.Г.Татевосян, 1999, 2001).

Проведённые исследования показали, что этот путь перестройки следует рассматривать как важный элемент адаптации в контексте ферментных её механизмов. Наша концепция вполне подтверждается известным в литературе положением об энзимохимических механизмах регуляции функций организма, выдвинутым Х.С.Коштыянцем (1950).

Изучение морфологической картины крови у овец в ус-

ловиях молибденовой и медно-молибденовой БГХП выявило достоверно высокое содержание эритроцитов при низком количестве в них гемоглобина на 3,7-25,5% в разные сезоны года, по сравнению с таковыми у овец эталонной зоны. В этих условиях эритроцитоз имеет адаптационно-компенсаторное значение.

В крови овец молибденовой БГХП установлен умеренный лейкоцитоз с лимфоцитозом. Однако в весенне-летнее время, когда в воде, растительности и почве отмечается избыток растворимых форм молибдена, вызывающий у животных воспалительные процессы желудочно-кишечного тракта и др. органов, отмечается более значительный лейкоцитоз с повышением числа нейтрофилов и базофилов.

Аналогичная закономерность изменений в морфологической картине крови и в биохимических показателях подтверждается нашими экспериментальными исследованиями на животных, получавших различные количества молибдена; наряду с этим у них повышены также вязкость крови и гематокритный показатель, снижены осмотическая резистентность эритроцитов и время свёртывания крови.

Установлено, что токсическое влияние молибдена на организм находится в прямой зависимости от количества поступившей в организм меди. У большей части овец молибденовой БГХП уровень молибдена в крови, по нашим данным, постоянно повышен в 5-8 раз, причем в разные времена года неодинаково, что вызывает молибденовую интоксикацию, тогда как уровень меди близок или ниже уровня его в крови овец эталонной зоны. Об этом свидетельствует также низкая активность медьсодержащего церулоплазмينا - 2,01 - 2,37 мг%, при контроле - 3,85 - 5,25 мг% и высокая активность молибден - содержащей ксантинооксидазы - 5-7 мин, при контроле - 10 - 12,3 мин (по Рихарту) в крови овец эталонной зоны. Повышение активности ксантинооксидазы ведет к усилению синтеза мочевой кислоты, к повышению его уровня в крови до 5,5 - 5,7 мг%, против 3,3 - 3,5 мг% (эталонная зона) с незначительным уменьшением его в моче, вызывая нарушение пуринового обмена у 30 - 40% животных, с развитием молибденового токсикоза (Л.Г.Татевосян, 1997; табл. 11).

Таблица 11.

Активность ксантинооксидазы крови и содержание мочевой кислоты в крови и моче у овец молибденовой, медно-молибденовой и эталонной зоны /М±м/ (Татевосян Л.Г.)

Исследуемые районы	Активность ксантинооксидазы /мин./	Мочевая кислота в сыворотке крови /мг%/	Мочевая кислота в моче /мг%/
Молибденовая биогеохимическая провинция	5,6±0,8 P>0,001	5,7±0,6 P>0,001	25,0±1,03 P<0,5
Медно-молибденовая биогеохимическая провинция	10,8±0,95 P>0,05	4,0±0,5 P<0,5	28,2±1,2 P<0,05
Эталонная зона	12,3±1,05	3,3±0,14	26,4±2,2

У овец, обитающих в медно-молибденовой БГХП, сезонная динамика изученных показателей аналогична таковым у овец молибденовой БГХП, с той лишь разницей, что у овец медно-молибденовой БГХП не наблюдается явлений молибденового токсикоза, очевидно вследствие нормальной работы выделительных органов, а также известного физиологического антагонизма между молибденом и медью, т.к. наличие сравнительно большего количества меди в организме вытесняет молибден. При этом у адаптированных овец медно-молибденовой провинции изменения в показателях пуринового, фосфорного, белкового, энергетического обмена менее значительны и слабее выражены, чем у овец молибденовой БГХП, за исключением более низких показателей естественной резистентности (пропердин 1:27-30, против 1:60-90, лизоцим 1:5,4- 1:10, против 1:10-20 у овец эталонной зоны).

В развитие исследований М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян по выяснению механизмов адаптации значительное место отведено изучению функционального состояния симпатoadренальной (САС) и холинореактивной системам (ХРС) на примере определения содержания адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), ацетилхолина (АХ), гепарина и активности холинэстеразы (ХЭ) в крови овец. Для сравнительной характеристики симпатической и адренальной звеньев САС, выяснения различий в процессе биосинтеза катехоламинов и их метаболизма вычислены коэффициенты, характеризующие отношение НА:А, НА : ДА.(Л.Г.Татевосян и др., 1987, 1999).

Результаты этих исследований показали, что в крови 30 - 40% овец молибденовой провинции содержание адреналина достоверно ниже на 38%, чем у овец эталонной зоны, а содержание норадреналина и дофамина достоверно выше концентрации этих аминов соответственно на 133,3 и 231,2% (Табл. 12).

Таблица 12.  
Содержание катехоламинов в крови овец /M±m/  
(Татевосян Л.Г.)

Показатели крови	Районы исследования		
	Молибденовая БГХП	Медно-молибденовая БГХП	Эталонная зона
Норадреналин, нмоль/л	18,8±1,72 P<0,05	23,0±3,0 P<0,05	14,1±0,11
Адреналин, нмоль/л	0,54±0,05 P<0,05	0,87±0,05 P<0,05	0,87±0,1
Отношение НА:А	34,8	26,4	16,2
Дофамин, нмоль/л	138,1±6,51 P<0,001	159,2±8,44 P<0,001	59,8±2,72
Отношение НА:ДА	0,136	0,144	0,235

На основании полученных данных можно также отметить, что низкий уровень адреналина в крови овец молибденовой БГХП свидетельствует об угнетении защитных свойств организма.

По соотношению НА:А, НА:ДА видно, что при избыточном поступлении в организм молибдена наблюдается угнетение САС и активация его симпатического звена, что свидетельствует об адаптивной перестройке этой важной регулирующей системы. Исследования Л.Г.Татевосян, проведенные по изучению холинреактивных систем (АХ-ХЭ, гепарин) показали, что у 35-45% овец молибденовой БГХП во все сезоны года содержание ацетилхолина достоверно повышено в пределах 27-80% при низкой активности холинэстеразы на 27-35%, по сравнению с таковыми у овец эталонной зоны. Снижение активности ХЭ свидетельствует об ингибирующем влиянии молибдена на этот фермент, приводящее к увеличению в крови

овец ацетилхолина, следствием чего является повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (Рис. 55, 56).

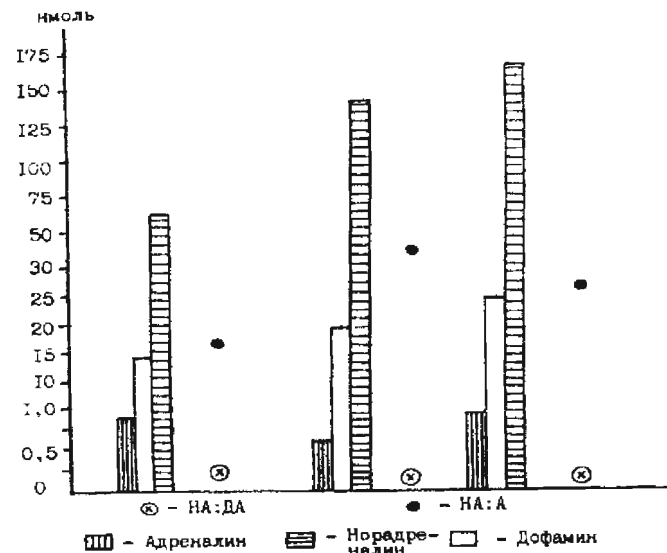


Рис.55 Содержание катехоламинов в крови овец в различных условиях обитания (Татевосян Л.Г.)

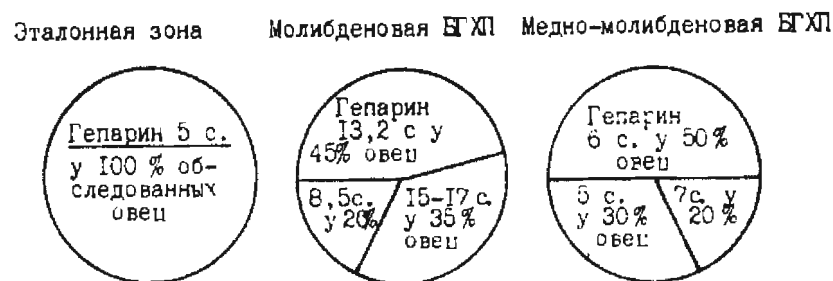


Рис.56 Содержание гепарина в крови овец в различных условиях обитания.

По данным М.С.Григорян, Н.В.Маркарян (1986), Л.Г.Татевосян (1986, 1994), значительно повышено и содержание гепарина в крови овец молибденовой провинции. Это мы объясняем компенсаторной мобилизацией приспособительных свойств организма, что согласуется с концепцией Б.П.Лукаши-

на (1982) о том, что гепарин в экстремальных условиях образует комплекс гепарин-адреналин, ведущий к снижению функциональной активности гормонального и медиаторного звеньев САС.

Из приведённого следует, что у части овец молибденовой провинции устанавливается новый уровень регуляторных механизмов. Адаптационная перестройка функций с напряжением одних систем и угнетением других направлена на формирование в организме новых соотношений метаболитов, что следует оценивать как необходимое условие существования при длительном поступлении в организм избыточных количеств молибдена. Как показали многолетние исследования М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян, у адаптированных в молибденовой БГХП животных формируются новые, экологически обусловленные параметры жизнедеятельности, отличающиеся от таковых у животных эталонной зоны.

Авторам представляется, что в пусковом механизме адаптации части животных (40-45%) в молибденовой БГХП, значительную роль играет активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и симпатического звена САС с угнетением его адреналового звена, а также установленные нами ферментные механизмы адаптации. У другой части животных (15-35%) адаптация не определяется или носит слабо выраженный характер, что приводит к хроническому молибденовому токсикозу, с характерными клиническими проявлениями эндемической болезни и специфическими изменениями биосинтетических процессов, резким снижением продуктивности и др.

В медно-молибденовой БГХП, с преобладанием в среде обитания меди над молибденом ( $Mo:Cu=1:2,5$ ), у большей части (примерно у 65-75%) обследованных овец, уровень адреналина в крови по данным Л.Г.Татевосян (1991) соответствует его содержанию в крови овец эталонной зоны (табл. II). При этом уровень норадреналина у них на 63%, а дофамина на 166,2% выше, чем у овец эталонной зоны. Эти данные свидетельствуют о том, что в случае избыточного поступления в организм молибдена и меди выброс катехоламинов повышается, а это способствует активации биосинтетических процессов, с переходом на новый уровень функционирования. В этих усло-

виях животные адаптируются удовлетворительно, гомеостаз не нарушается, продуктивность их не снижается. Об удовлетворительной адаптации овец медно-молибденовой БГХП свидетельствуют и полученные данные Л.Г.Татевосян по системе ацетилхолин-холинэстераза и гепарина. Так, активность холинэстеразы колеблется в пределах низких границ нормы, а содержание ацетилхолина и гепарина - в пределах физиологических границ.

Обобщая результаты исследований по изучению механизмов адаптации в различных экологических условиях Армении, в регионах с нормальным и избыточным содержанием в среде обитания молибдена и меди, авторы считают установленным, что удовлетворительная адаптация животных происходит вследствие поэтапного включения нейрогуморальных звеньев вегетативной нервной системы, обеспечивающие состояние динамического равновесия.

На основании полученных данных М.С.Григорян и Л.Г.Татевосян впервые определены 4 степени адаптации и составлена схема адаптивной реакции животных на избыточное поступление в организм молибдена и меди (Схема I).

У животных молибденовой БГХП определены I, II, III, IV степени адаптации, а у животных медно-молибденовой БГХП - I, II и III степени адаптации.

