

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРЕХОДА СВИНЦА ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ОРГАНЫ И МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ ОВЕЦ (*Ovis aries*)*

В.Г. ЕПИМАХОВ , Э.Б. МИРЗОЕВ, Н.Н. ИСАМОВ

Для получения продукции животноводства, соответствующей санитарно-гигиеническим нормативам, необходимо обосновать допустимые пределы суточного поступления свинца с рационом в организм сельскохозяйственных животных. В настоящей работе на основании разработанной нами модели впервые определены параметры транспорта свинца между периферической кровью, органами и мышечной тканью в зависимости от суточной концентрации металла в рационе и длительности его поступления в организм. Нашей целью была разработка и параметризация камерной модели перехода свинца из периферической крови в органы и мышечную ткань овец при хроническом поступлении металла с рационом. Эксперименты проводили на 27 овцах (*Ovis aries*) романовской породы в 2012 году. Возраст животных — 1-1,5 года, масса тела — $33,5 \pm 0,7$ кг. Овец содержали в боксах по 4-5 гол. в условиях вивария Всероссийского научно-исследовательского института физиологии, биохимии и питания (ВНИИФБиП, г. Боровск, Калужская обл.). Кормление осуществлялось 2 раза в сутки при свободном доступе к воде. Животные были разделены на четыре группы: I группа (контроль) — 4 гол., II группа — 5 гол., III и IV группы — по 9 гол. Содержание свинца в рационе составляло для животных II группы $5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (1 МДУ), для III группы — $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (5 МДУ), для IV группы — $150 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (30 МДУ). Нитрат свинца $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ скармливали с комбикормом 1 раз в сутки с учетом количества корма (в среднем 2 кг), поступающего в желудочно-кишечный тракт. Для этого 100 г комбикорма смешивали с 50 мл раствора нитрата свинца определенной концентрации. При этом суточное поступление металла для овец II группы составило 10 мг/гол., III группы — 50 мг/гол., IV группы — 300 мг/гол., или 0,3, 1,5 и $9 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы тела. Образцы крови брали из яремной вены до кормления перед началом эксперимента (фон), а также на 30-е, 60-е и 90-е сут. В течение срока исследования проводили убой животных: до затравки — 1 гол.; на 30-е и 60-е сут — по 1 гол. из II группы и по 3 гол. из III и IV групп; на 90-е сут — по 3 гол. из каждой группы. Закономерности распределения и накопления свинца в органах и тканях овец были проанализированы с использованием математической модели, в которой печень, почки, селезенка, легкие, сердце и мышечная ткань представлены в виде отдельных камер, физиологически связанных между собой транспортными коммуникациями. Установлены изменения констант скорости перехода свинца из периферической крови в разные органы и мышечную ткань в зависимости от содержания металла в рационе и продолжительности его поступления в организм. Определены параметры, характеризующие соотношение констант скорости перехода свинца из крови в органы и обратно, из органов в кровь. Показано, что значения параметров для печени и почек относительно других органов и тканей (селезенка, легкие, сердце и мышечная ткань) ниже соответственно в 10 и 100 раз. Проведен сравнительный анализ экспериментальных данных и расчетов на модели. Степень совпадения результатов показывает, что камерная модель удовлетворительно описывает переход свинца из периферической крови в органы и мышечную ткань овец. Разработанная математическая модель рекомендована для оценки и прогноза безопасности продукции овцеводства.

Ключевые слова: свинец, камерная модель, овцы, кровь, печень, почки, селезенка, легкие, сердце, мышечная ткань.

В условиях загрязнения сельскохозяйственных угодий соединениями свинца увеличивается вероятность его перехода в продукты питания (мясо, молоко, субпродукты) по трофической цепи почва—растение—животное (1-3). Свинец обладает высокой кумулятивной способностью и в зависимости от дозы и продолжительности воздействия на млекопитающих проявляет высокую общую токсичность, эмбриотоксичность, канцерогенность и генотоксичность (4-6). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, World Health Organization, WHO) установила предельно допустимое поступление свинца в организм человека в количестве $25 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы

* Исследования проведены в рамках технического задания по комплексной теме 5П.7.1 «Разработка научно обоснованных технологических приемов ведения растениеводства, кормопроизводства и животноводства в условиях техногенного загрязнения».

тела в неделю, или $3,6 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы тела в сутки. Однако в 2011 году это пороговое значение было отменено, поскольку не обеспечивало безопасность здоровья детского и взрослого населения (7). В РФ допустимые суточные дозы свинца для человека не установлены, хотя в СССР рекомендуемая доза составляла $4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы тела в сутки (8). В США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) в 2020 году установило временное допустимое суточное поступление свинца в организм для детского и взрослого населения соответственно 3 и $12,5 \text{ мкг}$ (9). В 2021 году Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) обновил норматив по концентрации свинца в периферической крови: временное допустимое суточное поступление свинца было снижено до $2,2 \text{ мкг}$ для детей и $8,8 \text{ мкг}$ для женщин детородного возраста (10).

Токсическое действие свинца на млекопитающих более корректно оценивать не по суточному поступлению, а по концентрации в периферической крови, которая играет важную роль в транспорте и перераспределении металла в органы и ткани. Определение концентрации свинца в периферической крови исключает параметры неопределенности, связанные с всасыванием металла в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (11). Так, в США норматив по концентрации свинца периферической крови человека в 1960-1970 годах составлял $60 \text{ мкг} \cdot \text{дл}^{-1}$, в 1970-1985 годах — $30 \text{ мкг} \cdot \text{дл}^{-1}$, в 1985-1991 годах — $25 \text{ мкг} \cdot \text{дл}^{-1}$, в 1991-2012 годах — $10 \text{ мкг} \cdot \text{дл}^{-1}$, в 2012-2021 годах — $5 \text{ мкг} \cdot \text{дл}^{-1}$, с 2021 года по настоящее время — $3,5 \text{ мкг} \cdot \text{дл}^{-1}$ (9, 10, 12). При этом для расчета допустимого количества поступления свинца в организм использовали биокинетические модели (13-15). Следует отметить, что математическое моделирование в основном применяли для оценки риска воздействия свинца на человека (16-18) при поступлении с продуктами питания (19).

