

Halina ZAPOROWSKA, Michał GÓRSKI

**Wpływ przewlekłego zatrucia wanadem na wzrost, morfologię wątroby
i nerek oraz poziom kwasu askorbinowego
w narządach wewnętrznych szczurów szczepu Wistar**

Влияние хронического отравления ванадием на рост, морфологию печени и почек
и на уровень аскорбиновой кислоты во внутренних органах крыс штамма
Wistar

The Effect of Chronic Intoxication with Vanadium on the Growth, Morphology of Liver and Kidney and Concentration of Ascorbic Acid in the Internal Organs of Wistar Rats

Biochemiczna i fizjologiczna rola wanadu u zwierząt nie jest w pełni poznana. Uważa się, że wanad jest pierwiastkiem niezbędnym dla kurcząt i szczurów. Jego niedobór powoduje bowiem zahamowanie wzrostu i zaburzenia procesu rozmnażania u tych zwierząt (12, 18, 29, 30). Natomiast niezbędność wanadu dla człowieka jest nadal sprawą dyskusyjną. Według klasyfikacji U n d e r w o o d a (34), wanad znajduje się w grupie pierwiastków przypuszczalnie niezbędnych dla organizmów żywych. Część jednak badaczy zalicza omawiany pierwiastek do mikroelementów podstawowych (13).

Wanad, jako jeden ze składników paliw kopalnych, uwalniany jest do atmosfery podczas ich spalania (39). Dużo wanadu może następnie gromadzić się w roślinach i humusie (1, 39). Pierwiastek ten dostaje się poprzez łańcuch pokarmowy lub drogami oddechowymi do organizmu zwierząt i ludzi. Około 10% pobranego tymi drogami wanadu zatrzymuje się w organizmie (35). Miejscem największej akumulacji tego pierwiastka są kości, a następnie wątroba i nerki (27, 28, 31, 35, 37). Natomiast w obrębie komórki wanad gromadzi się przede wszystkim w jądrze. Jest również obecny w mitochondriach oraz frakcji mikrosomalnej (27, 28, 31).

Związki wanadu mogą być przyczyną ostrych i przewlekłych zatruc

u zwierząt i ludzi (6, 8, 9, 23, 24, 32, 35). Dlatego w okresie tak ogromnego rozwoju przemysłu i energetyki poznanie roli wanadu w szlakach metabolicznych organizmów żywych oraz następstw spowodowanych jego nadmiarem jest bardzo ważne. W związku z tym postanowiono prześledzić wpływ przewlekłego podawania wanadu *per os* na wzrost zwierząt, wybrane parametry krwi obwodowej, narządy wewnętrzne oraz zawartość kwasu askorbinowego w surowicy krwi, narządach wewnętrznych i moczu.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 30 szczurach, 5-tygodniowych samcach szczepu Wistar, które podzielono na 2 grupy. Zwierzętom grupy I podawano dożołądkowo 3 razy w tygodniu przez okres 3 mies. wodny roztwór metawanadanu amonu — NH_4VO_3 (MVA) firmy Reachim w dawce 32 mg MVA/kg masy ciała, co stanowiło 1/5 LD_{50} (35). Grupa II (kontrolna) otrzymywała odpowiednią ilość wody destylowanej. Zwierzęta karmiono standardową paszą granulowaną LSM oraz wodą *ad libitum*. Co tydzień kontrolowano przyrost masy ciała badanych zwierząt. Po upływie 3 mies. zwierzęta skrwawiano w narkozie eterowej, pobierano krew do badań hematologicznych oraz wycinki wątroby i nerek do badań histologicznych i histochemicznych. W skrawkach wątroby i nerek wykonywano odczyn na fosfatazę zasadową (E.C. 3.1.3.1) i kwaśną (E.C. 3.1.2.2) według metody precypitacyjnej Gomoriego (16). W nerce przeprowadzono również reakcję na wałeczki hemoglobinowe metodą opracowaną przez Lepehne'a (2).

W surowicy krwi oznaczano aktywność aminotransferazy asparaginowej — AspAT (E.C. 2.6.1.1) i alaninowej — AlAT (E.C. 2.6.1.2) według metody Reitmana i Frankela (20), poziom lipidów całkowitych (20), β -lipoproteidów (33), cholesterolu według metody Błaszczyżyna (33) i kwasu askorbinowego według metody Aye Kyaw (17). Poziom kwasu askorbinowego oznaczano również w wątrobie, nerce, nadnerczu i jądrze. Do oznaczeń przygotowywano 5% homogenaty wymienionych narządów w 10% kwasie trójchłorooctowym. Homogenaty wirowano następnie przy 1100 Xg przez 20 min. W supernatancie oznaczano poziom kwasu askorbinowego według metody podanej przez Aye Kyaw (17).

