

Miedź i mangan w patogenezie chorób układu kostnego zwierząt

Zakład Chorób Niedoborowych Państwowego Instytutu Weterynaryjnego Oddz. w Bydgoszczy,
Al. Powstańców Wielkopolskich 10, 85-090 Bydgoszcz

Dane piśmiennictwa wskazują na sporadyczne lub rzadziej enzootyczne występowanie zmian w układzie kostnym u zwierząt (6, 12, 26, 28, 29). Trudne do ustalenia tło przyczynowe tych zmian skłania do przypisywania udziału w ich etiopatogenezie czynnikom zakaźnym, dziedzicznym i żywieniowym, a wśród tych ostatnich toksycznym i niedoborowym.

Zależne od niedoboru składników mineralnych zmiany w układzie kostnym są stwierdzane u zwierząt tuż po porodzie (wady wrodzone) lub pojawiają się w okresie ich intensywnego wzrostu (wady nabyte). W tym bowiem czasie następuje intensywna przebudowa tkanki chrzęstnej i formowanie się szkieletu kostnego. Z tego też względu rozwój pre- i postnatalny sprzyja powstawaniu dysplazji kości, rozumianych jako zaburzenia ich wzrostu, rozwoju i modelowania. Jest zrozumiałe, że zapotrzebowanie na składniki pokarmowe, a w tym składniki mineralne jest wówczas proporcjonalnie do masy ciała zwierząt największe.

Obraz kliniczny zmian w układzie kostnym w niedoborze miedzi i manganu nie daje podstaw do etiopatogenetycznego ich różnicowania. Niedobory Cu u cieląt manifestują się nieprawidłowościami postawy w wyniku patologicznego przygięcia raciczek. Przyczyn zgięć w stawach śródręczno-palcowych i nadgarstkowo-śródręcznych upatruje się w nadmiernym napięciu ścięgien mięśni zginaczy (18). Obrzękom w okolicy stawów towarzyszą zgrubienia tkanek podskórnych otaczających torebki stawowe i nieznaczne skrócenie kończyn w tych stawach. Badania Suttle i wsp. (24) wskazały dodatkowo na zniekształcenia nasad kości śródstopia poprzez wyrośla kostne.

Eksperymentalnie indukowany u krów niedobór manganu był również przyczyną niskiej masy pourodzeniowej cieląt oraz zniekształceń szkieletu, polegających na powiększeniu stawów i trwałych zgięciach kończyn (przednich i tylnych) w stawach pięcinowych i kolanowych jak również ich sztywności (20). Zniekształcenia kończyn przypominają zwinięcia z towarzyszącym ich dośrodkowym skróceniem. Niedobór manganu jest również przyczyną skrócenia kości ramiennych i piszczelowych. Anke

i wsp. (1) u koźląt z niedoborem manganu obserwowali dodatkowo obrzęki wokół stawów nadgarstkowych. Autorzy ci nie stwierdzili wpływu niedoboru manganu na tempo rozwoju pourodzeniowego. Zmiany zniekształcające w stawach nadgarstkowych kończyn przednich koźląt były przyczyną nadmiernych zgięć i przyklekania zwierząt na przednich, bliższych krawędziach nasad kości.

Podobnie u drobiu niedobory manganu prowadzą do zgrubień i zniekształceń kończyn w stawach skokowych, skręceń i skrzywień kości piszczelowej i skokowej oraz skrócenia kości długich. W konsekwencji nieprawidłowego uformowania kości ścięgno mięśnia brzuchatego łydki ulega przemieszczeniu i powoduje zniekształcenie kończyny.

Złożoność obrazu klinicznego, jaki może być udziałem niedoboru wymienionych składników podkreśla możliwość pojawiania się zniekształceń nie tylko w obrębie szkieletu kończyn, ale i w dowolnych miejscach układu kostnego, włączając w to poszczególne odcinki kręgosłupa. Obserwowane u cieląt wrodzone zwężenia kanału kręgowego, którym towarzyszyła obniżona zawartość manganu w wątrobie, prowadziły do zaburzeń motorycznych w wyniku ucisku na rdzeń kręgowy i zaniku neuronów ruchowych (6).