В настоящее время математические модели для прогноза риска воздействия свинца на сельскохозяйственных животных не разработаны. Существующие концептуальные и камерные модели позволяют оценивать накопление радионуклидов в продукции животноводства (мясо, молоко) (20) или в органах и тканях лабораторных животных (21). В 2023 году была представлена имитационная модель оценки допустимых уровней содержания кадмия, свинца, ртути и мышьяка в рационах коров и овец для производства продуктов питания (мяса и молока), отвечающих требованиям СанПиН 2.3.2.1078-01 (22). Необходимо подчеркнуть, что при хроническом поступлении свинца с рационом у сельскохозяйственных животных сильнее всего поражаются почки и печень. Получение мяса и молока, соответствующих санитарно-гигиеническим нормативам, не гарантирует в полной мере безопасность продукции животноводства. Функциональная активность органов детоксикационной (печень) и выделительной (почки) систем может оказывать негативное влияние на обмен веществ и в целом на состояние здоровья животных. В связи с этим оценку безопасности продукции животноводства при воздействии свинца необходимо проводить не только в отношении мяса и молока, но и субпродуктов.

Анализ научной информации о воздействии свинца на млекопитающих позволяет говорить о фрагментарности исследований на сельскохозяйственных животных. При этом основное внимание уделяли ведению животноводства в условиях загрязнения территорий соединениями свинца и получению продуктов питания (мясо, молоко), соответствующих санитарно-

гигиеническим нормативам (23-25). В то же время в модельных исследованиях в условиях вивария оценивали воздействие свинца на продуктивных животных в концентрациях, которые существенно превышали максимально допустимые уровни (МДУ) в кормах (2, 26, 27).

Прижизненная оценка содержания свинца в органах и тканях сельскохозяйственных животных позволяет прогнозировать степень загрязнения продукции животноводства. Для прогноза содержания свинца в продуктах питания (мясо, молоко) в основном используют коэффициенты перехода (КП). Так, при хроническом поступлении свинца в организм овец установлены КП из рациона в периферическую кровь, печень, почки и селезенку (28, 29) и предложен способ оценки количества металла в мышечной ткани на основе концентрации в шерсти и фекалиях (30). Отметим, что высокая вариабельность КП не позволяет корректно прогнозировать содержание свинца в органах и тканях. Следовательно, разработка альтернативных способов прижизненной оценки накопления в них этого металла по-прежнему актуальна.

Ранее были представлены концептуальная схема распределения свинца в организме жвачных животных (31) и камерная модель перехода металла из разных отделов ЖКТ в периферическую кровь овец (32).

В настоящей работе на основании разработанной нами модели впервые определены параметры транспорта свинца между периферической кровью, органами и мышечной тканью в зависимости от суточной концентрации металла в рационе и длительности его поступления в организм.

Нашей целью была разработка и параметризация камерной модели перехода свинца из периферической крови в органы и мышечную ткань овец при хроническом поступлении металла с рационом.

Методика. Модель, использованная в работе, была разработана на основе собственных экспериментальных данных (28-30). Эксперименты проводили на 27 овцах (*Ovis aries*) романовской породы. Возраст животных — 1-1,5 года, масса тела — $33,5 \pm 0,7$ кг. Овец содержали в боксах по 4-5 гол. в условиях вивария Всероссийского научно-исследовательского института физиологии, биохимии и питания (ВНИИФБиП, г. Боровск, Калужская обл.). Кормление осуществлялось 2 раза в сутки при свободном доступе к воде. Животные были разделены на четыре группы: I группа (контроль) — 4 гол., II группа — 5 гол., III и IV группы — по 9 гол. Содержание свинца в рационе составляло для животных II группы $5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (1 МДУ), III группы — $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (5 МДУ), IV группы — $150 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (30 МДУ). Нитрат свинца $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ задавали с комбикормом 1 раз в сутки с учетом количества корма (в среднем 2 кг), поступающего в ЖКТ. Для этого 100 г комбикорма смешивали с 50 мл раствора $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ определенной концентрации. При этом суточное поступление металла для овец II группы составило 10 мг/гол., III группы — 50 мг/гол., IV группы — 300 мг/гол., или 0,3, 1,5 и $9 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы тела.

Для отбора органов и мышечной ткани проводили убой животных: до затравки — 1 гол.; на 30-е и 60-е сут — по 1 гол. из II группы и по 3 гол. из III и IV групп; на 90-е сут — по 3 гол. из каждой группы. Образцы крови брали из яремной вены до кормления перед началом эксперимента (фон), а также на 30-е, 60-е и 90-е сут. Содержание свинца в образцах крови, органов (печень, почки, селезенка, легкие, сердце) и мышечной ткани определяли атомно-эмиссионным методом на спектрометре Liberty AX Sequential ICP-AES («Varian», Австрия) после растворения зольного осадка.