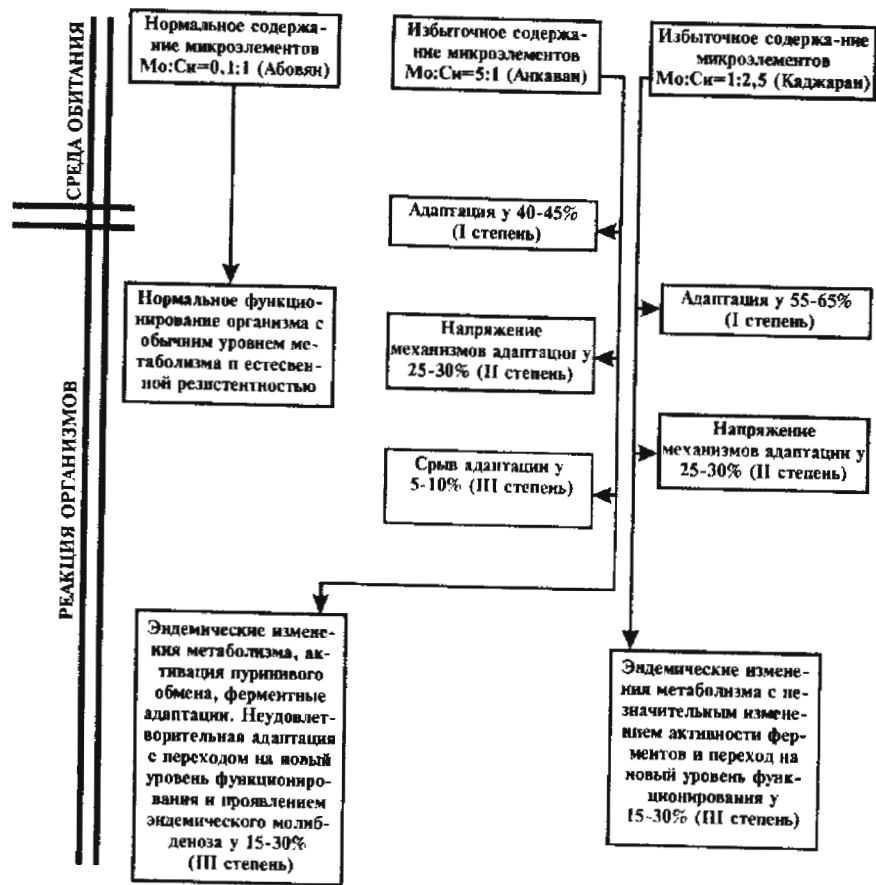
I степень - удовлетворительная адаптация, когда все изученные физиолого-биохимические параметры колеблются в пределах физиологической нормы, сохраняется физиологический гомеостаз.

II степень - напряжение некоторых показателей механизмов адаптации, в результате чего сохраняется гомеостаз и животные удовлетворительно адаптируются.

III степень - неудовлетворительная адаптация с переходом на новый уровень функционирования, когда нарушаются некоторые параметры гомеостаза, при этом одна часть животных - низкорезистентные - плохо адаптируются и болеют ("болезнь адаптации"), а другая часть - норморезистентные - адаптируются удовлетворительно.

IV степень - срыв адаптации, приводящая к заболеваниям и нередко к гибели животных.

СХЕМА 1. АДАПТИВНАЯ РЕАКЦИЯ ОВЕЦ НА СОДЕРЖАНИЕ В СРЕДЕ МОЛИБДЕНА И МЕДИ.

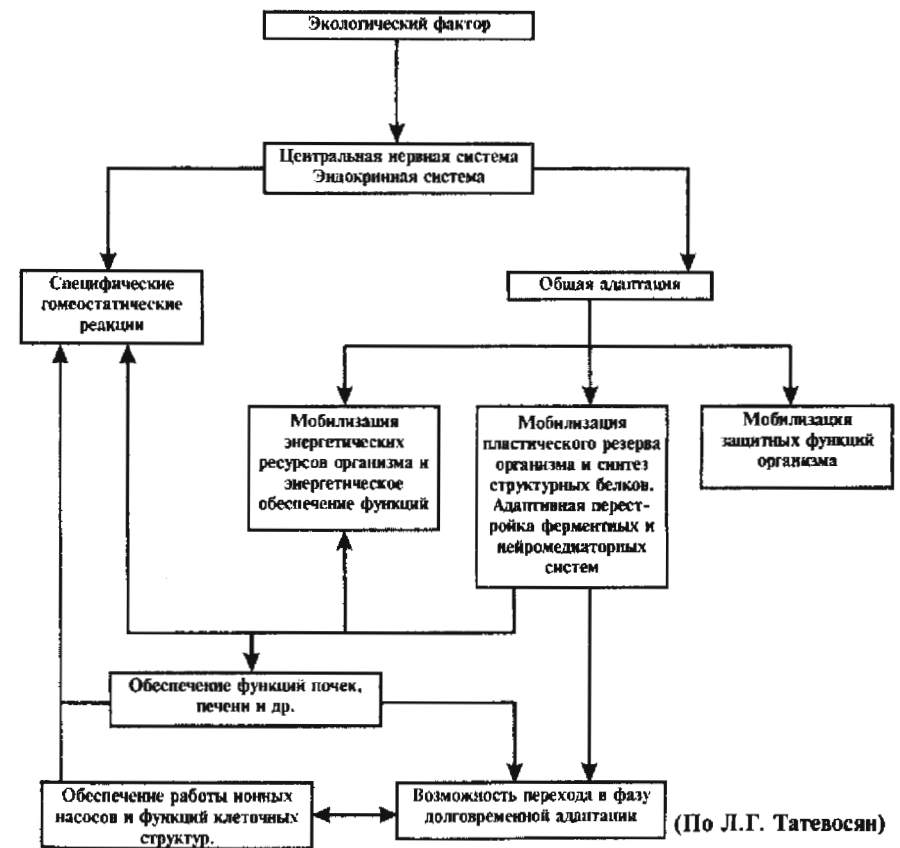


Согласно концепции Ф.З.Меерсона (1981) в отличие от срочных адаптационных реакций, для осуществления которых в организме имеются установившиеся механизмы, в случае реализации долговременного процесса адаптации возможно участие генетических компонентов. Наличие таких механизмов - особенно важная сторона механизмов общей адаптации.

Данные собственных многолетних исследований позволяют нам сформулировать следующую концепцию: в механизмах долговременной адаптации животных, обитающих в течение

ряде поколений в условиях повышенного поступления в организм молибдена, играют роль не только морфофизиологические и биохимические адаптации, но и генетические, проявляющиеся наследственными изменениями характерных видовых особенностей, путём приобретения этими животными нового экологически обусловленного уровня жизнедеятельности.

СХЕМА 2. МЕХАНИЗМ ОБЩЕЙ АДАПТАЦИИ.



Таким образом, итоги комплексных исследований позволяют раскрыть эколого-физиологические и энзимо-химические механизмы адаптации животных, разводимых в предгорной и горной зонах Армении и субрегионах биосферы с избыточным содержанием в среде обитания молибдена и меди. Эти

механизмы являются частными механизмами общей теории адаптации и в известной мере обогащают новыми данными учение об адаптации (Схема 2).

На основании полученных данных нами составлена общая схема механизмов адаптации, предложено определение и прогнозирование степени адаптации и естественной резистентности у животных в различных экологических условиях обитания, а также разработаны и изданы методические рекомендации "Определение степени адаптации овец в различных экологических зонах" (1989).

### ЛЕЧЕБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТ МОЛИБДЕН

В доступной нам литературе удалось найти лишь незначительное число препаратов, содержащих различные соли молибдена.

1. Препарат "Neobon" содержит большой спектр витаминов (А, В, С, D, Е), гормонов и микроэлементов, в том числе молибден (натрия молибдената) в количестве 0,066 мг. Препарат назначается пожилым людям при алиментарной и железодефицитной анемии, при витаминной и минеральной недостаточности, а также для усиления образования половых гормонов. Выпускается в капсулах фирмой "Пфизер" (Нью-Йорк).
2. Комплексный препарат "Vitalal" содержит все витамины, микроэлементы, в том числе аммония молибдената в количестве 0,005 мг. Выпускается в драже фармацевтической фабрикой "Польфа" (Польша).
3. Препарат, содержащий микроэлементы-железо, алюминия сульфат (1,05%) и аммония молибдат (0,28%) - изготовлен в лаборатории Т.Е. РИОМ (Франция). Применяется при анемиях, оказывает гемопозитическое действие.
4. Препараты, содержащие молибден с биоактивными веществами Мо-5 (ампулы) и Мофит (таблетки), используются для стимуляции гемопоеза, как антианемическое средство.

5. Препарат "Капли Береша плюс" содержит в своём сложном составе также молибден. Изготавливается жидкость в Венгрии.
6. Олиговит (Oligovit) - драже, комплексный поливитаминно-минеральный препарат, содержит также молибден 0,0001 г. Применяется при гиповитаминозах, анорексии, для повышения толерантности к физическим и умственным нагрузкам, назначают также рековалесцентам и др.
7. Зубная паста Dentifrice "Albion" содержит ряд микроэлементов, в том числе и молибдат магнезия (Molybdate de magnesium) - 0,003 г. Изготовлено лабораторией терапевтической биологии LTB. - Hazerbrouck.
8. Напиток высококалорийный - TwoCal<sup>®</sup>HN. High Nitrogen Liquid Nutrition is a nutritionally complete, high-calorie liquid food. Содержит комплекс белков, углеводов, витаминов, аминокислот и микроэлементов, в том числе молибден — 38 мкг. Изготовлено ABBOTT Laboratories, USA. Применяется для поддержания защитных функций организма.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы не претендуют на то, что в монографии приводятся исчерпывающие сведения о биологической роли молибдена.

В работе показано благотворное действие биотических количеств молибдена на важнейшие функции живого организма, а также патогенное действие его больших количеств. Авторы считают, что настоящая работа дает основание для дальнейших исследований биологической роли молибдена и, в особенности, в направлении его взаимодействия с другими микроэлементами - медью, серой, цинком, железом, кобальтом и др.

Известно, что Армения является страной с пестрым орографическим обликом, обладающей большим разнообразием микроэлементов в среде. Однако биологическая роль многих из них слабо или вовсе не изучена.

Изучение вопросов геохимической экологии является важной основой для оздоровления экологической ситуации в регионах, профилактики эндемических заболеваний и мн. др.

Мы надеемся, что настоящий труд вдохновит соответствующих специалистов заняться изучением биологических свойств и роли микроэлементов и не сомневаемся, что результаты этих исследований будут представлять не только безусловный научно-теоретический интерес, но и иметь большое прикладное значение в народном хозяйстве.

Нет необходимости доказывать, что использование микроэлементов в медицине, фармации, сельском хозяйстве (например, в качестве добавки к рациону животных) должны быть научно обоснованными.

## ЛИТЕРАТУРА

- Абраров А. Влияние кобальта и меди на гемопоэз и состав гемоглобина при алиментарной анемии у белых крыс. Вопросы питания, 22, № 4, 39, 1963.
- Авакян М.А. К вопросу о токсичности молибдена. Автореф. дисс..., Ереван, 1966.
- Авакян В.М., Чилингарян А.Г. Поиски препаратов, блокирующих адренорецепторы в ряду производных бензофурана. Изв. АН Арм.ССР, Биол. науки, Т.16, № 12, 3, 1963.
- Агроклиматический справочник по Армянской ССР. Л., 1961. 265с.
- Агроклиматические ресурсы Армянской ССР. Л., 1976. 388 с.
- Акопян О.А. Нарушение пуринового обмена у крыс под воздействием концентрата молибдена. Материалы II итог.конф., посвященные вопросам гигиены труда и профпатологии. Ереван, 103, 1964.
- Алиев М.А., Арестова С.И., Дуйшеналиева Ш. Горно-адаптационная гипергепаринемия и её саногенетическое влияние на артериальное давление при гипертонии у собак. В кн.: Гепарин - физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. М., 1973, с.13.
- Аникин Г.Ф., Брюханов В.М. Действие фторидов на функцию почек крыс. В сб.: Регуляция функции почек и водно-солевого обмена. Вып. 1, Барнаул, 123, 1968.
- Андервуд Э. Микроэлементы у животных. В кн.: Микроэлементы. Изд. иностранной литературы, М., 50, 1962.
- Аничков С.В. Некоторые итоги фармакологического анализа химической чувствительности каротидного клубочка. Физиол. журн. СССР, 37, № 1, 28, 1951.
- Арутюнян С.Ш., Риш М.А. Эндемическая иктерогемоглобинурия овец в Туманянском районе Армянской ССР. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в сельском хозяйстве и медицине. Самарканд, 1990. С.340.
- Асмангулян Т.А. Гигиенические аспекты охраны водоёмов в Армянской ССР. Автореф. дисс... Ереван, 1969.
- Асмангулян Т.А., Григорян М.С., Татевосян-Маркарян Л.Г. Дополнительные материалы к экспериментальному обоснованию предельно допустимой концентрации молибдена в воде. Материалы научн.сессии, посвящ.100-летию со дня рождения В.И.Ленина. Ереван, 306, 1970.