Należy podkreślić, że jak potwierdzono to na zwierzętach laboratoryjnych, chwiejność postawy i zaburzenia równowagi w niedoborze manganu mogą wynikać z defektów rozwojowych kostek słuchowych i części kostnej błędnika (14). Jak dotychczas podobnych obserwacji nie prowadzono u zwierząt gospodarskich. W przeciwieństwie do zaburzeń równowagi towarzyszących niedoborowi manganu, zaburzenia koordynacji ruchowej (ataksja) obserwowanych w niedoborze miedzi u noworodków są spowodowane demielinizacją włókien nerwowych.

Długotrwałe doświadczenia żywieniowe nad indukowaniem niedoboru miedzi i manganu u rosnących zwierząt jak i potomstwa samic z niedoborem tych pierwiastków, potwierdziły zbieżność makroskopowych zmian w obrazie sekcyjnym układu kostnego (1, 8, 23). Ze względu na duży udział tkanki chrzęstnej we wczesnym okresie pourodzeniowym, większość zmian w układzie kostnym dotyczy zmian

morfologicznych chrząstek nasadowych i granicznych płytek chrzęstnych, w obrębie których następuje wzrost kości długich. Makroskopowo obserwowane zmiany na przekroju kości długich młodych zwierząt z niedoborem miedzi manifestują się ogniskowymi zgrubieniami płytek metafazalnych (wzrostowych), poprzecinanych naprzemiennie językami niezwapniałej tkanki chrzęstnej i lokalnie występującymi ogniskami o nasilonym jej skostnieniu (15, 18, 22).

Badania histologiczne kości piszczelowych 30- i 60-dniowych szczurów z niedoborem manganu ujawniły pęknięcia proksymalnych chrzęstnych płytek wzrostowych (8). Podobne zmiany w chrząstkach metafazalnych nie tylko kości długich, ale również trzonów kręgów obserwowano u cieląt z objawami wrodzonych zwichnięć w stawach kończyn, porażeń i wodogłowia (6). Endemiczne i sezonowe występowanie opisanego zespołu objawów u cieląt oraz wyniki analizy chemicznej tkanki wątrobowej wskazywały na udział niedoboru manganu w etiopatogenezie tych zmian.

W okresie pełnego rozwoju szkieletu kostnego bilans zmian morfologicznych będących udziałem niedoboru miedzi i manganu zostaje przesunięty w kierunku patologii tkanki kostnej. Podkreśla się, że zmiany u cieląt są klinicznie zbliżone do krzywicy, natomiast u starszych zwierząt przypominają osteoporozę. Niedobór miedzi prowadzi do zmniejszenia masy tkanki kostnej, czego odzwierciedleniem jest zcieńczenie warstwy korowej kości widoczne w obrazie radiologicznym. Osteoporozę obserwowano w części bliższej kości piszczelowej u 10 tyg. jagniąt pochodzących od owiec żywionych dawkami niedoborowymi pod względem zawartości miedzi (4). Destrukcja mikroarchitektury kości sprawia, że są one kruche, co prowadzi do zmniejszenia ich mechanicznej wytrzymałości, a w konsekwencji stwarza ryzyko powstawania złamań. Potwierdzają to obserwacje 3-miesięcznych jagniąt z niedoborem miedzi, u których stwierdzano przypadki pęknięcia żeber (2). Dowiedziono, że również przewlekłe niedobory manganu mogą prowadzić do uogólnionego procesu rozrzedzenia tkanki kostnej, co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszonej wytrzymałości kości ramiennej u cieląt z niedoborem tego biopierwiastka (20, 23).