Учитывая, что изменение концентрации свинца в органах и тканях зависит от интенсивности их кровоснабжения и количества металла в

периферической крови, переход свинца из периферической крови в печень, почки, селезенку, легкие, сердце, мышечную ткань овец представили в виде системы дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}dq_1/dt &= k_{кр1} \cdot q_{кр} - k_{1кр} \cdot q_1; \\dq_2/dt &= k_{кр2} \cdot q_{кр} - k_{2кр} \cdot q_2; \\dq_3/dt &= k_{кр3} \cdot q_{кр} - k_{3кр} \cdot q_3; \\dq_4/dt &= k_{кр4} \cdot q_{кр} - k_{4кр} \cdot q_4; \\dq_5/dt &= k_{кр5} \cdot q_{кр} - k_{5U} \cdot q_5 - k_{5кр} \cdot q_5; \\dq_6/dt &= k_{кр6} \cdot q_{кр} - k_{6U} \cdot q_6 - k_{6кр} \cdot q_6,\end{aligned}\tag{1}$$

где $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и $q_{кр}$ — соответственно концентрация свинца в сердце, селезенке, легких, мышечной ткани, печени, почках и периферической крови, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; $k_{кр1}, k_{кр2}, k_{кр3}, k_{кр4}, k_{кр5}, k_{кр6}$ — константы скорости перехода свинца из периферической крови в сердце, селезенку, легкие, мышечную ткань, печень, почки, сут^{-1} ; $k_{1кр}, k_{2кр}, k_{3кр}, k_{4кр}, k_{5кр}, k_{6кр}$ — константы скорости перехода свинца из сердца, селезенки, легких, мышечной ткани, печени и почек в периферическую кровь, сут^{-1} ; k_{5U} и k_{6U} — константы скорости выведения свинца из печени и почек, сут^{-1} ; t — время, сут .

Концентрация свинца в периферической крови овец зависела от содержания металла в рационе, продолжительности его поступления в организм (32) и определялась по формуле:

$$q_{кр} = \frac{\sum_{j=1}^6 k_{j,кр} \cdot q_j - 0,00002 \cdot d}{k_{крU}},\tag{2}$$

где $q_{кр}$ — концентрация свинца в периферической крови, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; d — суточное поступление свинца с рационом, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$; $k_{j,кр}$ — константы скорости перехода из j отдела ЖКТ в кровь, сут^{-1} ; q_j — концентрация свинца в j отделе ЖКТ, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; $k_{крU}$ — константа скорости выведения свинца из крови, сут^{-1} .

Выведение свинца из печени и почек овец описывали уравнениями

$$\begin{aligned}dU_1/dt &= k_{5U} \cdot q_5; \\dU_2/dt &= k_{6U} \cdot q_6,\end{aligned}\tag{3}$$

где U_1 и U_2 — концентрация свинца в фекалиях и моче, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; q_5 и q_6 — концентрация свинца в печени и почках, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; k_{5U} и k_{6U} — константы скорости выведения свинца из печени и почек, сут^{-1} ; t — время, сут .

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Excel 2013 и Mathcad. В статье приведены средние значения показателей (M) и стандартные ошибки средних ($\pm SEM$).

Результаты. Закономерности распределения и накопления свинца в органах и тканях овец при хроническом поступлении с рационом были проанализированы с использованием модели, в которой органы и ткани представлены в виде отдельных камер (33, 34), физиологически связанных между собой транспортными коммуникациями (рис. 1).

При решении системы дифференциальных уравнений [1] была получена формула, позволяющая определить изменение концентрации свинца в печени, почках, селезенке, легких, сердце и мышечной ткани овец в зависимости от его содержания в периферической крови и суточного поступления с рационом:

$$q_i = \frac{1}{f_i} \cdot \left(q_{кр} - \frac{a_i \cdot d}{k_{крi}} \right),\tag{4}$$

где q_i — концентрация свинца в i органе или мышечной ткани, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; $q_{кр}$ — концентрация свинца в периферической крови, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; d — суточное поступление свинца с рационом, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$; $k_{крi}$ — константы скорости

перехода свинца из периферической крови в органы, сут⁻¹; f_i ($i = 1,6$) — параметры, которые характеризуют отношение констант скорости перехода свинца из органов и мышечной ткани в периферическую кровь $k_{iкр}$ и из периферической крови в органы и мышечную ткань $k_{крi}$; a_i ($i = 1,6$) — расчетные константы: для почек $25,2 \cdot 10^{-3}$, для печени $18,4 \cdot 10^{-3}$, для селезенки $8,0 \cdot 10^{-5}$, для легких $2,0 \cdot 10^{-5}$, для сердца $16,0 \cdot 10^{-6}$, для мышечной ткани $12,0 \cdot 10^{-6}$.

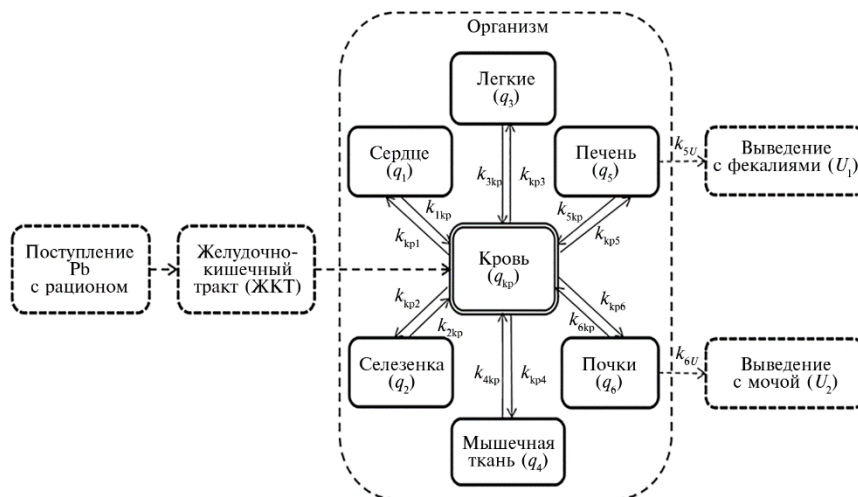


Рис. 1. Концептуальная схема перехода свинца из рациона в органы и ткани овец (*Ovis aries*): $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и $q_{кр}$ — соответственно концентрация свинца в сердце, селезенке, легких, мышечной ткани, печени, почках и периферической крови, мг · кг⁻¹; $k_{кр1}, k_{кр2}, k_{кр3}, k_{кр4}, k_{кр5}, k_{кр6}$ — константы скорости перехода свинца из периферической крови в сердце, селезенку, легкие, мышечную ткань, печень и почки, сут⁻¹; $k_{1кр}, k_{2кр}, k_{3кр}, k_{4кр}, k_{5кр}, k_{6кр}$ — константы скорости перехода свинца из сердца, селезенки, легких, мышечной ткани, печени и почек в периферическую кровь, сут⁻¹; k_{5U} и k_{6U} — константы скорости выведения свинца из печени и почек, сут⁻¹.