- Бабенко Г.А. Некоторые итоги перспективы развития учения о микроэлементах как биотиках в медицине. В кн.: Микроэлементы в медицине. Киев, 3, 1968.
- Бабенко Г.А., Решёткина Л.П. Применение микроэлементов в медицине, 1971, 220 с.
- Бакирова В.Г., Даутов Р.К. Влияние экологической обстановки на содержание молибдена в природных водах. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в с/х и медицине. Самарканд, 1990, с.8.
- Бала Ю.М., Лифшиц В.М. Обмен и клиническое значение никеля, ванадия, марганца, молибдена и хрома при некоторых формах малокровия. В кн.: Микроэлементы в медицине. Ивано-Франковск, 1965, с. 11.
- Бахромеев И.Р., Айрапетян Е.И. Об изменении тонуса вегетативной нервной системы. Тр. ЕрЗВИ, 1, 21, Ереван, 1934.
- Бахромеев И.Р., Григорян М.С. Гликемический эффект при болевом раздражении. Тр. ЕрЗВИ, 5, 74, Ереван, 1937.
- Берзинь Я.М. Соли кобальта и меди как средство борьбы с сухоткой сельскохозяйственных животных. Автореф. дисс..., Рига, 1950.
- Бернштейн Ф.Я. К вопросу о влиянии микроэлементов на активность гормонов. Физиол.журн.СССР, 33, 2, 209, 1947.
- Бернштейн Ф.Я. О биологической роли меди. Успехи современной биологии. Т.24, вып. 2, 177, 1950.
- Бернштейн Ф.Я., Холод В.М., Жигунова А.Т. Материалы о влиянии микроэлементов IV группы периодической системы Менделеева на углеводный обмен в организме животных. Материалы докл. науч.конф., посвящённая 90-летию Казанск. вет. и-та. Казань, 1963, с.365.
- Бессарабов Б.Ф., Митюшников В.М., Федоровский А.Н. Неспецифическая резистентность сельскохозяйственной птицы. В кн.: XXI Всемирный ветеринарный Конгресс. М., 1979, с.3.
- Биренбаум А.В. О взаимодействии между некоторыми микроэлементами /Mn, Mo, Co/ и аскорбиновой кислотой в организме белых крыс. Укр. биох. журн., т.34, № 2, 253, 1962.
- Бисон К. Влияние почв на содержание микроэлементов в растениях и на питание животных. В кн.: Микроэлементы. М., 95, 1962.
- Блюгер А.Ф. Механизм гиперферментемии при патологических процессах. В кн.: Ферменты в медицине, пищевой промышленности и с/х. Киев, 1968, с.55.
- Бобко Е.В., Белоусов М. Геохимия и биология минеральных удобрений. Химизация соц. земледелия, 1934, т.3, № 22, с. 112.
- Бортельс Х. Молибден как катализатор биологических процессов. Архив микробиологии /немец./, 1, 333, 1930.
- Болотников И.А. Иммунопрофилактика инфекционных болезней птиц. М., Россельхозиздат. 1982, 183 с.
- Брутян А.С. Влияние молибдена на показатели рубцового пищеварения. Тез. докл. науч. конф. посв. 60-летию Великой Октябрьской Революции. Тр.ЕрЗВИ, 1977, с.65.
- Брутян А.С. Влияние молибдена на динамику азотистых фракций рубцовой жидкости и крови животных. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и с/х. Чебоксары, 1986, т.3. С.175.
- Брутян А.С. Влияние молибдена на обмен железа и цинка у овец. Ереванский зоовет.институт - к 60-летию. Тез.докл., 1988, с.37.
- Булганин И.А., Белорыбкина Л.И. Рецепторная функция вегетативных ганглиев. Физиол. журн. СССР, т.45, № 12, 1413, 1959.
- Бух Ф.Л. Система пропердина. Патифизиол. и exper. терапия. М., 1957, № 4, с.55.
- Быков К.М., Черниговский В.Н.Интерорецепторы желудка. Физиол. журн. СССР, т.33, № 1, 3, 1947.
- Вакалюк П.М. Железо и кобальт в крови и моче больных хроническими нефритами. В кн.: Микроэлементы в медицине. Ивано-Франковск, 1965.
- Васильева Е.А. Клиническая биохимия с/х животных. М., 1974, 192 с.
- Васильев Н.В. Некоторые итоги развития учения о естественном иммунитете. В кн.: Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Челябинск, 1979, с.3.
- Васильев Н.В., Михайлов И.А., Васильева И.А. О взаимосвязи уровня сывороточного лизоцима с числом лейкоцитов. Антибиотики, 1975, №4, с.315.
- Васильевский И.Н. Адаптивная саморегуляция функций. М., 1977, 327 с.
- Вернадский В.И. Биосфера, очерки первый и второй. Л., 1926, 146 с.

- Вернадский В.И. Очерки геохимии. Госиздат., М.-Л., 1927.
- Вернадский В.И. Проблемы биогеохимии. М., 1980, 226 с.
- Виноградов А.П. Химический элементарный состав организмов и периодическая система Д. Менделеева. Природа, 8, 1933, 28.
- Виноградов А.П. Биогеохимические провинции и эндемии. Докл. АН СССР. 1938, т.28, с.4.
- Виноградов А.П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. Молибден. М., 1957, 298 с.
- Виноградов А.П., Виноградова Х.Г. Молибден в почвах СССР. Докл. АН СССР, 1943, т.62, № 5, с. 657.
- Войнар А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., 1960, 544 с.
- Гантваргер Ф.М. Белковые фракции плазмы крови овец в здоровом состоянии, при анафилактическом шоке и охранительном торможении. Автореф. дисс... Саратов, 1955.
- Геворкян Г.Г. Влияние молибдена и меди на восстановление некоторых показателей крови кроликов после частичного удаления костного мозга. Изв. с/х наук Арм.ССР, № 11-12, 1964.
- Геворкян Г.Г. Динамика некоторых показателей крови при экспериментальном и спонтанном молибденозе рогатого скота. Материалы докл. конф. молодых научных работников ЕрЗВИ, 1965.
- Геворкян Г.Г. Влияние молибдена на систему крови животных. Автореф. дисс... Ереван, 1966.
- Геворкян Г.Г., Григорян М.С. Некоторые физико-химические свойства крови при экспериментальном и спонтанном молибденозе рогатого скота. Изв. с/х наук Арм.ССР, № 10, 1965.
- Геворкян С.В. Влияние различных количеств молибдена на активность каталазы крови крыс. Тез.докл.науч.конф. молодых научных сотрудников ЕрЗВИ, Ереван, 1972, с.14.
- Геворкян С.В. Влияние молибдена на некоторые функции печени. Сообщ. II. Материалы V Закавказ. науч.конф. патофизиологии. Баку, 1982, с. 120.
- Геворкян С.В. Физические показатели и гистологическая картина некоторых органов при молибденовом токсикозе. Научн.тр.ЕрЗВИ, Ереван, 1983, вып. 54, с.57.
- Геворкян С.В. К вопросу о влиянии молибдена на некоторые показатели функций печени. Тр. НИИР, ЕрЗВИ, Ереван, 1984, с. 127.
- Геворкян С.В. Динамика некоторых показателей функций печени при молибденовом токсикозе. Тез.докл. VI Закавказ. конф. патофизиологов, Ереван, 1985, с. 66.
- Геворкян С.В. Динамика аденозинтрифосфорной и креатинфосфорной кислот в печени при молибденовом токсикозе. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и с/х. Чебоксары, 1986. Т.Ш, с. 211.
- Геворкян С.В. Функции печени при молибденовом токсикозе. Автореф. дисс... Ленинград, 1989.
- Генкин А.М. Содержание гликогена в цельной крови, форменных элементах и плазме детей и взрослых. Бюлл.эксп.биол. и медицины. Т.7,вып.2-3, 213, 1939.
- Гендивилис С.А. Роль и взаимосвязь гепарина и гистамина при нормальной и изменённой реактивности организма. Автореф. дисс... Каунас, 1970.
- Георгиевский В.И. Минеральный обмен. В кн.: Руководство по физиологии. Физиология с/х животных. Л., 1978, 217-255.
- Георгиевский В.И., Анненков Б.П., Самохин В.Т. Минеральное питание животных. М., 1970, 471 с.
- Герасименко В.Г. Влияние различных уровней минерального питания на биохимические показатели и продуктивность животных. Автореф. дисс... Львов, 1981.
- Глухарев А.Г. Исследование функций почек у кроликов. Лабораторное дело. 1961, № 5, с. 17.
- Голосова Т.В., Аникина Т.П. Роль лизоцима в антимикробной резистентности организма. В кн.: Биологическая роль лизоцима и его лечебное применение. Караганда, 1972, с. 28.
- Горизонтов П.Д. Гомеостаз. М., 1976 а и 1976 б.
- Горизонтов П.Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма. Физиол.журн. СССР, Киев, 1981, т.27, № 3, 317.
- Горизонтова М.П., Алексеев О.В., Чернух А.М. Роль тучных клеток в нарушениях сосудистой проницаемости у крыс при иммобилизационном стрессе. Бюлл. экспер. биологии. М., 1975, т. 29, № 3, с. 23.
- Горшкова Т.Н., Ломазова Х.Д., Метальников Л.М. Уровень гепарина на разных этапах онтогенеза. В кн.: Гепарин, Л., 1969.
- Горбелик Р.В. Содержание белка и белковых фракций в крови новорожденных ягнят. Тр. Сарат.ЗВИ, т.6, с.169, 1956.

- Григорьева Т.А. Рецепторы аорты. В сб.: Морфология чувствительной иннервации внутренних органов. М., 1948, с. 84.
- Григорян М.С. Система гистамин-гистаминаза при боли. Автореф. докт. дисс... Л., 1952.
- Григорян М.С. Некоторые болевые эффекты при лучевом поражении. Тезисы докл. IX Всесоюзного съезда физиол., биохим., фармак. М., 1959, 106.
- Григорян М.С. Материалы по экспериментальному молибденозу овец. Материалы Международного конгресса по ветеринарной медицине. Лейпциг, 1964.
- Григорян М.С. Материалы по экспериментальному и спонтанному молибденозу рогатого скота /сообщ. 3/ Материалы науч. конф. ЕрЗВИ за 1965-66гг., Ереван, 1967, с.66.
- Григорян М.С. Влияние молибдена на динамику сульфгидрильных групп и глутатиона крови овец. Тр. ЕрЗВИ, вып. 29, 1968, с.28.
- Григорян М.С. Влияние кобальта на поглотительную способность РЭС. Материалы науч. конф., посвящённая 50-летию установления Советской власти в Армении. Ереван, 1970, с.34.
- Григорян М.С. Материалы по молибденовому токсикозу животных. В сб.: Материалы семинара по биогенной миграции химических элементов в биосфере и методы её изучения. М., 1972.
- Григорян М.С. Некоторые показатели системы крови при молибденовой интоксикации. В сб.: Материалы IV Закавказ. конф. патофизиологов. Баку, 1975.
- Григорян М.С. Динамика катехоламинов при молибденовой интоксикации. Тез. докл. науч. конф. посвящённая Международному году женщин. Ереван, 1975, с.35.
- Григорян М.С. Некоторые показатели кроветворения в поздние сроки молибденовой интоксикации. Сб. тр. Грузинского общества патофизиологов, посв. 100-летию со дня рождения Воронина, Тбилиси, 1980.
- Григорян М.С. Сравнительная характеристика нарушений при спонтанном и экспериментальном молибденозе овец. Тр. Юбилейной науч. конф. посв. 50-летию ЕрЗВИ. Ереван, 1981.
- Григорян М.С. Молибденовый токсикоз и некоторые функции организма. Актуальные вопросы патологии. Баку, 1982.
- Григорян М.С. Гепарин и естественная резистентность. Тез. докл. науч. конф. ЕрЗВИ. Ереван, 1987.
- Григорян М.С. К вопросу о молибденовом токсикозе. Тез. докл. науч. конф. посв. 60-летию Ереван, 1988, с. 51.
- Григорян М.С. Морфофункциональные нарушения печени и почек при молибденовом токсикозе. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в с/х и медицине. Самарканд, 1990, с. 358.
- Григорян М.С. Некоторые аспекты механизма молибденового токсикоза. В кн.: Современные проблемы патологической физиологии. Ереван, 1985, с.75.
- Григорян М.С., Саркисян А.А. О механизме лейкоцитарной реакции на боль и гипертензию. Бюлл. эксп. биол. и мед., 13,1,71, 1942.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Кормовой фактор и естественная устойчивость сельскохозяйственных животных. Ереван, 1962, 25 с.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Динамика некоторых биохимических показателей крови при экспериментальном молибденозе овец. Материалы докл. Всесоюз. науч. конф. посвящённая 90-летию Казанского ветеринарного института. Казань, 1963, с. 370.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Влияние молибдена на углеводный обмен. Известия АН Арм.ССР, Сельхознауки, № 10, 109, 1963.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Влияние молибдена на углеводный обмен. Тез. науч. сообщ. X съезда Всесоюз. физиол. общества. Т.П., вып. 1, 1964, с. 229.
- Григорян М.С. Материалы по молибденовому токсикозу животных. В сб.: Материалы по молибденовому токсикозу животных.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Молибденос и некоторые биохимические сдвиги крови у овец. Тез. науч. сообщ. X съезда Всесоюз. физиол. общ-ва. Т.П., вып. 1, 1964, с.230.
- Григорян М.С., Чилингарян А.Г., Геворкян Г.Г. Влияние молибдена на животный организм. Материалы VI Всесоюз. конф. патофизиологов. Тбилиси, 1964.
- Григорян М.С., Чилингарян А.Г. К вопросу о влиянии молибдена на некоторые вегетативные функции в эксперименте. Тез. науч. сообщ. X Всесоюз. съезда физиол. общ-ва, т.П., вып. I, 1964, /сооб. I/ с.229.
- Григорян М.С., Чилингарян А.Г. Влияние молибдена на хеморецепторы сосудов уха кроликов. Тр. ЕрЗВИ, вып.27, 1966.