Proces tworzenia szkieletu chrzęstnego i jego osifikacja narzucają konieczność rozpatrywania udziału składników mineralnych w tych procesach w dwóch aspektach: jako materiału budulcowego i jako składników zapewniających sprawność czynnościową tych przemian. Analiza składu mineralnego kości potwierdza, że miedź i mangan są składnikami tkanki kostnej, których zawartość podlega zmianom w zależności od wielkości ich podaży w dawce pokarmowej (23). Nie umożliwia to wnioskowania o ich rzeczywistej roli w strukturze czy

tworzeniu i przebudowie szkieletu, ale potwierdza ryzyko wystąpienia zależnych od obecności Cu i Mn zaburzeń w strukturze kości lub naruszenia sprawności czynnościowej przemian w tej tkance.

Obecnie wiadomo, że metabolizm tkanki kostnej to stan dynamicznej równowagi między procesami rozpadu (osteolizy), w której uczestniczą komórki kościogubne (osteoklasty) oraz procesem jej syntezy, za którą odpowiadają czynnościowo komórki kościotwórcze (osteoblasty). U podstaw zmian w układzie kostnym przy niedoborze miedzi leżą defekty czynnościowe osteoblastów, podczas gdy aktywność osteoklastów pozostaje niezmienną (7). To właśnie osteoblasty są czynnościowo związane z wytwarzaniem kolagenu i innych substancji organicznego zrębu kości bogatego w glikoproteiny (19). Enzymem bezpośrednim odpowiedzialnym za powstawanie wzajemnych połączeń między białkami tkanki łącznej jest oksydaza lizylowa. Wykazano, że oksydaza lizylowa jest metaloenzymem zawierającym miedź, którego aktywność jest związana ze statusem dietetycznym tego pierwiastka (5). Tak więc z biochemicznego punktu widzenia uważa się, że przyczyną kruchości kości w niedoborze miedzi jest blok metaboliczny w tworzeniu połączeń pomiędzy włóknami kolagenu w kościach, czy elastyny w ścianach naczyń krwionośnych (9, 21). Na skutek wadliwego usieciowienia łańcuchów polipeptydowych dochodzi do osłabienia trwałości kolagenowej części zrębu kości (3). Należy mieć na uwadze również fakt, że zachowana aktywność osteoklastów w niedoborze miedzi wobec obniżonej aktywności osteoblastów prowadzi do przesunięcia równowagi przemian w tkance kostnej w kierunku osteopenii.

Na uwagę zasługuje fakt, że istnieją rozbieżności co do charakteru zmian patologicznych w kościach w pierwotnym niedoborze miedzi w stosunku do obserwowanych w niedoborze wtórnym (molibdenoza). Ten pierwszy charakteryzuje przede wszystkim obniżona aktywność osteoblastów prowadząca do osteoporozy.

Biochemiczne uzasadnienie wpływu niedoboru manganu na zaburzenia rozwojowe w układzie kostnym, jak dotychczas również obejmuje udział jego niedoboru w generowaniu defektów enzymatycznych w syntezie glikozaminoglikanów (mukopolisacharydów). Jak wspomniano wcześniej organiczny zrąb tkanki łącznej, w tym chrzęstnej i kostnej, stanowią glikoproteiny. Ich część cukrowca to glikozaminoglikany, będące wielocukrami zawierającymi cząsteczki aminocukrów. Wśród polisacharydów najbardziej rozpowszechnione są kwas hialuronowy i siarczan chondroityny. Badania wielu autorów wskazały, że niedoborowi manganu u zwierząt towarzyszy niska zawartość proteoglikanów, kwasu uronowego, aminokwasów siarkowych, heksoamin czy siarczanu chondroityny (13, 17, 23). Późniejsze badania dowiodły, że u podstaw patolo-

Tab. 1. Wybrane choroby kości i stawów zwierząt z etiopatogenezą wnikłą niedoborami mikroelementów (16)