Транспорт свинца из периферической крови в органы и обратно зависит от физиологических процессов, протекающих в организме животных. На основе экспериментальных данных были рассчитаны константы скорости перехода свинца из органов и мышечной ткани в периферическую кровь ($k_{iкр}$) и из периферической крови в органы и мышечную ткань ($k_{крi}$). Для печени, почек, селезенки, легких, сердца и мышечной ткани овец были определены допустимые значения параметров f_i , характеризующие отношение $k_{iкр}$ к $k_{крi}$. Анализ параметров f_i выявил следующую последовательность в порядке убывания: сердце ($< 0,57$) > мышечная ткань ($< 0,49$) > легкие ($< 0,34$) > селезенка ($< 0,23$) > печень ($< 0,042$) > почки ($< 0,0032$).

С учетом параметров неопределенностей перехода свинца из крови в органы и ткани были установлены значения f_i , которые наиболее приемлемы для описания накопления токсиканта в печени, почках, селезенке, легких, сердце и мышечной ткани овец. Ниже приведены формулы для расчета констант скорости перехода свинца из периферической крови в органы и ткани овец в зависимости от суточной концентрации в рационе и длительности поступления в организм:

$$\begin{aligned} \text{сердце } (f_i = 0,1) - k_{кр1} &= \frac{a}{3380,625 + 1,15 \cdot d \cdot t}; \\ \text{селезенка } (f_i = 0,1) - k_{кр2} &= \frac{a}{632,75 + 0,15 \cdot d \cdot t}; \\ \text{легкие } (f_i = 0,1) - k_{кр3} &= \frac{a}{2334,5 + 0,9 \cdot d \cdot t}; \end{aligned}$$

$$\text{мышечная ткань } (f_i = 0,1) - k_{кр4} = \frac{d}{4428,35+1,57 \cdot d \cdot t};$$

$$\text{печень } (f_i = 0,01) - k_{кр5} = \frac{100 \cdot d}{320,842+0,08695 \cdot d \cdot t};$$

$$\text{почки } (f_i = 0,001) - k_{кр6} = \frac{1000 \cdot d}{2488,467+0,587 \cdot d \cdot t}.$$

Максимальные значения констант скорости перехода свинца из крови в органы и мышечную ткань, независимо от суточного поступления, наблюдали на 1-е сут интоксикации (табл., рис. 2). В последующие сроки отмечали снижение величин показателей. На 90-е сут интоксикации изменения констант скорости перехода носили слабо выраженный характер.

Значения констант скорости перехода свинца из крови в органы и ткани овец (*Ovis aries*) романовской породы в зависимости от содержания металла в рационе и продолжительности его поступления (ВНИИФБиП, Калужская обл., г. Боровск)

Кон- станты	Содержание свинца в рационе, мг · кг ⁻¹											
	5				25				150			
	Срок исследования, сут											
	1	30	60	90	1	30	60	90	1	30	60	90
<i>k</i> _{кр1}	0,0015	0,0014	0,0013	0,0013	0,0073	0,0059	0,0049	0,0042	0,0422	0,0175	0,0109	0,0079
<i>k</i> _{кр2}	0,0079	0,0076	0,0074	0,0071	0,0393	0,0335	0,0291	0,0258	0,2289	0,1147	0,0757	0,0564
<i>k</i> _{кр3}	0,0021	0,0020	0,0019	0,0018	0,0106	0,0083	0,0068	0,0057	0,0607	0,0235	0,0144	0,0104
<i>k</i> _{кр4}	0,0011	0,0011	0,0010	0,0010	0,0056	0,0045	0,0037	0,0031	0,0322	0,0131	0,0081	0,0059
<i>k</i> _{кр5}	1,5563	1,4975	1,4412	1,3890	7,7395	6,4758	5,5400	4,8405	44,9256	21,0639	13,5944	10,0357
<i>k</i> _{кр6}	2,0069	1,9406	1,8765	1,8165	9,9874	8,5362	7,4207	6,5630	58,2181	29,2400	19,3014	14,4051

Примечание. *k*_{кр1}, *k*_{кр2}, *k*_{кр3}, *k*_{кр4}, *k*_{кр5}, *k*_{кр6} — константы скорости перехода свинца из периферической крови в сердце, селезенку, легкие, мышечную ткань, печень и почки, сут⁻¹.

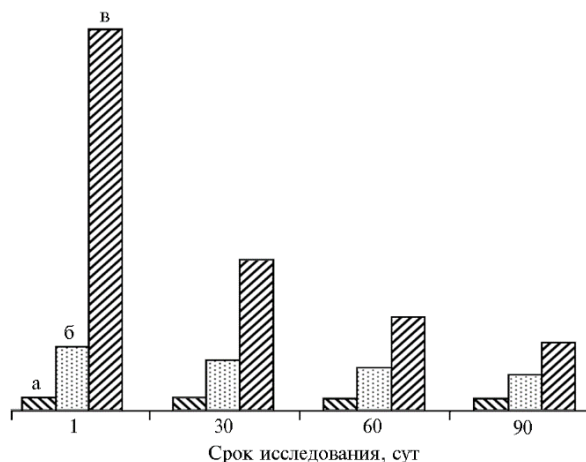


Рис. 2. Соотношение констант скорости перехода свинца из периферической крови в организме овец (*Ovis aries*) романовской породы в зависимости от содержания металла в рационе и продолжительности его поступления: а — 5 мг · кг⁻¹, б — 25 мг · кг⁻¹, в — 150 мг · кг⁻¹ корма (ВНИИФБиП, Калужская обл., г. Боровск). Диаграмма отражает изменения констант относительно их значений при минимальном количестве свинца (5 мг · кг⁻¹, а). Закономерности изменения констант сходны для всех изученных органов (сердце, селезенка, легкие, печень, почки) и мышечной ткани.