Podczas 3-miesięcznego okresu badań 2—3 razy w tygodniu kontrolowano wydalanie kwasu askorbinowego z moczem. Zwierzęta przebywały wówczas w klatkach metabolicznych typu „Simax”.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej według testu t Studenta, przyjmując jako kryterium znamienności $p < 0,05$.

WYNIKI BADAŃ I DYSKUSJA

Przeprowadzone badania wykazały zahamowanie przyrostu masy ciała zwierząt zatrutowanych MVA w stosunku do grupy kontrolnej (tab. 1, ryc. 1). W pojedynczych przypadkach obserwowano u tych zwierząt biegunkę.

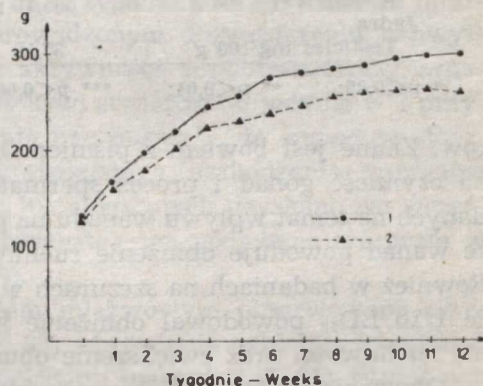
Stwierdzono ponadto statystycznie znaczne obniżenie poziomu kwasu askorbinowego w nadnerczach, wątrobie, nerkach i jądrach. Obser-

Tab. 1. Wpływ przewlekłego zatrucia MVA na masę ciała szczurów szczepu Wistar (wartości średnie i błędy standardowe)
 The effect of chronic intoxication of AMV on body weight of Wistar rats (mean values and standard errors)

Grupa zwierząt Group of animals	Liczba zwierząt Number of animals	Masa ciała Body weight (g)		Zmiany masy ciała po 3 mies. Changes in body weight after 3 months (g)
		początkowa initial	końcowa terminal	
Kontrola Control	12	139,73 $\pm$ 6,44	291,13 $\pm$ 6,06	+165,57 $\pm$ 11,21
Po MVA After AMV	15	144,43 $\pm$ 5,91	253,21 $\pm$ 9,22	+108,79 $\pm$ 11,54*

* $p < 0,01$.

Ryc. 1. Zmiany masy ciała szczurów szczepu Wistar poddanych zatruciu MVA przez 12 tygodni; 1 — grupa kontrolna, 2 — grupa po zatruciu MVA
 Changes of body weight of Wistar rats after AMV intoxication during 12 weeks; 1 — control group, 2 — group after AMV intoxication



wowano również statystycznie znamienne spadki wydalenia witaminy C z moczem u wszystkich zwierząt zatrutowanych wanadem. W surowicy krwi poziom kwasu askorbinowego wykazywał również tendencję spadkową (tab. 2).

Obserwacje te są zgodne z doniesieniami innych autorów. Obniżenie poziomu kwasu askorbinowego w wątrobie i nerkach oraz spadek jego wydalenia z moczem u szczurów zatrutowanych V_2O_5 wykazał Chakraborty i współprac. (3). Spadek stężenia kwasu askorbinowego w surowicy krwi innych zwierząt laboratoryjnych, poddanych przewlekłemu zatruciu wanadem, stwierdził również Roszczin (23, 25). Nowakowa i współprac. (19) donoszą o obniżeniu poziomu kwasu askorbinowego w nadnerczach królików podczas 4-miesięcznego podawania wanadu w wodzie do picia.

Obserwowany spadek poziomu kwasu askorbinowego w jądrach może sugerować, że wanad wywiera wpływ na proces spermatogenezy u szczu-

Tab. 2. Wpływ przewlekłego zatrucia MVA na poziom kwasu askorbinowego w surowicy krwi, moczu oraz wybranych narządach wewnętrznych szczurów szczepu Wistar (wartości średnie i błędy standardowe)

The effect of chronic intoxication of AMV on ascorbic acid concentration in serum, urine and in some internal organs of Wistar rats (mean values and standard errors)