- Григорян М.С., Брутян А.С. Влияние молибдена на влияние кальция и калия в сыворотке крови. ТР. ЕрЗВИ, вып.27, 1966.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Чилингарян А.Г., Геворкян Г.Г. Материалы по экспериментальному и спонтанному молибденозу рогатого скота /сообщ.2/. Вопросы патологической физиологии. Ереван, 1966, с.38.
- Григорян М.С., Геворкян Г.Г. Картина белой крови при экспериментальном и спонтанном молибденозе. ТР. ЕрЗВИ, вып.28, 1967.
- Григорян М.С., Мурадян О.М. Влияние кобальта на некоторые защитные функции организма. ТР. ЕрЗВИ, вып.28, 1967.
- Григорян М.С., Мурадян О.М. Влияние кобальта на течение анафилактического шока у морских свинок. ТР. ЕрЗВИ, вып.29, 1968.
- Григорян М.С., Мурадян О.М. Влияние кобальта на картину белой крови кроликов при инфекционном процессе. Материалы II Всесоюз. конф. молод. науч.работн.с/х. Вильнюс, 1969.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Материалы межвузовской науч.конф.работ.с/х. Кировабад, 1969.
- Григорян М.С., Татевосян-Маркарян Л.Г., Асмангулян Т.А. Изменение пуринового обмена под влиянием молибдена в условиях хронического эксперимента. Биолог.журн.Армении. Т.ХХП, № 4,100,1969.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Чилингарян А.Г., Татевосян-Маркарян Л.Г. Влияние молибдена на активность некоторых ферментов и динамику катехоламинов. Материалы Первого съезда физиологов Армении. Ереван, 1970, с.41.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Татевосян-Маркарян Л.Г. Новые данные о влиянии молибдена на животный организм. Материалы V Всесоюзн.конф.патофизиологов.Баку,1970.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Мурадян О.М., Чилингарян А.Г., Геворкян Г.Г., Татевосян-Маркарян Л.Г. Влияние молибдена и кобальта на некоторые физиологические функции. Тез. науч. сооб. XI съезда Всесоюз. общ-ва физиол. Л., 1970, с.451.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. Сравнительная активность щелочной фосфатазы животных по влиянием молибдена. ТР. ЕрЗВИ, вып.30, 1971.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г., Маркарян В.М. Рентгенологичес-

кое исследование мочевой системы кроликов при молибденовом токсикозе. Тез.науч.докл.конф.ЕрЗВИ, посв.50-лет.образ.СССР. Ереван, 1971, с.29.

- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. Динамика остаточного азота и его фракций под влиянием молибдена. ТР. ЕрЗВИ, вып.30, Ереван, 1971.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Целлюлолитическая активность рубцовой микрофлоры и содержание ЛЖК в рубцовой жидкости и в крови овец под влиянием молибдена. Физиология и патология органов пищеварения М., 1971.
- Григорян М.С. Мурадян О.М. Влияние молибдена на некоторые показатели защитно-приспособительных реакций организма. Материалы 3 Закавказ.науч.конф.патофизиологов. Тбилиси, 1972. с. 62.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. Влияние молибдена на функции почек. Материалы 3 Закавказ.науч.конф.патофизиологов. Тбилиси, 1972. с. 63.
- Григорян М.С., Геворкян С.В. Влияние молибдена на динамику холестерина в крови. Тез.докл.науч.конф.ЕрЗВИ, 1972, с.27.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Динамика ЛЖК в рубцовой жидкости и в крови овец и телят под влиянием молибдена. Науч.труды Ставропольск. с/х ин-та. Т.3., вып. 36, 1973.
- Григорян М.С., Мурадян О.М. Влияние различных количеств молибдена и кобальта на динамику лизоцима у животных. Там же, 1973.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Мурадян О.М., Татевосян Л.Г. Новые данные по молибденовому токсикозу животных. Материалы 2 Междунар. симпозиума по метаболизму микроэлементов у животных. США, Медисон, Висконсин, 1973.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Мурадян О.М., Татевосян Л.Г. Некоторые функциональные и биохимические изменения при молибденовом токсикозе у животных. Материалы докл. Всесоюз.науч.конф.посв.100-лет Казанского ветеринститута, Казань, 1973, с.359.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Чилингарян А.Г., Татевосян Л.Г. Влияние молибдена на активность некоторых ферментов и динамику катахоламинов. I Съезд Армянского физиол. общества. Доклады, Ереван, 1973.
- Григорян М.С., Бадалова Л.Л., Татевосян Л.Г. Динамика некото-

- рых показателей естественной резистентности овец в различных условиях. 2 Съезд Армянского физиол. общ-ва. Ереван, 1974, с.217.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Титр агглютининов и уровень витамина С в сыворотке крови при молибденовом токсикозе овец. Материалы IV Закавказ. конф. патофизиологов. Баку, 1975.
- Григорян М.С., Бадалова Л.Л., Татевосян Л.Г. Активность некоторых ферментных систем у полутонкорунных мясошерстных овец и их потомства в процессе приспособления. XII Съезд Всесоюзного общества физиол. Боровск, 1975, с.18.
- Григорян М.С., Григорян Г.А., Мурадян О.М. Апомондия, 25-ый Международный Конгресс по пчеловодству. Гренобль, Франция, 1975, с. 428.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. Материалы по естественной устойчивости животных в различных условиях обитания. Второй Всесоюз. Съезд патофизиологов. Ташкент, 1976, с. 750.
- Григорян М.С., Мурадян А.С., Геворкян С.В. К вопросу о реакции органов кроветворения и углеводного обмена при молибденовом стрессе. Второй Всесоюз. Съезд патофизиологов. Ташкент, 1976, с. 749.
- Григорян М.С., Мурадян О.М. Некоторые показатели системы крови крыс при молибденовой интоксикации. тез. науч. конф. по итогам выполнения НИР за 1976г., Ереван, 1977, с. 83.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. К вопросу о естественной резистентности животных в различных условиях обитания. В кн.: Биологическая роль микроэлементов и их применение в с/х и медицине. Ивано-Франковск, Т.1, 1978, с. 21.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Уровень нуклеиновых кислот в различных тканях овец при молибденовом токсикозе. Науч. конф. патофизиологов Закавказья. Баку, 1980.
- Григорян М.С., Мурадян О.М. К вопросу о реакции костного мозга на молибденовую интоксикацию. Науч. конф. патофизиологов Закавказья. Баку, 1980.
- Григорян М.С., Бадалова Л.Л., Татевосян Л.Г. Естественная резистентность животных в молибденовой и медно-молибденовой провинциях Армении. Материалы XXVIII Международного Конгресса физиологических наук, Будапешт, 1980, с. 447.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Динамика нуклеиновых кислот в рубцовой жидкости овец при молибденовом токсикозе. В сб.: Физиологические и биохимические основы повышения продуктивности с/х животных. Ереван, 1981, с. 36.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г., Бадалова Л.Л. Некоторые показатели неспецифической резистентности животных в различных условиях обитания. Тез. докладов науч. конф. по итогам выполнения НИР за 1976г., посв. 60-летию Великой Октябрьской революции, Ереван, 1977, с.94.
- Григорян М.С., Брутян А.С. Динамика изменений кетоновых тел в крови, рубцовой жидкости, моче овец при молибденовом токсикозе. Тез. докл. науч. конф. посв. Совет. власти в Армении. Ереван, 1980.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Геворкян С.В. Некоторые стороны обмена веществ под влиянием различных количеств молибдена. Сб. науч. труд. Диагностика, лечение и профилактика болезней с/х животных. Вып.П, Ереван, 1981, с.39.
- Григорян М.С., Геворкян С.В. Динамика глутаминоаспаргиновой и глутаминоаланиновой трансаминаз под влиянием различных количеств молибдена. Там же, Ереван, 1981, с.34.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. К вопросу об адаптации животных в условиях медно-молибденовой провинции. IX Всесоюз. конф. по проблеме микроэлементов в биологии. Тез. докладов. Кишинев, 1981, с. 192.
- Григорян М.С., Брутян А.С., Чилингарян А.Г., Татевосян Л.Г. К вопросу о влиянии молибдена на некоторые функции вегетативной нервной системы. Материалы V Всесоюз. конф. по физиол. вегетативн. нервной системы, посв. 100-лет. Л.А.Орбели. Ереван, 1982, с.99.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г., Геворкян С.В. Адаптация животных в условиях молибденовой и медно-молибденовой местности Армении. В кн: Повреждение и регуляторные процессы организма. М., 1982, 398.
- Григорян М.С., Мурадян О.М. Молибден и кроветворение. Тез. докл. науч.-производ. конф. ЕрЗВИ. Ереван, 1984, с.155.
- Григорян М.С., Маркарян Н.В. Динамика гепарина в крови овец в различных условиях обитания. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и с/х. Чебоксары, 1986. Т.3, с.175.

- Григорян М.С., Маркарян Н.В. Гепарин как показатель адаптации и резистентности. IV Съезд Армянского физиолог. общества. Ереван, 1987, с.48.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. Нарушение механизмов регуляции функций у овец в условиях молибденовой и медно-молибденовой провинций и их коррекция. В кн.: Нарушение механизмов регуляции и их коррекция. /Кишинев/ М.,1989.Т.3, с.1319.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. К вопросу о ферментных механизмах адаптации овец в различных экологических зонах Армении. В кн.: Физиология продуктивных животных- решению Продовольственной программы СССР. Таллин, 1990. Ч.1,с.123.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г. К вопросу о некоторых энзимохимических механизмах адаптации животных. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. Т.27, N1, 7, Л., 1991.
- Григорян М.С., Татевосян Л.Г., Маркарян Н.В. Влияние экологических факторов на реактивность организма. В сб. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. М., 1996, с. 334.
- Григорян М.С., Захарян Г.В. Влияние молибдена на процессы перекисного окисления липидов и обмен фосфолипидов. Журн. экспериментальной и клинической медицины. Т.34, №3-4, 71. Ереван, 1994.
- Гринкевич Н.И., Ковальский В.В., Грибовская И.Ф. Микроэлементы и биологически активные вещества лекарственных растений. В кн.: Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии и болезни обмена веществ. М., 1970.
- Гурвич А.Е., Незлин Р.С. Номенклатура иммуноглобулинов человека. Биохимия, 1965, т.30, 2, 443.
- Гусев Э.В. Влияние молибдена, содержащегося в пищевых рационах, на некоторые показатели пуринового обмена. Санитария и гигиена, №9, 63, 1969.
- Делла-Росса Р.Г. Растительность медно-молибденовых месторождений Армянской ССР и её микроэлементный состав. Автореф. дис..., Ереван, 1969.
- Дзизинский А.А.Нарушение микроциркуляции и транскапиллярного обмена как проблема общей патологии. В кн.: Адаптация и проблемы общей патологии. Новосибирск, 1974, т.2, с. 183.

- Дзизинский А.А. Гепарин и его место в физиологических и патологических состояниях. Краснодар, 1979, с.3.
- Дымко Е.Ф. О роли микроэлементов в повышении продуктивности и устойчивости с/х животных в условиях Юго-востока Казахстана. Материалы докл. Всесоюз. науч. конф. посвящённой 90-летию Казанского ветеринарного института. Казань, 491, 1963.
- Дынник В.И. Функциональное состояние почек при хроническом свинцовом отравлении. Автореф. дисс... Харьков, 1964.
- Дьяченко В.А. Рентгенологическое исследование в урологии. В кн.: Рентгенодиагностика заболеваний внутренних органов. Медгиз, 1966, 31.
- Еолян С.А., Авакян М.А., Акопян О.А., Ташян Д.А., Израелян Л.И. К вопросу о влиянии молибдена на организм. Журн. эксперим. и клинической медицины, № 4, 15, Ереван, 1962.
- Еолян С.А., Овсепян С.А. Некоторые патоморфологические данные о влиянии молибдена на паренхиматозные органы крыс. Биол. журнал. Армении, т.ХІХ, № 3, 1966, с.37.
- Ершова Л.И. Гуморальный аутоиммунный механизм гемолиза под действием стрессовых факторов. В сб.: Первый Российский Конгресс по Патофизиологии. М., 1996, с.210.
- Есяян Н.А. Секретция действия адреналина при различных функциональных состояниях мозга. Автореф. дисс... Ереван, 1961.
- Жарников И.И., Балдаев С.Н., Хованская В.В. Содержание меди, марганца, цинка, кобальта, молибдена, магния в органах и крови овцематок и их плодов. В кн.: Микроэлементы в с/х и медицине. Улан-Удэ, 531, 1968.
- Журавская В.Я. Влияние молибдена, меди и бора на урожай лугопастбишных трав и изменение их химического состава. В кн.: Микроэлементы в с/х и медицине. Киев, 1963.
- Заева Г.Н. Оценка токсичности этиленамина при острых и подострых воздействиях. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ, 41, 1966.
- Зедгенидзе Г.А. Рентгенологическое исследование лабораторных животных. М., 1970, 201 с.
- Зырин Н.Г., Белицина Г.Д. Микроэлементы в почвах СССР. Изд. Московского Университета. М., 1981, с.201.
- Иванов И.К. Белковый метаболизм и иммунобиологические взаимоотношения между матерью и плодом у свиноматок разного возраста. Автореф. дисс... Одесса, 1969.