Константы скорости перехода свинца из *i* органа и мышечной ткани овец в периферическую кровь (*k*_{*i*кр}, *i* = 1,6) определяли по формуле:

$$k_{iкр} = f_i \cdot k_{крi}. \quad [5]$$

Согласно формуле [5], изменения констант скорости перехода свинца из органов и мышечной ткани в периферическую кровь носят сходный характер.

Для оценки качества моделирования проводили сравнительный анализ результатов расчета с экспериментальными данными по критерию

Тейла (индекс несоответствия, the tail criterion). Индекс несоответствия показывает степень схожести: чем он ближе к нулю, тем ближе сравниваемые ряды (35). Критерий Тейла составил от 0,058 до 0,186 (рис. 3).

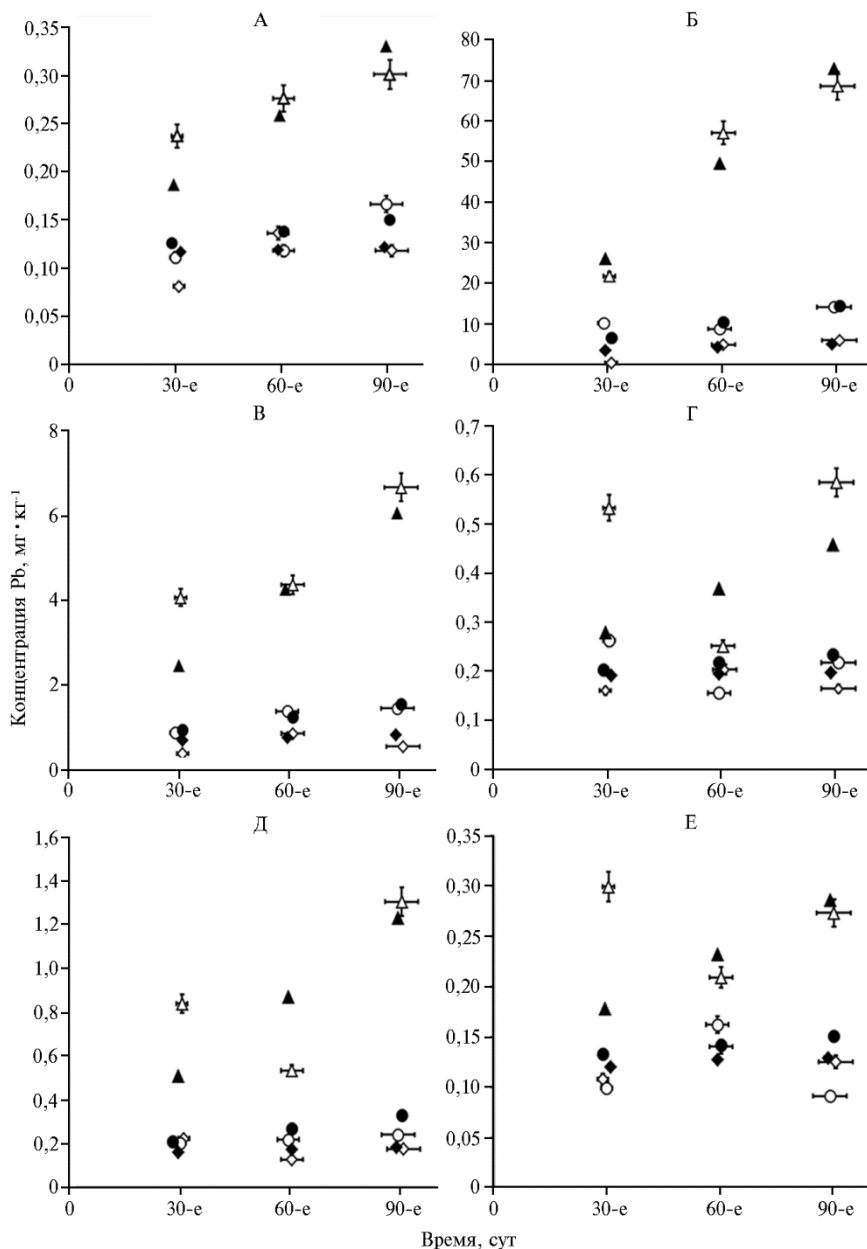


Рис. 3. Концентрация свинца в органах и мышечной ткани овец (*Ovis aries*) романовской породы в зависимости от содержания металла в рационе и продолжительности его поступления: А — сердце, Б — почки, В — печень, Г — легкие, Д — селезенка, Е — мышечная ткань; \diamond и \blacklozenge — соответственно экспериментальные и расчетные данные при количестве свинца в рационе 5 мг · кг⁻¹, \circ и \bullet — 25 мг · кг⁻¹, Δ и \blacktriangle — 150 мг · кг⁻¹ корма ($M \pm SEM$; ВНИИФБиП, Калужская обл., г. Боровск). Размеры выборок в зависимости от количества свинца в рационе для каждого срока наблюдения см. в разделе «Методика».

Математические модели как способ оценки параметров накопления свинца в органах и тканях млекопитающих представляют научный и практический интерес. Разработанные в настоящее время математические модели в основном направлены на оценку перехода свинца из рациона в

периферическую кровь человека (34, 36) или продукцию животноводства (молоко, мясо) (22). При этом не учитывают тот факт, что критические органы при воздействии свинца — это печень и почки (29).