Poziom kwasu askorbinowego Concentration of ascorbic acid	Grupa zwierząt — Group of animals	
	kontrola — control	po MVA — after AMV
Surowica		
Serum $\mu\text{g/ml}$	33,63 $\pm$ 3,52	26,29 $\pm$ 4,00
Mocz		
Urine mg/24 h	1,20 $\pm$ 0,11	0,75 $\pm$ 0,07**
Wątroba		
Liver mg/100 g	42,55 $\pm$ 4,71	28,84 $\pm$ 1,66*
Nerka		
Kidney mg/100 g	32,43 $\pm$ 2,33	20,68 $\pm$ 1,58**
Nadnercza		
Adrenals mg/100 g	505,11 $\pm$ 20,58	320,34 $\pm$ 24,07***
Jądra		
Testicles mg/100 g	37,19 $\pm$ 2,25	25,45 $\pm$ 3,66*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

rów. Znane jest bowiem z piśmiennictwa dodatnie działanie witaminy C na czynność gonad i proces spermatogenezy (36). Jak dotąd, mało jest danych na temat wpływu wanadu na proces spermatogenezy. Stwierdzono, że wanad powoduje obniżenie ruchliwości plemników u jeźowców (7). Również w badaniach na szczurach wykazano, że pierwiastek ten w dawce 1/20 LD₅₀ powodował obniżenie indeksu spermatogenezy, zmniejszenie ruchliwości oraz zwiększenie obumierania plemników (26).

Obniżenie poziomu kwasu askorbinowego w wątrobie i nerkach szczurów poddanych zatruciu wanadem wiąże się między innymi z hamowaniem aktywności wątrobowej oksydazy L-gulonolaktonu (3). Enzym ten katalizuje reakcję przekształcenia L-gulonolaktonu do 2-keto-L-gulonolaktonu, bezpośredniego prekursora kwasu L-askorbinowego (4). Tłumacząc spadek poziomu kwasu askorbinowego we krwi oraz narządach wewnętrznych szczurów podczas przewlekłego zatrucia wanadem nie wyklucza się jednak wzmożonego katabolizmu i wzrostu wykorzystania kwasu askorbinowego w warunkach doświadczalnych (3).

Badania krwi wykazały nieznaczne obniżenie ilości erytrocytów, co okazało się jednak statystycznie nieznaczne. Natomiast poziom hemoglobiny oraz wartość wskaźnika hematokrytu utrzymywały się na poziomie grupy kontrolnej. Ilość leukocytów we krwi również nie uległa zmianie. Także Hansard i współprac. (11) oraz Platonow i Abbey (22) nie stwierdzili zmian w poziomie omawianych wskaźników u owiec i cieląt pod wpływem przewlekłego podawania wanadu drogą pokarmową. Inni autorzy natomiast obserwowali obniżenie ilości erytrocytów

i poziomu hemoglobiny u szczurów w następstwie podawania związków wanadu *per os* (24, 25).

Badania histologiczne nerek (fot. 1) wykazały pojawianie się licznych wałeczków hemoglobinowych w kanalikach nerkowych warstwy rdzennej. Wałeczki te wykazywały intensywny odczyn na fosfatazę zasadową (fot. 2). Podobne wałeczki w kanalikach nerkowych warstwy rdzennej obserwowano we wcześniejszych badaniach, zarówno w ostrym, jak i przewlekłym zatruciu szczurów MVA (8, 9). W dostępnej literaturze znaleziono jedynie nieliczne doniesienia o występowaniu wałeczków. Mówi się o obecności cylindrycznych wałeczków w moczu (wg 6) lub o występowaniu wałeczków hialinowych w kanalikach nerkowych królików w przewlekłym zatruciu wanadem (19).

Niektórzy sugerują, że zmiany w kościach i wątrobie są najlepszymi wskaźnikami chronicznego spożywania nadmiernych ilości wanadu (38). Jednak w wątrobie, poza pojedynczymi przypadkami zwyrodnienia mięszowego, nie obserwowano w przeprowadzonym doświadczeniu uchwytanych zmian patologicznych. Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej w surowicy krwi stwierdzono jedynie w 3 przypadkach. Otrzymane wyniki pozwalają przypuszczać, że wanad w stosowanym stężeniu nie powoduje wyraźniejszego uszkodzenia narządów mięsowych. Podobne wyniki badań histologicznych uzyskano we wcześniejszych doświadczeniach, kiedy pierwiastek ten podawano szczurom w wodzie do picia przez okres 3 mies. (9).

Poza wspomnianym zwyrodnieniem mięsowym obserwowano zwyrodnienie tłuszczowe wątroby (24, 32, 35), obrzmienie nabłonka kanalików krętych nerek (24, 32), niekiedy z ogniskami martwicy (6, 21). Stosowano jednak wyższe dawki wanadu, a okres zatruwania zwierząt wynosił 6 mies. (24).