- Игнатъев Р.Р. Возрастная иммунологическая реактивность овец. Новосибирск, 1982, 134.
- Кабыш А.А. Эндемическая остеодистрофия крупного рогатого скота на почве недостаточности кобальта и марганца и избытка магния, никеля, стронция и натрия. Автореф. дисс... Л., 1964.
- Кабыш А.А. Эндемическая остеодистрофия крупного рогатого скота на почве недостатка микроэлементов. Южно-Уральск, 1967.
- Казарян Е.С., Саакян Н.Т. Естественные кормовые угодья учебно-опытного хозяйства Ереванского зооветеринарного института. Тр. ЕрЗВИ, вып. 24, с.281, 1960.
- Казначеев В.П. Гепарин и проблема гомеостаза. Материалы конф. по физиологии, биохимии, фармак. и клинич. применению гепарина, 1965, с.113.
- Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Цит. по Дзизинскому А.А. В кн.: Адаптация и проблемы общей патологии. Новосибирск, 1974. Т.1, с. 183.
- Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Современное представление о системе мононуклеарных фагоцитов. Успехи современной биологии, 1978. Т.86, вып. 3, с.415.
- Казначеев В.П. Общая патология и адаптация: некоторые аспекты проблемы. В кн.: "Нарушение механизмов регуляции и их коррекция. М., 1989. Т.2, с.594.
- Какурина А.К. Иммунобиологическая реактивность у крупного рогатого скота при бруцеллёзе и некоторых других патологических состояниях под влиянием микроэлементов хлористого кобальта и йода. Материалы докл. Всесоюз. науч. конф. посвящённой 90-летию Казанского ветеринарного института. Казань, 509, 1963.
- Каприелов Г.М. Фагоцитарная активность лейкоцитов в крови человека при добавлении молибдата натрия. Тр. Туркменского мед.института, т. VII-VIII, 1957.
- Каприелов Г.М. Некоторые физиологические свойства молибдена как микроэлемента. Автореф. дисс... Ашхабад, 1962.
- Карамян А.И. Влияние симпатoadреналовой системы на рефлекторную деятельность высших отделов центральной нервной системы. Физиол. журн. СССР, т.44, № 4, 316, 1958.
- Кассиль Г.Н. Адренергические медиаторы и их значение при оценке состояния вегетативной нервной системы. 12 науч. конф. по проблеме катехоламинов и их роли в регуляции функций организма. Биохимия, физиология, клиника, 1962.
- Кедров-Зихман О.К., Розенберг Р.Б. Роль микроэлементов /Си, Со, Мо, J/ в повышении урожая на торфяно-болотных почвах. В сб.: Основные результаты НИР Белорусского института мелиорации и водного хозяйства за 1956 г. Минск, 139, 1957.
- Ковальский В.В. Значение геохимической экологии в определении потребности с/х животных в микроэлементах. В кн.: Микроэлементы в животноводстве. М., 5, 1962.
- Ковальский В.В. Геохимическая экология как основа краевой медицины. В кн.: Микроэлементы в медицине. Ивано-Франковск, 1965.
- Ковальский В.В. Геохимическая экология. Очерки. М., 1974, 299с.
- Ковальский В.В. Ферментные адаптации животного организма. М., 1974, с.3.
- Ковальский В.В. Геохимическая среда, здоровье, болезни. В сб.: Физиологическая роль и практическое применение микроэлементов, Рига, 1976, с.177.
- Ковальский В.В. Геохимическая среда и жизнь. М., 1982, 76 с.
- Ковальский В.В. 60 лет биогеохимии в СССР. Тр. биогеохимической лаборатории. М., 1985. Т.20, с.5.
- Ковальский В.В., Андрианова Г.А. Микроэлементы в почвах СССР. М., 1970, с.67.
- Ковальский В.В., Воротницкая И.Е. Роль меди и молибдена в регулировании свойств ксантинооксидазы и уратоксиказы. Докл. АН СССР, Биология, т.187, № 6, 1422, 1969.
- Ковальский В.В., Макарова А.И. Субрегионы биосферы и биохимические провинции Армении, обогащённые свинцом. В кн.: Биогеохимическое районирование - метод изучения экологического строения биосферы. М., Тр. биогеохимической лаборатории. Т.15, с.75, 1978.
- Ковальский В.В., Раецкая Ю.И., Грачева Т.И. Микроэлементы в растениях и кормах. М., Колос, 1971, 235 с.
- Ковальский В.В., Яровая Г.А., Шмавонян А.Г. Изменение пуринового обмена у человека и животных в условиях молибденовых биогеохимических провинций. Изв. АН СССР, Сер. Биология, 1961, № 3, с. 179.
- Ковальский В.В., Яровая Г.А. Биогеохимические провинции, обогащённые молибденом. Агрохимия, 1966, № 8, с.68.
- Ковальский В.В., Яровая Г.А. Биогеохимические провинции, обо-



- гащённые молибденом или медью и молибденом в условиях горной Армении. Тр. биогеохимической лаборатории, М., 1978. Т.15, с.71.
- Ковальский В.В., Чебаевская В.С. Значение кобальта в питании романовских овец. Докл. ВАСХНИЛ, 14, вып. 2, 45, 1949.
- Ковальский В.В., Цой Г.Г., Воротницкая И.Е. Адаптивные изменения ксантинооксидазы в условиях молибденовых и медных биогеохимических провинций и проблемы геохимической экологии организмов. Тр. биогеохимической лаборатории, 1976, т.14, с.20.
- Коржув П.А. Гемоглобин, М., 1964.
- Костин А.П. Значение функциональных систем в приспособлении с/х животных к факторам среды. Тр. КСХИ, Краснодар, 1979, вып. 181, с.3.
- Коштоянц Х.С. Энзимохимическая гипотеза возбуждения. Физиол. журн. СССР, 1950. Т. 30, вып. 2, с. 92.
- Коштоянц Х.С. Основы сравнительной физиологии. М.-Л., 1950, 542 с.
- Коштоянц Х.С. О роли сульфгидрильных групп в осуществлении действия ацетилхолина и вагусного торможения на сердечную мышцу. Докл. АН СССР, 54, № 2, 181, 1946.
- Клосовский Б.Н. Циркуляция крови в мозгу. М., 1952, 372 с.
- Крог А. Анатомия и физиология капилляров. М., 1927, 184 с.
- Кузнецова Л.П., Яржомбек А.А., Зимаков И.Е., Азизова Н.А. Биологическая роль молибдена для рыб. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в с/х и медицине. Самарканд, 1990, с.52.
- Куприянов В.В. Морфологические основы микроциркуляции. М., 1965.
- Лазарев Н.В. Вредные промышленные вещества. М., 1977, 60 с.
- Лапченков В.И. Метод определения кровенаполнения почек животных. Тр. Центр.науч.-иссл. рентгено-радиол. института. 1968, № 6, с. 469.
- Ланинджер А. Основы биохимии. М., 1985. Т. 1-3, 1056 с.
- Линдер Д.П. Тучные клетки как регуляторы тканевого гомеостаза и их место в ряду биологических регуляторов. Архив патологии. 1976, № 8, с.3.
- Лондон Е.С. Обмен углеводов и газов в органах. Юбилейный сборник 50-летию Ленинградского института усовершенствования врачей. Л., 739, 1935.
- Лукашин Б.П. Роль гепарина в повышении неспецифической резистентности организма. Патфизиолог. и эксперим. терапия. 1982, № 5, с. 81.
- Лукашин Б.П. Гепарин как средство адаптации организма к действию экстремальных факторов. В кн.: Эколого-физиологические проблемы адаптации. М., 1994, с. 160.
- Магакян А.К. Обзор главнейших дикорастущих, ценных кормовых растений сенокосов и пастбищ Армянской ССР. Ереван, 1953, 148 с.
- Малеванная Е.М. Содержание микроэлемента молибдена в пищевых продуктах и питьевой воде и его влияние на некоторые функции животного организма. Автореф. дисс... Киев, 1962.
- Малюга Д.П. О содержании меди и молибдена в почвах и растениях под рудными месторождениями. В кн.: Микроэлементы в с/х и медицине. Рига, 1959, с. 105.
- Маркосян А.А. Нервная регуляция свёртывания крови. М., 1960, с. 182.
- Маркосян А.А. Гепарин и его место в сохранении и нарушении процессов гемокоагуляции. В кн.: Гепарин. Л., 1969, с. 5.
- Маркосян А.А. Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение. Л., 1969 и 1973, 373 с.
- Маркарян Н.В. Гистохимические и морфофункциональные исследования микроциркуляторного русла животных в норме и под влиянием молибдена. Автореф. дисс... Ереван, 1996.
- Маркарян Н.В. Видоизменённый кальций АТФ-ый метод выявления микроциркуляторного русла сердца и его морфофункциональное исследование в норме и патологии. В кн.: Кислотно-основной и тканевой гомеостаз. Сыктывкар, 1997, с. 94.
- Маркарян Н.В., Татевосян Л.Г. Влияние экологических факторов на микроциркуляцию и резистентность организма. В кн.: Материалы Международного симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации" М., 1998, с. 242.
- Маркарян Н.В., Меликсетян И.Б. Состояние микроциркуляторного русла головного мозга в норме и под влиянием молибдена. Журн. Морфология, Санкт-Петербург, 1998, т. 114, № 6, с. 38.
- Маянская Н.Н., Панин Л.Е. Лизосомы в условиях стресса. Успехи современной биологии. 1981, т.92, вып. 1 /4/, с. 64.
- Мирзоян С.А., Довлатян С.В. О механизмах действия ганглиотиков на содержание тканевых сульфгидрильных групп. Тр.