Построение логически обоснованной и непротиворечивой концептуальной схемы лежит в основе разработки математических моделей перехода свинца в органы и ткани продуктивных животных. Ранее на основе анализа метаболизма свинца в организме мы представили концептуальную схему перехода металла в органы и ткани жвачных животных (31). Учитывая сложность математического описания метаболизма свинца в организме овец, мы приняли решение разработать две независимые, но взаимосвязанные модели: камерную модель перехода свинца из рубца, сетки, книжки, сычуга, тонкого и толстого отделов кишечника в периферическую кровь (32) и камерную модель перехода свинца из периферической крови в органы и мышечную ткань.

В представленной работе впервые установлены изменения констант скорости перехода свинца из периферической крови в органы и мышечную ткань и обратно в зависимости от количества свинца в рационе и длительности его поступления в организм овец. Показано, что на 90-е сут интоксикации константы скорости перехода практически не изменяются и выходят на плато, что позволяет говорить о наступлении равновесного состояния. В пользу этого можно привести данные о том, что при пероральном введении млекопитающим лекарственного средства время достижения его максимальной концентрации в периферической крови (около 97 % от ее стационарного уровня) составляет порядка пяти периодов полувыведения (37). Поскольку период полувыведения свинца из мягких тканей и периферической крови составляет 24-40 сут (38), то равновесное состояние между поступлением металла в органы и выведением следует ожидать на 120-200-е сут интоксикации.

Показано, что отношение констант скорости перехода свинца из крови в печень и почки и обратно из этих органов в кровь соответственно в 10 и 100 раз ниже, чем для селезенки, легких, сердца и мышечной ткани овец. Вероятно, содержание свинца в периферической крови, поступающей в ткани печени и почек, значительно выше, чем в оттекающей. Предполагается, что низкие значения параметров для печени и почек характеризуют, с одной стороны, детоксикационные и выделительные функции органов, с другой, — степень накопления свинца. В пользу этого свидетельствуют данные о содержании свинца и металлотioneинов в тканях печени и почек овец (29, 39). Экспериментально подтвердить или опровергнуть полученные результаты исследования не представляется возможным в силу сложности системы кровоснабжения органов и тканей.

Сравнительный анализ экспериментальных данных и расчетов на модели по критерию Тейла показал, что камерная модель удовлетворительно описывает переход свинца из периферической крови в органы и мышечную ткань. Степень совпадения результатов позволяет рекомендовать математическую модель для определения концентрации свинца в печени, почках, селезенке, легких, сердце и мышечной ткани овец при хроническом поступлении с рационом. Разработанная нами камерная модель может быть использована для оценки допустимого суточного поступления свинца с рационом и прогноза безопасности продукции овцеводства, что позволит оптимизировать технологии кормления овец посредством подбора кормов в рационах.

Таким образом, на основе собственных экспериментальных данных разработана математическая модель перехода свинца из периферической

крови в разные органы и мышечную ткань овец. Модель позволяет прогнозировать концентрацию свинца в печени, почках, селезенке, легких, сердце и мышечной ткани овец в зависимости от количества металла в рационе и длительности его поступления в организм. Установлены изменения констант скорости перехода свинца из периферической крови в разные органы и мышечную ткань овец романовской породы. Минимальные значения констант скорости перехода отмечали на 90-е сут исследования. Определены параметры, характеризующие соотношение констант скорости перехода свинца из крови в органы и обратно, из органов в кровь. Показано, что значения параметров для печени и почек соответственно в 10 и 100 раз ниже, чем для селезенки, легких, сердца и мышечной ткани овец.

ФГБУ Всероссийский НИИ радиологии и агроэкологии
Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт»,
249032 Россия, Калужская область, г. Обнинск, Киевское ш., 1, корп. 1,
e-mail: epimakhov.vg@gmail.ru ✉, mirzoev.ed@yandex.ru,
nizomis@yandex.ru

Поступила в редакцию
5 июня 2023 года

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2023, V. 58, № 6, pp. 1137-1147

MATHEMATICAL MODEL OF THE TRANSFER OF LEAD FROM PERIPHERAL BLOOD INTO THE ORGANS AND MUSCLE TISSUE OF SHEEP (*Ovis aries*)

V.G. Epimakhov ✉, E.B. Mirzoev, N.N. Isamov

Russian Institute of Radiology and Agroecology of National Research Centre "Kurchatov Institute", 1/1, Kievskoe sh.,
Obninsk, Kaluga Province, 249032 Russia, e-mail epimakhov.vg@gmail.ru (✉ corresponding author),
mirzoev.ed@yandex.ru, nizomis@yandex.ru

ORCID:

Epimakhov V.G. orcid.org/0000-0001-5251-2970

Isamov N.N. orcid.org/0000-0002-5139-0315

Mirzoev E.B. orcid.org/0000-0002-3182-9466

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgements:

The research was carried out within the framework of the terms of reference on the complex topic 5P.7.1 "Development of scientifically based technological methods of crop, feed production and livestock in conditions of technogenic pollution".