Jednostka chorobowa	Występowanie	Składnik mineralny
<i>Physitis</i>	konie, świnie, (rzadziej bydło, owce)	niedobór Cu i Zn, u bydła również wtórny niedobór Cu (molibdenoza)
<i>Osteochondrosis</i>	konie, (rzadziej bydło, owce, kozy)	pierwotny niedobór Cu, wtórny niedobór Cu w następstwie intoksykacji Zn
<i>Arthrogryposis</i>	cielęta, źrebięta, (rzadziej jagnięta, kozłeta)	niedobór Mn
<i>Osteoporosis</i>	wszystkie gatunki	niedobór Cu i Mn, a także zaburzenia metabolizmu Ca, P, Mg
<i>Perosis</i>	drób grzebiący	niedobór Mn
<i>Fracturae spont.</i>	wszystkie gatunki	niedobór Cu, Mn, Zn, a także Ca, P i Mg

gicznych zmian w tkance chrzęstnej i kostnej przy niedoborze manganu leżą bloki czynnościowe w dwóch zależnych od obecności jonów Mn^{2+} systemach enzymatycznych. Pierwszy z nich, to zależny od polimerazy blok konwersji UDP-N-acetyl galaktozaminu do polisacharydu, natomiast drugi, to katalizowane przez galatotransferazę (glikozylotransferazę) przyłączenie trójsacharydu do łańcucha polipeptydowego powstającej glikoproteiny.

Chociaż jak dotychczas nie opisano aby Cu lub Mn same spełniały funkcje strukturalne w tkance łącznej, to jednak wskazuje się, że mogą wpływać na stopień mineralizacji poprzez zmiany metabolizmu Ca i P (23).

Omawiając udział mikroelementów w etiopatogenezie chondro- i osteodysplazji u zwierząt należy wspomnieć o uwarunkowaniach genetycznych zwiększających podatność rasową na występowanie klinicznych konsekwencji niedoboru miedzi czy manganu. Jak wynika z badań Hurley i wsp. (14) występowanie zaburzeń rozwojowych błędniaka kostnego u myszy było uzależnione nie tylko od ilości manganu w diecie, ale również od linii genetycznej badanych zwierząt. Także u kurcząt rasy new hampshire obserwowano większą zapadalność na perozę niż u rasy leghorn.

Opisano również różnice w wielkości absorpcji i retencji tkankowej miedzi u jagniąt ras scottish blackface, texel scottish, welsh mountain (27, 30). Również w badaniach bilansowych stwierdzono, że bydło rasy simmentalskiej wydawa więcej miedzi niż rasy aberdeen angus (10, 11). Fakty te przemawiają za tym, że genetycznie zróżnicowana efektywność mechanizmów homeostazy ustrojowej miedzi i manganu określa wielkość zapotrzebowania na te składniki, decydując o podatności rasowej na niedobór i jego kliniczną manifestację.

Przedstawione objawy kliniczne i zmiany sekcyjne w układzie kostnym, a także wyniki badań nad biochemicznym uzasadnieniem roli miedzi i manganu w metabolizmie tkanki kostnej dają podstawę do rozpatrywania udziału ich niedoboru w etiopatogenezie wielu chorób (tab. 1).