- Ереван. мед. института, вып. 12, 27, 1962.
- Мирзоян С.А., Довлатян С.В. Рефлексы с рецепторов сосудов уха. Журн. Фармакологии и токсикологии, т. 18, № 12, 11, 1955.
- Мириманян Х.П. Почвенное районирование Армянской ССР. В кн.: Почвенное районирование СССР, М., 1960, 240 с.
- Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981, 278 с.
- Митюшов М.И. О влиянии глюкозы на возбудимость вегетативных нервных волокон сердца. Сообщ. 1. Бюлл. exper. биологии и медицины, 30. 1:35, 1950.
- Мкртчян А.Р., Григорян М.С. Профилактика нарушений морфологической картины крови при стрессе. Агропресс, Ереван, 1997, с. 3.
- Машинян А.Х. Влияние повышенного поступления молибдена на функциональную активность митохондрий печени. Автореф. дисс... Ереван, 1981.
- Могилевская О.Я. О гигиенической оценке высокодисперсного аэрозоля молибдена. Гигиена и санитария, № 3, 23, 1952.
- Могилевская О.Я. Молибден. Токсикология редких металлов. М., 1963, 23 с.
- Могилевская О.Я., Забирова И.А., Хосид Г.М. Борид молибдена. Новые данные по токсикологии редких металлов и их соединений. М., 1967, с. 142.
- Мурадян О.М. Влияние кобальта на некоторые функции организма животных. Материалы докл. Всесоюз. науч. конф., посвящённой 90-летию Казанского ветеринарного института, 376, Казань, 1963.
- Мурадян О.М. Влияние кобальта на некоторые показатели реактивности животного организма. Автореф. дисс... Ереван, 1969.
- Мурадян О.М. Влияние молибдена и меди на некоторые стороны миелопоэза. Тр. ЕрЗВИ. Ереванскому зооветеринарному институту 60 лет. 1988, 84.
- Мурадян О.М., Аветисян В.Г. Митотическая активность клеток тимуса и селезёнки при молибденовом токсикозе. В кн.: Современные проблемы патологической физиологии. Ереван, 1985, с. 125.
- Нарциссов Р.П. Цитохимическое исследование окислительно-восстановительных ферментов, лейкоцитов в прогнозе и диагностике заболеваний. В сб.: Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. Пушкино, 1975, с.50.
- Нацюк М.В. Экспериментальное обоснование патогенетической терапии острых отравлений ядовитыми техническими жидкостями /дихлорэтан, СС14/. Автореф. дисс... Л., 1979.
- Незлин Р.С. Современные представления о структуре антител. ЖМЭИ, 1971, № 4, с.44.
- Неклюдов В.Н. Применение микроэлементов в животноводстве Ульяновской области. Материалы докл. Всесоюз. науч. конф., посвящённой 90-летию Казанского ветеринарного института, Казань, 451, 1963.
- Николаева Т.А., Белицкий А.С. К вопросу о профилактике флюороза. Гигиена и санитария, 12, 7, 1951.
- Одынец Р.Н. Распределение молибдена в организме овец, его обмен и взаимоотношение с другими элементами в обмене веществ. В кн.: "Микроэлементы в животноводстве и растениеводстве", Фрунзе, 71, 1966.
- Олейник И.И., Понаморёва В.Н., Царев Н.В. Экспериментальное и клиническое изучение иммунорегулирующего действия лизоцима. Журн. Иммунология, 1982, № 3, с. 78.
- Орбели Л.А. Избранные труды. В 5 томах. Вопросы общей физиологии и патофизиологии. М.-Л., 1966, 299с.
- Павлов И.П. Полное собрание трудов. М., 1949. Т.3, 606с.
- Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. М.-Л., 1978, 191с.
- Пейве Я.В. Биохимия и агрохимия молибдена. В кн.: Микроэлементы в с/х и медицине. Киев, 1962, 65с.
- Пейве Я.В. Биологическая роль молибдена. 1972, 255с.
- Пейве Я.В. Микроэлементы и ферменты. Рига, 1976, 5с.
- Пейве Я.В. Агрохимия и биохимия микроэлементов. М., 1980, 430с.
- Перельман В.М., Голубева К.А. Рентгенодиагностика хронического пиелонефрита с использованием инфузионной урографии и рентгенокинематографии. Вестник рентгенологии и радиологии. 1970, №1, 52с.
- Петрова Т.Р. Гепарин и его место в физиологических и патологических состояниях. Гепарин в клинике сердечно-сосудистых заболеваний. Науч.тр., т.67. Краснодар, 1979, 184с.
- Плещитый Д.Ф. Лизоцим как фактор естественной резистентности. В сб.: Биолог. роль лизоцима и его лечебное применение. Караганда, 1972, 163с.
- Плященко С.И., Сидоров В.Т. Естественная резистентность организма животных. М., Колос, 1979, 24с.
- Плященко С.И., Сидоров В.Т. Резистентность организма живот-

ных при различных типах кормления и условиях содержания. Ветеринария, 1980, №2, 22с.

Погоняйло Г.Ф. Картина крови у свиней при различных рационах до и после кормления. Сб.тр. Ленинградского НИВИ, вып. 5,167, 1953.

Подкорытов Ф.М. Содержание микроэлементов в органах оленей в зависимости от сезона года. В кн.: Микроэлементы в биосфере и их применение в с/х и медицине Сибири и Дальнего Востока. Улан-Уде, 1967, 503.

Покровский А.А. Нарушение ферментных констелляций печени и крови при воздействии гепатотропных ядов. Проблемы медиц. энзимологии. М., 1960.

Полонская М.Н. Динамика накопления молибдена в органах человека в период внутриутроб. развития и содержание его в крови беремен. женщин. Л., 1967.

Райцес В.С., Ганतिकевич Я.В. Влияние солей меди и марганца на холинореактивные системы сердца. Бюлл. экеспер. биол. и медицины, т. 48, №11, 81, 1959.

Ратнер Н.А., Глезер Г.А. Современные представления о болезни почек. М., 1965.

Ревич Б.А. Свинец, ртуть и кадмий в биосубстратах населения промышленных городов. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в с/х и медицине. Самарканд, 1990, 71с.

Рихет А. Вес мозга, печени и селезенки у собак различного роста. Архив вет. наук, 1892, отд. VII, 50с.

Риш М.А., Бакаев Ф.Б., Аскарлов К. Влияние длительного скармливания фенотиазина, молибдена на активность моноаминоксидазы и церулоплазмينا сыворотки овец, цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы печени и мозга новорожденных каракульских ягнят. Минеральное питание с/х животных и птиц. Фрунзе, 1968, 127с.

Розенбах Г.Я. Влияние солей кобальта, марганца, меди и цинка на яйценоскость кур и инкубационные качества яиц. Новости АН Латв. ССР, 4,55, 1954.

Родина И.Д. / 1965/ цит. по М.С.Григорян, А.С.Брутян, 1981.

Роппс и Элиот /1965/ цит. по М.С.Григорян, А.С.Брутян, 1977.

Северцов А.Н. Основы теории эволюции. М., 1987, 319с.

Сеченов И.М. Избранные произведения. М., 1956, т. 2, 942с.

Симкин Д.С., Симкина Т.В., Сухоруков В.П., Зиновьев Ю.В. Влияние гепарина на энергетический обмен головного

мозга и почек крыс в условиях нормоксии и гипоксической гипоксии. Патофизиол. и эксперим терапия, 1975, 55с.

Симаворян П.С. О некоторых патофизиологических механизмах токсического действия хрома на организм. Автореф. дисс... Ереван, 1965.

Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. М., 1981, 235с.

Сироченко И.А., Печура А.Л., Гаврилов Н.И. Содержание молибдена в почвах УССР. В кн.: Микроэлементы в с/х и медицине. Киев, 1962, 191.

Собачкин А.А. Микроэлементы в земледелии СССР. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применении в с/х и медицине. Самарканд, 1990, 235с.

Солдатенков П.Ф. Промежуточный обмен и продуктивность животных. М., 1976, 176с.

Спиридонова В.С. Вопросы гигиены труда промышленной токсикологии. при работе с хлоридами вольфрама, молибдена, циркония. Автореф. дисс... М., 1966.

Степанян Р.М. Количественные изменения эритроцитов и лейкоцитов при раздражении рецепторов тонких кишок до и после удаления селезенки. Известия АН АрмССР биол. и с/х наук, т. XI, №6, 37, 1958.

Суворов В.С. Производственные аэрозоли конденсации вольфрама, молибдена и рения и их гигиеническая оценка. Автореф. дисс...М., 1963.

Суджян Ф.О. Влияние кормов, обработанных шламом, на некоторые функции животного организма. Автореф. дисс... Ереван, 1965.

Татевосян Л.Г. Влияние молибдена на активность щелочной фосфатазы. Материалы III республик. науч. конф. молодых науч. работников Армении. АН Арм.ССР, Ереван, 1970, с.229

Татевосян Л.Г. Влияние молибдена на фильтрационно – реабсорбционную функцию почек. Материалы I Съезда физиологов Армении. АН Арм.ССР, Ереван, 1970, с.91

Татевосян Л.Г. Влияние молибдена на хлорвыделительную функцию почек. Материалы IV научн-технич. конф. молодых науч. работников Армении. Ереван, 1971, с.82

Татевосян Л.Г. Влияние молибдена на функции почек. Автореф. канд. дисс...Ереван, 1971.

Татевосян Л.Г. Изменения физико-химических показателей мочи

- и мочевого осадка при молибденовом токсикозе кроликов. Тезисы докл. Второй науч. конф. молодых науч. сотруд. ЕрЗВИ, посв. 50-лет. образования СССР. Ереван, 1972, с.72
- Татевосян Л.Г. Уровень некоторых микроэлементов в крови животных в различных условиях обитания. Тезисы докл. науч. конф. посв. Международному году женщин. Ереван, 1975, с.80
- Татевосян Л.Г. Активность некоторых ферментов крови овец Каджаранской медно-молибденовой провинции. В сб. Диагностика, лечение и профилактика болезней с/х животных. Вып. IV, Ереван, 1981, с.60
- Татевосян Л.Г. Адаптивные изменения некоторых физиологических функций у животных под влиянием различных сочетаний молибдена и меди. В кн.: IX Всесоюзная конф. по проблеме микроэлементов в биологии. Кишинев, 1981, с.212
- Татевосян Л.Г. Адаптация овец в различных регионах Армении. В сб.: Современные проблемы патофизиологии. Ереван, 1985, с.165
- Татевосян Л.Г. Гепарин и сукцинатдегидрогеназа в прогнозировании естественной резистентности. В кн.: Проблемы диагностики, терапии и профилактики незаразных болезней с/х животных в промышленном животноводстве. Воронеж.Ч.2., 1986, с.153
- Татевосян Л.Г. Роль ферментов в процессе адаптации овец в условиях молибденовой и медно-молибденовой провинций. В кн.: Микроэлементы и их применение в медицине и сельском хозяйстве. Т.3. Чебоксары, 1986, с.165.
- Татевосян Л.Г. Пуриновый обмен у животных молибденовой и медно-молибденовой биогеохимических провинций и в эксперименте. В сб.: Применение биологически активных веществ в животноводстве. Ереван, 1990, с.81.
- Татевосян Л.Г. Механизмы адаптации животных в молибденовой и медно-молибденовой биогеохимических провинциях. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в сельском хозяйстве и медицине. Самарканд, 1990, с.88.
- Татевосян Л.Г. Аллергическая реактивность при избыточном поступлении молибдена в организм. В кн.: Биологические и химиотерапевтические средства профилактики и лечения заболевания с/х животных. Ереван, 1991, с.85.
- Татевосян Л.Г. Физиологические аспекты адаптации животных в различных экологических зонах. Автореферат доктор. дисс... Ереван, 1991, с.50.
- Татевосян Л.Г. Основные направления изучения адаптации и резистентности животных. Научные труды Арм. СХА, Ереван, 1996, с.57.
- Татевосян Л.Г. Особенности состояния пуринового гомеостаза у животных, обитающих в различных экологических зонах. В кн.: Кислотно-основной и температурный гомеостаз. Физиология, биохимия, клиника. Сыктывкар, 1997, с.157.
- Татевосян Л.Г. Состояние окислительных процессов в организме под влиянием молибдена. Российская науч. конф. посв. 150-летию со дня рождения И.П.Павлова с Международ. участием, Санкт – Петербург, 1999, с.300.
- Татевосян Л.Г., Григорян М.С., Манукян С.С. Некоторые показатели резистентности овец Каджаранской медно-молибденовой провинции. В сб.: Диагностика, лечение и профилактика болезней сельхоз. животных. Вып. IV, Ереван, 1981, с.60
- Татевосян Л.Г., Авакян З.А. Функциональное состояние симпатoadреналовой системы у овец в различных условиях обитания. Тезисы докл. IV Съезд Армянского физиологического общества. Ереван, 1987, с.85.
- Татевосян Л.Г., Григорян М.С. Определение степени адаптации овец в различных экологических зонах /Методические рекомендации/. Ереван, 1989, 33с.
- Татевосян Л.Г., Григорян М.С. Основы определения степени адаптации животных в различных экологических условиях. В кн.: Материалы VII Всероссийского симпозиума “Эколого-физиологические проблемы адаптации”. Москва, 1994, с.271.
- Татевосян Л.Г., Григорян М.С., Маркарян Н.В. К вопросу о механизмах поддержания гомеостаза в условиях молибденовой и медно-молибденовой биогеохимических провинций. В кн.: Кислотно-основной и температурный гомеостаз. Сыктывкар, 1994, с.164.
- Татевосян Л.Г., Григорян М.С. Молибденоз животных. В кн.: Роль зооветобразования в профилактике болезней с.х. животных. МВАУиБ. Москва, 1999, с.137.
- Татевосян Л.Г., Маркарян Н.В. Состояние микроциркуляторного русла и микроморфологическая картина органов живот-