Final revision received June 05, 2023

doi: 10.15389/agrobiol.2023.6.1137eng

Accepted July 10, 2023

Abstract

To obtain livestock products that meet sanitary and hygienic standards for lead, it is necessary to establish the permissible limits of its daily intake by animals from the ration. In this work, based on the model we have developed, the parameters of lead transport between peripheral blood, organs and muscle tissue were determined for the first time, depending on the daily concentration of the metal in the ration and the duration of its entry into the body. Our aim was to develop and parametrize a chamber model of the transfer of lead from peripheral blood to the organs and muscle tissue of sheep during chronic dietary intake. The experiments were carried out on 27 Romanov sheep. The age of the animals is 1-1.5 years, body weight is 33.5 ± 0.7 kg. Sheep were kept in boxes of 4-5 heads in the vivarium of the All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition (BIFIP, Kaluga region, Borovsk). Feeding was carried out twice a day with free access to water. The animals were divided into four groups: group I (control) — 4 sheep, group II — 5 sheep, groups III and IV — 9 sheep each. The concentration of lead in the ration for group II was $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (1 MPL), for group III — $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (5 MPL), for group IV — $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (30 MPL). Lead nitrate $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ was added to compound feed once a day. The daily intake of metal for group II was 10 mg/head, group III — 50 mg/head, group IV — 300 mg/head, or 0.3, 1.5 and 9 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ body weight. Blood samples were taken before feeding from the jugular vein before the experiment, on days 30, 60 and 90. During the study period, animals were slaughtered, 1 sheep before the experiment, on days 30 and 60 1 sheep from group II and 3 sheep from groups III and IV; on day 90 — 3 sheep from each group. The patterns of distribution and accumulation of lead in the organs and tissues of sheep were analyzed using a mathematical model in which the liver, kidneys, spleen, lungs, heart and muscle tissue are represented as separate chambers physiologically interconnected by transport communications. Changes in the constants of the rate of transfer of lead from peripheral blood into different organs and muscle tissue

of sheep, depending on the metal content in the ration and the duration of its intake, were established. The parameters characterizing the ratio of the constants of the rate of transfer of lead from the blood into the organs and back (from the organs into the blood) are determined. It is shown that the values of the parameters for the liver and kidneys as compared to other organs and tissues (spleen, lungs, heart and muscle tissue) are 10 and 100 times lower, respectively. Comparative analysis of experimental data and calculations on the model is carried out. The degree of coincidence of the results shows that the chamber model satisfactorily describes the transfer of lead from the peripheral blood into the organs and muscle tissue of sheep. The developed mathematical model is recommended for assessing and predicting the safety of sheep products.

Keywords: lead, chamber model, sheep, blood, liver, kidneys, spleen, lungs, heart, muscle tissue.

REFERENCES

1. Sirotkin A.N., Voronov S.I., Rasin I.M., Korneev N.A., Sokolova E.A., Sidorova E.V., Isamov N.N., Tseytin K.F. *Doklady RASKhN*, 2000, 4: 37-39 (in Russ.).
2. Wang H., Jiang Y., Tian C., Pan R., Dang F., Feng J., Li M., Zhang Y., Li H., Man C. Determination of the transfer of lead and chromium from feed to raw milk in Holstein cows. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2018, 35(10): 1990-1999 (doi: 10.1080/19440049.2018.1496279).
3. Vreman K., van der Veen N.G., van der Molen E.J., de Ruig W.G. Transfer of cadmium, lead, mercury and arsenic from feed into milk and various of dairy cows: chemical and pathological data. *Netherlands Journal of Agricultural Science*, 1986, 34(2): 129-144 (doi: 10.18174/njas.v34i2.16799).
4. Rodríguez-Estival J., de la Lastra J.M.P., Ortiz-Santaliestra M.E., Vidal D., Mateo R. Expression of immunoregulatory genes and its relationship to lead exposure and lead-mediated oxidative stress in wild ungulates from an abandoned mining area. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2013, 32(4): 876-883 (doi: 10.1002/etc.2134).
5. *Final Human Health State of the Science Report on Lead, 2013*. Available: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/final-human-health-state-science-report-lead.html>. No date.
6. Wani A.L., Ara A., Usmani J.A. Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary Toxicology*, 2016, 8(2): 55-64 (doi: 10.1515/intox-2015-0009).
7. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-third report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Technical Report Series. 2011. No 960*. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44515/WHO_TRS_960_eng.pdf. No date.
8. Fedorenko V.I. The substantiation of the maximum daily permissible doses of lead and cadmium in everyday diet. *Medicni Perspektivi*, 2019, 24(1): 73-80 (doi: 10.26641/2307-0404.2019.1.162310).
9. Flannery B.M., Dolan L.C., Hoffman-Pennesi D., Gavelek A., Jones O.E., Kanwal R., Wolpert B., Gensheimer K., Denis S., Fitzpatrick S. U.S. Food and Drug Administration interim reference levels for dietary lead in children and women of childbearing age. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2020, 110: 104516 (doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104516).
10. Flannery B.M., Middleton K.B. Updated interim reference levels for dietary lead to support FDA's Closer to Zero action plan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2022, 133: 105202 (doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105202).
11. Mirzoev E.B. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii*, 2018, 2(26): 89-93 (doi: 10.25725/vet.san.hyг.ecol.201802016) (in Russ.).
12. National Toxicology Program (NTP). *Monograph on health effects of low-level lead*. U.S. Department of Health and Human Services, 2012. Available: <https://ndc.services.cdc.gov/wp-content/uploads/NTP-Monograph-on-Health-Effects-of-Low-Level-Lead.pdf>. No date.
13. White P.D., Leeuwen P.V., Davis B.D., Maddaloni M., Hogan K.A., Marcus A.H., Elias R.W. The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *Environmental Health Perspectives*, 1998, 106(6): 1513-1530 (doi: 10.1289/ehp.98106s61513).
14. Mushak P. Uses and limits of empirical data in measuring and modeling human lead exposure. *Environmental Health Perspectives*, 1998, 106(6): 1467-1484 (doi: 10.1289/ehp.98106s61467).
15. US Environmental Protection Agency. *Recommendation of the Technical Review Workgroup for lead for an approach to assessing risks associated with adult exposures to lead in soil*. EPA-540-R-03-001, January 2003. Available: <https://semsub.epa.gov/work/11/174559.pdf>. No date.
16. Bezel' V.S. Arkhipova O.G., Pavlovskaya N.A. *Gigiena i sanitariya*, 1984, 4: 46-48 (in Russ.).
17. Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES), Vlachou C., Hofstädte D. Joint venture on the further development of chemical exposure assessment by use of probabilistic modelling. *EPSA Journal*, 2019, 17(S2): e170905 (doi: 10.2903/j.efsa.2019.e170905).
18. Shi J., Du P., Luo H., Chen J., Zhang Y., Wu M., Xu G. Characteristics and risk assessment of soil polluted by lead around various metal mines in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, 18(9): 4598 (doi: 10.3390/ijerph18094598).
19. Hu Y., Akland G.G., Pellizzari E.D., Berry M.R., Melnyk L.J. Use of pharmacokinetic modeling