Piśmiennictwo

1. Anke M., Groppel B., Reissig W., Lüdke H., Grün M., Dittrich G.: Arch. Tierernähr. 23, 197, 1973.
2. Bennets H. W., Beck A. B.: Council. Sci. Ind. Res. Bull. 147, 73, 1942.
3. Carnes W. H.: Fed. Proc. 30, 995, 1971.
4. Cunningham I. J.: w: W. D. McElroy, Glass B. – Copper metabolism. John Hopkins Press., Baltimore, Md., 1950, s. 246-273.
5. Davies N. T., Lawrence C. B., Miller L., Delgarno A. C., Mills C. F.: w: J. McC. Howell, J. M. Gawthorne, C. L. White – Proc. 4th Symp. Trace Element Metabolism in Man and Animals (Thema 4), Australian Academy of Science, Canberra 1981, s. 371-373.
6. Doige C. E., Townsend H. G. G., Janzen E. D., McGowan M.: Vet. Pathol. 27, 16, 1990.
7. Fell B. F.: w: J. McC. Howell, J. N. Gewthorne – Copper in animals and man. Boca Raton, CRC Press, Florida 1987, s. 1-28.
8. Frost G., Asling W., Nelson M. M.: Anat. Rec. 134, 37, 1959.
9. Glade M. J.: Equine Vet. Sci. 6, 175, 1986.
10. Gooneratne S. R., Bailey J. V., Symonds H. W., Christensen D. A.: Can. J. Anim. Sci. 67, 1188, 1987.
11. Gooneratne S. R., Christensen D. A., Bailey J. V., Symonds H. W.: w: L. S. Hurley, C. L. Keen, B. Lönnardal, R. B. Rucker – Proc. 6th Symp. Trace Element in Man and Animals (Thema 6), New York 1988, s. 313-314.
12. Hidioglou M., Ivan M., Bryan M. K., Ribble C. S., Janzen E. D., Proulx J. G., Elliot J. I.: Ann. Rech. Vet. 21, 281, 1990.
13. Hidioglou M., Williams C. J., Siddiqui I. R., Khan S. U.: Am. J. Vet. Res. 40, 1375, 1979.
14. Hurley L. S., Theriault-Bell L.: J. Nutr. 104, 133, 1974.
15. Irwin M. R., Poulos P. S., Smith B. P., Fisher G. L.: J. Comp. Pathol. 84, 611, 1974.
16. Kent Lloyd K. C.: Diseases of the Bones, Joints and Connective Tissues, w: B. P. Smith – Large Animal Internal Medicine. The C. V. Mosby Company, St. Louis 1990, s. 1127-1196.
17. Leach R. M.: Fed. Proc. 30, 991, 1971.
18. Mills C. F., Delgarno A. C., Wenham G.: Br. J. Nutr. 35, 309, 1976.
19. O'Dell B. L.: Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.) 294, 91, 1981.
20. Rojas M. A., Dyer I. A., Cassatt W. A.: J. Anim. Sci. 24, 664, 1965.
21. Rucker R. B., Riggins R. S., Laughlin R., Chan M. M., Chien M., Tom K.: J. Nutr. 105, 1062, 1975.
22. Smith B. P., Fisher G. L., Poulos P. W.: J. Am. Vet. Med. Assoc. 166, 682, 1975.
23. Strause L. G., Hagenauer J., Saltman P., Cone R., Resnick D.: J. Nutr. 116, 135, 1986.
24. Suttle N. F., Angus K. W.: J. Comp. Pathol. 88, 137, 1978.
25. Suttle N. F., Angus K. W., Nisbet D. I., Field A. C.: J. Comp. Pathol. 82, 93, 1972.
26. Van Huffel X., De Moor A.: Compend. Cont. Ed. Pract. Vet. 9, 333, 1987.
27. Wiener G., Suttle N. F., Field A. C., Woolliams J. A.: J. Agri. Sci. 91, 436, 1978.
28. Wiśniewski E., Krumrych W., Janiszewski J., Mazurek P.: Mag. Wet. 5, 27, 1994.
29. Wiśniewski E., Juszkiewicz T., Lachowski A., Janiszewski A., Janiszewski J.: Życie wet. 5, 212, 1994.
30. Woolliams J. A., Suttle N. F., Wiener G., Field A. C., Woolliams C.: Anim. Prod. 35, 299, 1982.

Adres autora: dr Marek Gehrke, ul. gen. L. Okulickiego 1/17, 85-799 Bydgoszcz