- ных в норме и при молибденовой интоксикации. Научн. труды Арм. СХА, Ереван, 1999, Т.П., с.106.
- Татевосян Л.Г., Овсепян В.А. Влияние молибдена и меди на процесс торможения в центральной нервной системе. Научн. труды Арм. СХА. Ереван, 2000, с.19.
- Тауцинь Э.Я., Свилане А.Б. Влияние добавок кобальта, меди, молибдена, цинка и кадмия на накопление их в печени и на рост цыплят. В кн.: Микроэлементы в с/х и медицине. Улан-Уде, 595, 1968.
- Тауцинь Э.Я., Вальдман А.Р., Свилане А.Б. Содержание молибдена в тканях животных и продуктах животного происхождения в условиях Латв.ССР. В кн.: Биологическая роль молибдена. М., 1972, с.226.
- Тер-Аветисян А.Т., Варосян М.А., Петросян А.А. Хроническое воздействие молибдена на систему иммуногенеза и кроветворения у кроликов и крыс. Биолог. журн. Армении. Т.36, №9, 1983, с.764.
- Токовой Н.А. Итоги и перспективы изучения микроэлементов в сельском хозяйстве Красноярского края. В кн.: Микроэлементы в биосфере и их применение в с/х и медицине Сибири и Дальнего Востока. Улан-Уде, 1967, с.56.
- Томсон Н.М. Микроэлементы как медико-биологическая и гигиеническая проблема. Вестн. АМН СССР, 1950, 5, 29.
- Тонких А.В. К вопросу о влиянии верхнего шейного симпатического узла на заднюю долю гипофиза. Материалы по эволюционной физиологии.Т.1, 317, 1956.
- Тонких А.В. Роль гипоталамо-гипофизарной области в реакциях при экстремальных ситуациях. В кн.: Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев, 1973, с 37.
- Торшин В.И., Старых Е.В. Адаптивные возможности животных с различной устойчивостью к гипоксической гипоксии. В сб.: "Материалы VII Всероссийского симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации", М., 1994, с.279.
- Турпаев Т.М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецепторов. М., 1962.
- Хачатрян М.К. Накопление свинца в организме подопытных животных в связи с загрязнением атмосферного воздуха. Гигиена и санитария, 1955, I, с.12
- Хачатрян С.А., Л.Ф. Шердукалова, Р.А.Ованесян, В.О.Галикян, Г.Г. Адамян. Роль нарушений микроциркуляции в патогенезе

- незе синдрома длительного сдавления. В сб.: Патофизиология органов и систем. Типовые патологич. процессы. I Российск. Конгресс по патофизиологии. М., 1996, с.309
- Угодев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л., 1985, 544с.
- Угодев А.М. Принципы организации и эволюции биологических систем. Журн. эволюционной биологии и физиологии. 1989. Т.25, №2, с.215
- Урзаев Н.М. Содержание молибдена в почве и пищевых продуктах ТАССР и МАССР. Автореф. дисс...Казань, 1956.
- Устенко В.В. Миграция свинца в цепи почва-растение-животное. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в с/х и медицине. Самарканд, 1990, с.89.
- Фарбер В.Б. Влияние пониженного парциального давления кислорода на морфологическую картину крови. Тр. ВМА им. Кирова, т. XVI, 47, 1938.
- Фарбер В.Б. Влияние повышенного атмосферного давления на гемопоз. Клиническая медицина, №1, 46, 1948.
- Финкельштейн С.И. Методическое указание к проведению внутривенной урографии. М., 1949.
- Фисинина Т.Б. Мочеобразование у телят при разных способах приема молока и физиологических нагрузках. Автореф. дисс... Омск, 1966.
- Холод В.М. Материалы к вопросу о влиянии молибдена на липидный обмен в организме кроликов. Материалы докл. Всесоюзн. научн. конф. посв. 90-лет. Казанского вет. ин-та, 382, 1963.
- Черная Ф.А. Динамика свободного гепарина в процессе кратковременной адаптации к высокогорью. В кн.: Гепарин, М., 1973, 137с.
- Черниговский В.Н. Исследования рецепторов внутренних органов. Физиол. журн. СССР, т. XXX, вып. 6, 256, 1946.
- Черниговский В.Н. Интерорецепторы. М., 1962.
- Черниговский В.Н. Ярошевский А.Я. Вопросы нервной регуляции системы крови. М., 1953.
- Чернух А.М. Микроциркуляция. М., 1972.
- Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. 1984, 432с.
- Чилингарян А.М. Новый кальций – АТФ-ный метод выявления внутриорганного микроциркуляторного русла у кошек. ДАН Арм. ССР, 1986, т. VXXXII, №1, с.66.

- Чилингарян А.Г. Влияние молибдена на некоторые вегетативные функции в эксперименте. Материалы докл. конф. молодых научн. работников. Ереван, 1965, 26.
- Чилингарян А.Г. Влияние молибдена на периферические М-холинореактивные системы организма. Тр. Ереван. зоовет. ин-та, вып. XXVII, 1966.
- Чилингарян А.Г. Влияние молибдена на некоторые функции вегетативной нервной системы. Автореф. дисс... Ереван, 1966.
- Чилингарян А.Г. К вопросу о вегетотропном действии молибдена. Известия с/х наук Арм. ССР, №4, 1966, с.38.
- Школьник М.Я. К вопросу о влиянии солей меди и марганца на углеводный обмен. Автореф. дисс..., Киев, 1943.
- Школьник М.Я. Микроэлементы и регуляторы роста растений. В кн.: Физиологическая роль и практическое применение микроэлементов. Рига, 1976, с.67.
- Шмальгаузен И.И. Избранные труды. Пути и закономерности эволюционного процесса. М., 1983, 360с.
- Шмидт-Ниельсен. К. Физиология животных. Приспособление и среда. М., 1982. I и II том, 800с.
- Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии. Л., 1976, 216с.
- Шумская Н.И., Карамзина Н.М. К оценке функционального состояния почек у крыс при отравлении промышленными веществами. В кн.: Токсикология новых промышленных веществ, вып. 8, М., 14, 1966.
- Щербаков С.А., Зимницкий В.С., Дмитриева В.Р. О роли надпочечников в биохимии организма. Казанский мед. журнал, 25, 9, 888, 1929.
- Эдилян Р.А. Почвы Армянской ССР. Ереван, 1976, с.21.
- Эдилян Р.А. Основные результаты изучения почвенного покрова Армянской ССР. В кн.: Итоги работ по генезису, биохимии, мелиорации, агрохимии и эрозии почв / 1953- 1983/. Ереван, 1983, 21с.
- Эскин И.А., Щедрина Р.Н. Особенности обмена катехоламинов в центральной нервной системе в состоянии напряжения /стресса/. В кн.: I Всесоюзный биохимич. Съезд, 1964. Тез. докл., 259, 1964.
- Юреньев П.Н., Чучалин Л.Г., Евстигнеева Р.П., Капетанова М.Г., Никитенко А.А. Роль альбумина в патохимическом звене аллергических реакций. Вопросы патогенеза и клиники аллергических заболеваний. М., 1970, с.127.
- Яровая Г.А. Биогеохимические провинции, обогащенные молибденом. Автореф. дисс... М., 1962.
- Яровая Г.А., Ковальский В.В. Изменение пуринового обмена у животных и человека в биогеохимических провинциях, обогащенных молибденом. Тр. У Международ. биохимич. Конгресса, т. II, 1961.
- Ярошевский А.Я. Интерорецепторы костного мозга. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. Т.25, вып.4, 298, 1948.
- Ягодин Б.А., О.П. Садовская, И.В.Верниченко, Л.В.Обуховская. Использование кобальта, молибдена и цинка при выращивании яровой пшеницы. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в с/х и медицине. Самарканд, 1990, с.254.
- Ait Abdellan M., Tonchene B., Busarane F. Ann. biol. clin., 1985, 43, N4, p. 636.
- Althausen T.L., Stockholm M. Influence of the thyroid gland on absorbtion in the digestive tract. Am. J. Physiol., v,123. 1938, p. 557.
- Arnon D.I., Stout P.R. Molybdenum as an essential element for higher plants. Plant physiol., 1939, v.14, N3, p. 599.
- Atroshi F. Österberg S. Variation of glutatione levels in Finnsheep. Med. Biol., 1979. – vol. 57, N2, p. 125-128.
- Balazs J., Hatzk A., Zawidzka Z., Grice H. Toxicol. a Appl. Pharmacol., 1963, v.5, p.661.
- Bortels H. Molibdän als katalisator bei der biologischen N-Bindung. Arch. Mikrobiol., 1941, v.11, 103, 129.
- Britten J.M., Goss A. Chronic molibdenum poisoning in cattle. J. Am.Vet. Med. Ass., 1946, 108, 226, 176.
- Brown G.L., Gillespie J.S. Output of symathin from the spleen. Nature, v. 178, N 4550, p.980, 1956.
- Bull L.B. The occurence of chronic copper poisoning in grazing sheep in Australia. Proc. British Commonwealth Sci. Office.Con. Spec. Conf. Arg. Australia, 1951, 949, 300.
- Chambers D.R., Zweifach B.W. – Am. J. Anat., 1944, v.75, p.173-205.
- Clark E.R. Arterio – venouse anastamoses. Physiol. Rev., 1938, v.18, p. 229-247.
- Clark J. Mg,Ca, P and Sr interrelations Radioisotopes Animal Nutr. and Physiol. Vienna, 1965, p. 677-692.
- Comar C., Singer S., Davis G. Molybdenum Metabolism and Interrelationship with Copper and Phosphorus. J. Biol. Chem., 1949, 180, 2, 913.

Cyon E., Ludvig C. 1866. Цит. по Черниговскому В.Н., 1962.

De Renzo E. C., Kaleinta E., Heyteer P.G. Identification of the xanthine oxidase Factor as Molybdenum. Arch. Biochem. a Biophys., v. 45, N2, 247, 1953.

Dick A.T. The effect of diet and of the molybdenum on copper metabolism in sheep. Australian. Vet. J., 1952, v. 28, N2.

Dick A.T. The effect of inorganic sulphate on the excretion of molybdenum in the sheep. Australian. Vet. J., 1953, v.29, N1, p. 18.

Dick A.T. Preliminary observations on the effects of high intakes of molybdenum and of inorganic sulphate on blood on fleece character on crossbred sheep. Australian. Vet. J., 1954, v. 30, N 7, p.196.

Dick A.T., Bull D.B. Some preliminary observations on the effects of molybdenum of copper metabolism in herbivorous animals. Austral. Vet. J., 1945, 21, 70.

Durbin P., Scott R., Hamilton J. The distribution of radioisotopes at some heavy metals of the rat. Univ. Calif. Publ., Pharmac., 1957, v. 3, N 1, p. 34.

Engelberg M. Heparin (metabolism, physiology and clinical application) Springfield, Illinois, 1963, p. 12-20.

Enocksson B. On the influence of electrolytes on the suspension stability of the red corpus- cells. Acta Med. Scand., 1931, 15, 3-4.

Fairhall, Dunn (1945) Цит. по Могилевской О.Я., 1963.

Fergusson W.S., Lewis. A.H., Watson S.K. Action of molybdenum in nutrition of milking cattle. Nature, 1938, v.141, N 3569, p.553.

Fergusson W.S., Lewis A.H., Watson S.K. The teart pastures of Somerset 1. The cause and cure of teartness. J. agric. Sci., 1943, 33,44.

Gaddum I.H., Holzbauer M. Adrenaline and noradrenaline. Vitamins and Hormones. XV, 151, New York, 1957.

Geyer C.F. Vanadium a caries – inhibiting trace element in the syrian hamster. J. Dental Research, 1953, 32, 5, 590-595.

Goldblat Peter. Some structural and functional consequences of hepatic adenosine triphosphate deficiency induced by intraperitoneal D-fructose administration. Lab. Invest., 1970, v. 23, N 4, p. 378-385.

Goodman L.C., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutic. 2d. Ed., New York, 1955.

Gray L.F., Ellis G.H. Some interrelationships of copper, molybdenum,

zinc and lead in the nutrition of the rat. J. Nutrition, 1950, v. 40, N 3, 441.

Grigorian M.S., Badalova L.L., Tatevosian L.G. Natural resistance of animals in molybdenum and copper – molybdenum provinces of Armenia. Proceedings of the International union of Physiological Sciences. XXVIII Internat. Congress., Budapesht, 1980, v. XIV, p.447.

Grigorian M.S., Tatevosian L.G., Muradian O.M. The ecological peculiarities of animal adaptation in biogeochemical provinces enriched in molybdenum and copper. Constituent Congress International Society for Pathophysiology /Moscow/, 1991, p. 358, Finland.

Gunningham F.J. Molybdenum and Animal health in New Zeland. New Zeland Veterin. J., 1954, v.2, p. 29-36.

Harington C.R. The Thyroid Gland, its chemistry and physiology. Oxford. Univ. Press., London and New York, 1933.

Hart E.B., Steenbock H., Waddell J., Elvehjem C.A., 1962. Цит. по Андервуд Э., 1962.

Hewitt E., Argawala S., Jones E. Effect of molybdenum status on the ascorbic acid content of plants. Nature, 1950, 166, N4235, p.1119.

Higgins E.S., Richert D.A., Westerfeld W.W. Molybdenum deficiency a tungstate inhibition studies. J.Nutrition, 1956, 59, 539.

Hochachka P.W., Somero G.N. Strategies of Biochemical Adaptation. Philadelphia, 1973, p. 378.

Hollan S.R. The effects of nervous injury on the blood cell system. IV. The nature of nerve resection anemia. a) The grade of red cells destruction. Acta Physiol., 1957, 12, 1, p. 247.

Jaffe R., Radt P. Harnsystem. In: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der Kleinen Laboratorimstiere. Verlag. Springer, Berlin, 1931.

Kayser Ch. 1958. Цит. по Есаян Н.А., 1961.

Koenig Z., Perpings S.D. Electrophoretic analysis of lamb and sheep plasma and sera. Archives of Biochemistry, 1949, v.22, p. 3.