- to design studies for pathway-specific exposure model evaluation. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112(17): 1697-1703 (doi: 10.1289/ehp.6367).
20. Panitskiy A.V., Lukashenko S.N., Spiridonov S.I. *Radiatsiya i risk*, 2014, 23(3): 57-69 (in Russ.).
 21. Vyshnevskiy I.M., Drozd I.P., Lypska A.I., Foursat A.D. Chamber models in radiobiology. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 2015, 1: 146-152 (doi: 10.15407/dopovid2015.01.146).
 22. Epimakhov V.G. *Byulleten' nauki i praktiki*, 2023, 9(3): 138-146 (doi: 10.33619/2414-2948/88/18) (in Russ.).
 23. Michlova T., Hejtmankova A., Dragonova H., Horrnikova S. The content of minerals in milk of small ruminants. *Agronomiy Research*, 2016, 14(S2): 1407-1418.
 24. MacLachlan D.J., Budd K., Connolly J., Derrick J., Penrose L., Tobin T. Arsenic, cadmium, cobalt, copper, lead, mercury, molybdenum, selenium and zinc concentrations in liver, kidney and muscle in Australian sheep. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2016, 50: 97-107 (doi: 10.1016/j.jfca.2016.05.015).
 25. Rodríguez-Estival J., Barasona J.A., Mateo R. Blood Pb and δ -ALAD inhibition in cattle and sheep from a Pb-polluted mining area. *Environmental Pollution*, 2012, 160: 118-124 (doi: 10.1016/j.envpol.2011.09.031).
 26. Phillips C.J.C., Mohamed M.O., Chiy P.C. Effects of duration of exposure to dietary lead on rumen metabolism and the accumulation of heavy metals in sheep. *Small Ruminant Research*, 2011, 100(2-3): 113-121 (doi: 10.1016/j.smallrumres.2011.06.004).
 27. Patra R.C., Swarup D. Effect of lead on erythrocytic antioxidant defense, lipid peroxide level and thiol groups in calves. *Research in Veterinary Science*, 2000, 68(1): 71-74 (doi:10.1053/rvsc.1999.0340).
 28. Mirzoev E.B., Kobyalko V.O., Gubina O.A., Frolova N.A., Polyakova I.V. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii*, 2016, 2(18): 90-95 (in Russ.).
 29. Gubina O.A., Frolova N.A., Isamov N.N., Gubareva O.S., Zyryanov N.Yu., Fadeev M.Yu., Korneev Yu.N., Kobyalko V.O., Mirzoev E.B. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii*, 2017, 3(23): 98-102 (in Russ.).
 30. Isamov N.N., Mirzoev E.B., Tsygvintsev P.N., Gubareva O.S. *Sposob otsenki soderzhaniya svintska v myshechnoy tkani ovets pri khronicheskom postuplenii s ratsionom. Patent na izobretenie 2722170 (RF). GOIN 33/50. Federal'noe gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie «Vserossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy institut radiologii i agroekologii» (RF). Zayavl. 21.10.2019. Opubl. 28.05.2020. Byul. № 16 [Method for assessing lead content in the muscle tissue of sheep during chronic dietary intake. Patent for invention 2722170 (RF). GOIN 33/50. Federal State Budgetary Institution "All-Russian Research Institute of Radiology and Agroecology" (RF). Appl. 10/21/2019. Publ. 05/28/2020. Bull. No. 16] (in Russ.).*
 31. Epimakhov V.G., Mirzoev E.B. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii*, 2019, 3(31): 320-327 (doi: 10.36871/vet.san.hyг.ecol.201903013) (in Russ.).
 32. Epimakhov V.G., Mirzoev E.B. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii*, 2021, 3(39): 350-357 (doi: 10.36871/vet.san.hyг.ecol.202103017) (in Russ.).
 33. Osanov D.P., Likhtarev I.A., Radzievskiy G.B. *Dozimetriya izlucheniya inkorporirovannykh veshchestv* [Dosimetry of radiation from incorporated substances]. Moscow, 1970 (in Russ.).
 34. Rabinowitz M. Historical perspective on lead biokinetic models. *Environmental Health Perspectives*, 1998, 106(6): 1461-1465 (doi: 10.1289/ehp.98106s61461).
 35. Theil H. *Economic forecasts and policy*. Amsterdam, 1958.
 36. Brown J.S., Spalinger S.M., Weppner S.G., Witters Hicks K.J., Thorhaug M., Thayer W.C., Follansbee M.H., Diamond G.L. Evaluation of the integrated exposure uptake biokinetic (IEUBK) model for lead in children. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2023, 33(2): 187-197 (doi: 10.1038/s41370-022-00473-2).
 37. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya. 4-izd. pererab. i dop. /Pod redaktsiye V.G. Kukesa, A.K. Starodubtseva, E.V. Shikh [Clinical pharmacology and pharmacotherapy. V.G. Kukesa, A.K. Starodubtsev, E.V. Shikh (eds.)]. Moscow, 2020 (in Russ.).*
 38. Mirzoev E.B., Kobyalko V.O., Polyakova I.V., Gubina O.A. Metabolism and mechanisms of cytotoxic action of the lead in mammals (review). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology]*, 2018, 53(6): 1131-1141 (doi: 10.15389/agrobiol.2018.6.1131eng).
 39. Mirzoev E.B., Kobyalko V.O., Polyakova I.V., Gubina O.A., Frolova N.A. Content of metallothioneins in the organs of sheep under chronic intake of lead with ration. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology]*, 2015, 50(6): 839-846 (doi: 10.15389/agrobiol.2015.6.839eng).