Konjolle F., Bru A., Bru G., Moscarella C., Roux G. Reparation du molybdene injecte' au rat et cabarge. C.R. Acad. Sci., 1953, v.237, N18, p.1118.

Kulwich R. et. al. The effect of molibdenum on the metabolism of copper in swine and rats. J. Animal Sci., 1951, 10,4, p.1052.

Lamerton L.F., Pontifex A.H., Blackett N. M. Effect of protracted irradiation on the blood – forming organs of the rat. Part I

- Continuous exposure. *Brit. J. Radiol.*, 1960, 33, 287.
- Lewis A.H. The teart pastures of Somerset soil and teartness. *J. Agric. Sci.*, 1943, v. 33, 52.
- Lewis D. *J. Agric. Sci.*, 1957, 48, 438.
- Lutomska K., Pawlak I., Gruszynska K. Wplyw wanadu na zwirzeta diswiadczalne. *Czasop. stomatol.*, 1961, 14, 2, 89 – 97.
- Margaryan N.V. The use of the non-injectional histochemical method for studing the blood microcirculation in norm and pathology. *J. Pathophysiology. Finland*, 1998, v.5, s.1, N6, p.171.
- Margaryan N.V., Meliksetian I.B. The pathomorphology of the animals molybdenous. *Internat. Symposium Contribution of Reserches Sci. to development of Veterinary Medicine. Bucharest.*, 1998.
- Margaryan N.V. Meliksetyan In Intoxication by Molybdenum and the Condition of the Microcirculatory Bed of the Brain and the Dura Mater. 44<sup>th</sup> Oholo Convergence on: The Blood Brain Barrier Drug Delivery and Brain Phathology. *Israel*, 2000, p.8P.
- Me Donald N., Spain P. The effects of Ca & P in foods of Sr -90. *J. Nutr.*, 1955, 57, 4, p. 555-563.
- Mills C.F., Monty R.I., Ichihara A., Pearson P.B. Metabolic effects of molybdenum toxiciti in the rat. *J. Nutrition*, 1958, v. 65, N1, p. 129.
- Monntain J.T., Stockwell F.R., Stockinger H.E. Effect of ingested vanadium cholesterol and phospholipid metabolism in the rabbit (22551) *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1956, v. 92, N3, p. 582.
- Montagu K.A. Adrenalline and Noradrenalline in tissues of normal and insulin treated and adrenallinectomized rats. *Nature*, 1955, v. 176, 4481, p. 555.
- Montahari A., Ricci A. Impiego di metodi "tradizionali" ed otimizati per il dossagio di attivita enzimatiche in corso di compromissione hepatica nel. cane: valutazione comparativa. *Clin. Vet.*, 1979, v. 102, N2, p. 135-138.
- Moore P.A. Molybdenum Content og Equine Liver Tissue. *Nature*, 1958, 4643, 1173.
- Myers J.D. Net splanhic glucose production in normal man and invarious disease States. *J.Clin. Invest.* 1950, v.29, 1421.
- Neilands J.B., Strong E.M., Elvehjen C.A. Molybdenum in the nutrition of the rat. *J. of Biol. Chem.*, 1948, 172, N2, p. 431-439.
- Nicholas D., Nason A. Molybdenum and Nitrate Reductase. *J. Biol. Chem.*, 1954, 207, 1, 353.
- Nicholas D., Nason A. Molybdenum and Nitrate Reductase from neurospora. *J. Biol. Chem.*, 1954, v.211, N1, 338.
- Nickerson M. The Pharmacology of adrenergie blockade. *Pharmacol. Rev.*, 1949, v.1, p.27.
- Ninger E., Pelican V. Enzimological diagnostika and Jaternich nemoci. *Vnitri Lec.*, 1972, v.18, N10, p. 979-988.
- Oprescii Maria, Costiner Emma, Sarpe Maria. Influence of metyethiouracil and carbimazol on gluconeogenesis in the liver of animal with chronic hepatitis. *Rev. roum. endocrinol.*, 1974, v. 11, N1, p. 13-17.
- Orents E.Mc., Colum E. Effect of Deprivation of Manganese in rat. *J. Biol. Chem.*, 1931, v. 92, p. 651.
- Popa L., Duica S., Micle S. Cercetari electroforetica asupra varitici gractiunilar proteice din serul sanguin al gemenilar la aoie in functie de virsta si asguin al gemenilar la oaie in functie de virsta si aspect fentipic. *Comunicarile Acad. RPR.*, 1958, v.8, p. 917-928.
- Schroeder A., Balassa I., Tipton I. Abnormal trace metals in man-vanadium. *J. Chronick diseases*, 1963, v.16, N10, p.1047-1071.
- Schmidt – Nielsen K. *Animal Physiology: Adaptation and Environment.* Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1979, XI, 560 p.
- Selye H. Studies on adaptation. *Endocrinology J.*, 1937, v.21, p. 169-188.
- Selye H. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress.* Montreal. Med. Publ., 1950, p. 45-47.
- Smith E. Studies on Dipeptidases. *J. Biol. Chem.*, 1948, v. 176, N1, p. 9.
- Smith E. Blood glutathione in aging lambs. *Am. J. Vet. Res.*, 1973, v.34, N4, p.591 -592.
- Tadevosyan L.G., Grigorian M.S., Margaryan N.V. The role of kidney infringements and blood microcirculation in pathogenesis of molibdenous. III *Internat. Congress of Pathophysiology. J. Pathophysiology, Finland*, 1998, v.5, (S.1), N6, p. 173.
- Tadevosyan L.G., Grigorian M.S. The clinic of the molybdenous and the animals resistance in the molybdenum provinces of Armenia. *Internat. Symposium Contribution of Reserches Sci. to development of Veter. Medicine. Bucharest*, 1998.
- Tadevosyan L.G., Hovsepian V. The Nervos processes by the



- Molybdenal Intoxication. 44<sup>th</sup> Oholo Convergence on: The Blood Barrier Drug Delivery and Brain Pathology. Israel, 2000, p.16P.
- Tadevosyan L.G. Inffigements of Oxydative Processes in Animals Tissues in Geoextremal Inhabitation Conditions. XXXIV International Congress of Physiologycal Sciences from Molecule to Malady. New Zealand, 2001.
- Ter Meulen H. Sur la repartition du molybdene dans la nature. Rec. Trav. Chim. Pays. Bas., 1931, 50, 491.
- Ter Meulen H. Distribution of molybdenum. Nature, 1932, 130, 966.
- Trance Elements in Man and Animals (Tema – 7) Sevent Internat. Sympos., Dubrovnik, 1990.
- Turekian K.K., Kulp L. Sr content of human bones. Science, 1956, 124, 3218, p. 405 -407.
- Underwood E.J. Molybdenum. Trance Elements in Human and Animals Nutrition. New York, 1956, p. 126.
- Underwood E.J. Trance Elements in Human and Animal Nutrition. 4rd. ed. New York, 1977, 545p.
- Van Reen R. The influence of excessive dictary molybdenum on rat liver enzymes. Arch. Biochem. and Biophys., 1954, v.53, N1, p.77.
- Walker Jennifer E.C., Cordon Ellen R. Biochemical aspects associated with an etanolinduced fatty liver. Biochem. J., 1970, v.119, N3, p. 511-516.
- Westerfeld W.W., Richert D.A. Diatry factors related to liver xantine oxidase. J. Biol. Chem., 1950, v. 184, p.163.
- Wilgus H.S., Norris L.G., Heuser G.F. The role of Mn in poultry nutrition. Proc. Seventh Worl. Poultry Congree and Exposition. Proc. Seventh Worl. Poultry Congress and Exposition, 1937, p. 171.
- Wilkerson V.A. The Chemistry of Embrional Growth IV. The Requirement of the Pig. Embryo for Copper. J. Biol. Chem., 1934, v. 104, N 3, p.541.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>ГЛАВА I. ПРИРОДНО – ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АНКАВАНСКОЙ МОЛИБДЕНОВОЙ И КАДЖАРАНСКОЙ МЕДНО - МОЛИБДЕНОВОЙ БИОГЕОХИМИЧЕСКИХ ПРОВИНЦИЙ</b> .....	6
<b>ГЛАВА II. МИКРОЭЛЕМЕНТЫ – КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ</b> .....	17
МЕДЬ.....	19
КОБАЛЬТ .....	20
МАРГАНЕЦ.....	21
ЖЕЛЕЗО .....	21
ЙОД .....	21
ВАНАДИЙ.....	21
СТРОНЦИЙ И ФТОР.....	22
СВИНЕЦ .....	22
ЦИНК .....	23
ИСТОЧНИКИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ .....	23
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ.....	24
МОЛИБДЕН.....	26
МОЛИБДЕН И РАСТЕНИЯ.....	29
<b>ГЛАВА III. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМ</b> . 35	
МОЛИБДЕН В ТКАНЯХ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ .....	35
МОЛИБДЕН И ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ .....	43
ВЛИЯНИЕ НЕДОСТАТОЧНОГО И ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ МОЛИБДЕНА В ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМ.....	51
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ МОЛИБДЕНА .....	62
<b>ГЛАВА IV. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b> .....	65
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ДИНАМИКУ КАТЕХОЛАМИНОВ ..	72
СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В КРОВИ.....	75
СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В НАДПОЧЕЧНИКАХ.....	76
СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ГИПОТАЛАМУСЕ .....	76
СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ.....	76
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ИНТЕРОРЕЦЕПТОРЫ.....	85
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕРВНЫЕ ПРОЦЕССЫ .....	88
<b>ГЛАВА V. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ЗАЩИТНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА</b> .....	91

ЛИЗОЦИМ И СИСТЕМА ПРОПЕРДИНА.....	93
БЕЛКИ И БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ .....	97
ГЕПАРИН.....	101
ГЛИКОПРОТЕИДЫ И ЦЕРУЛОПЛАЗМИН.....	106
СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗА.....	108
ТРАНСАМИНАЗЫ .....	109
АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОСТУПЛЕНИИ МОЛИБДЕНА В ОРГАНИЗМ.....	110
<b>ГЛАВА VI. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ.....</b>	<b>114</b>
<b>ГЛАВА VII. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ..</b>	<b>126</b>
<b>ГЛАВА VIII. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ПРОЦЕССЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ .....</b>	<b>133</b>
<b>ГЛАВА IX. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ.....</b>	<b>142</b>
ДИНАМИКА САХАРА КРОВИ И СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА ПЕЧЕНИ У ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА.....	143
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ДИНАМИКУ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА (АТФ) В ПЕЧЕНИ .....	146
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ ЖИВОТНЫХ .....	147
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ БИЛИРУБИНА В КРОВИ ЖИВОТНЫХ .....	150
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ДИНАМИКУ АМИНОТРАНСФЕРАЗ В КРОВИ.....	151
СОДЕРЖАНИЕ МОЛИБДЕНА В ПЕЧЕНИ.....	154
ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И ФИЗИЧЕСКИ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ .....	154
<b>ГЛАВА IX. ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ФУНКЦИИ И МОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК.....</b>	<b>158</b>
ФИЛЬТРАЦИОННО-РЕАБСОРБЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК.....	162
АЗОТОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК.....	163
ХЛОРОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК .....	166
ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА В МОЧЕ .....	168
МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСАДКА МОЧИ .....	171
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕСОВОГО КОЭФФИЦИЕНТА ПОЧЕК .....	172
КРОВЕНАПОЛНЕНИЕ ПОЧЕК.....	172
ВНУТРИВЕННАЯ УРОГРАФИЯ .....	173

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДЕНА.....	178
<b>ГЛАВА XI. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ МОЛИБДЕНОЗА ЖИВОТНЫХ.....</b>	<b>181</b>
ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ МОЛИБДЕНОЗЕ.....	188
<b>ГЛАВА XII. АДАПТАЦИЯ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ МОЛИБДЕНО- ВОЙ И МЕДНО-МОЛИБДЕНОВОЙ БИОГЕОХИМИЧЕСКОЙ ПРОВИНЦИЙ.....</b>	<b>193</b>
ЛЕЧЕБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МОЛИБДЕН.....	204
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	206
ЛИТЕРАТУРА .....	207
СОДЕРЖАНИЕ.....	239

Григорян Маргарита Сергеевна  
Татевосян Лаура Гавриловна

## **МОЛИБДЕН И ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМ**

Книга издается по заказу Армянской  
Сельскохозяйственной Академии на средства программы  
по содействию Сельскохозяйственных реформ



Издательство “АСОГИК”

Подписано к печати 26.02.2002 г.  
Напечатано на ризографе  
Формат 60×84/16,  
Заказ 166, Тираж: 200:

Напечатанно в типографии ООО “АСОГИК”  
Г. Ереван, Аван, уч. Чаренца 9/22  
Тел. 58.22.99, 40.49.82  
E-mail: print@netsys.am