Jak wynika z przeprowadzonych badań 3-miesięczne podawanie wanadu *per os* powoduje nieznaczne zmiany w obrazie krwi. Spadek liczby erytrocytów i leukocytów, poziomu hemoglobiny oraz wartości wskaźnika hematokrytu mógł wystąpić przypuszczalnie w początkowym okresie zatrucia. Takie wyniki uzyskano bowiem we wcześniejszych badaniach własnych, kiedy MVA podawano zwierzętom w wodzie do picia przez okres 1, 2 oraz 3 mies. Obserwowano wówczas spadek wspomnianych parametrów hematologicznych, a następnie stopniowy powrót do normy w 3 mies. zatrucia (9).

W przeprowadzonych badaniach nie zaobserwowano obniżenia poziomu lipidów całkowitych, β -lipoproteidów ani cholesterolu w surowicy krwi zwierząt pod wpływem wanadu. Otrzymane wyniki są zgodne z wcześniejszymi badaniami własnymi oraz obserwacjami innych (5, 40).

Uzyskane wyniki nie potwierdziły spostrzeganego przez niektórych

obniżania przez wanad poziomu cholesterolu w surowicy krwi (14, 15). Jest możliwe, że okres 3-miesięczny doświadczenia był zbyt krótki na wywołanie tego zjawiska. Stwierdzono natomiast wyraźny spadek poziomu kwasu askorbinowego w narządach wewnętrznych szczurów. Kwas askorbinowy, jak wiemy, jest związkiem endogennym dla szczurów, syntetyzowanym w wątrobie tych zwierząt (4). Wanad, ograniczając intensywność syntezy tego związku, czyni jednocześnie te zwierzęta mniej odporne na zatrucie. Witamina C jest bowiem znanym czynnikiem ochronnym w zatruciach tym pierwiastkiem (3, 10, 34). Powodując niedobór kwasu askorbinowego, wanad wpływa zatem pośrednio na te szlaki metaboliczne, w których witamina ta pełni funkcje regulacyjne jako kofaktor enzymów lub czynnik oksydoredukcyjny. Zagadnienie to wymaga dalszych badań i obserwacji.

WNIOSKI

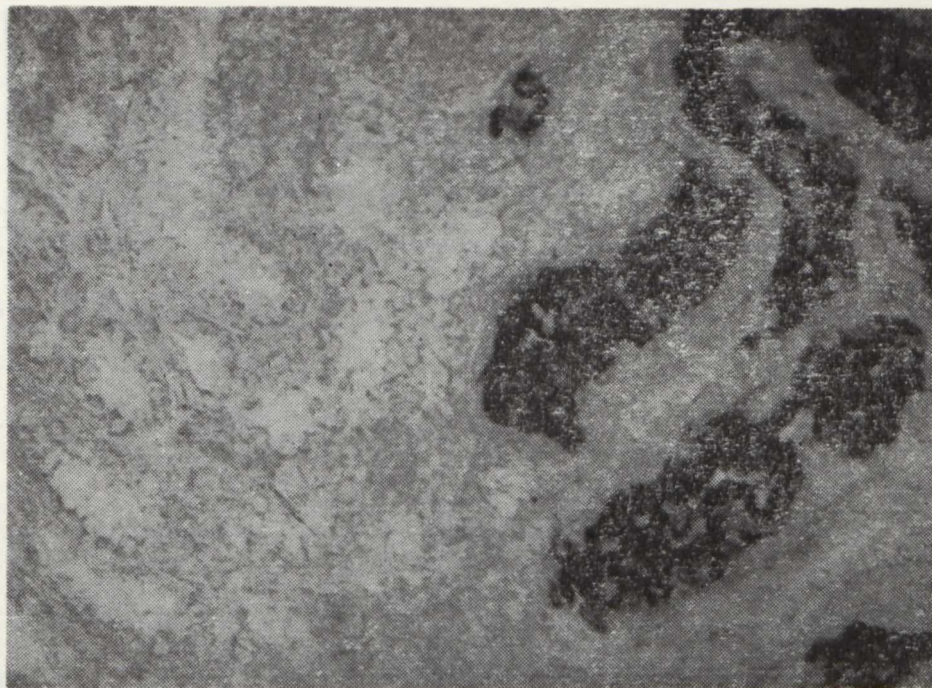
1. Metawanadan amonu podawany *per os* w dawce 32 mg/kg przez okres 3 mies. powoduje zahamowanie przyrostu masy ciała szczurów szczepu Wistar.

2. MVA obniża poziom kwasu askorbinowego w wątrobie, nerce, nadnerczu i jądrze oraz w wydalonym moczu.

3. W nerce w nielicznych przypadkach obserwuje się wałeczki w kanalikach nerkowych warstwy rdzennej, wykazujące intensywny odczyn na fosfatazę zasadową.

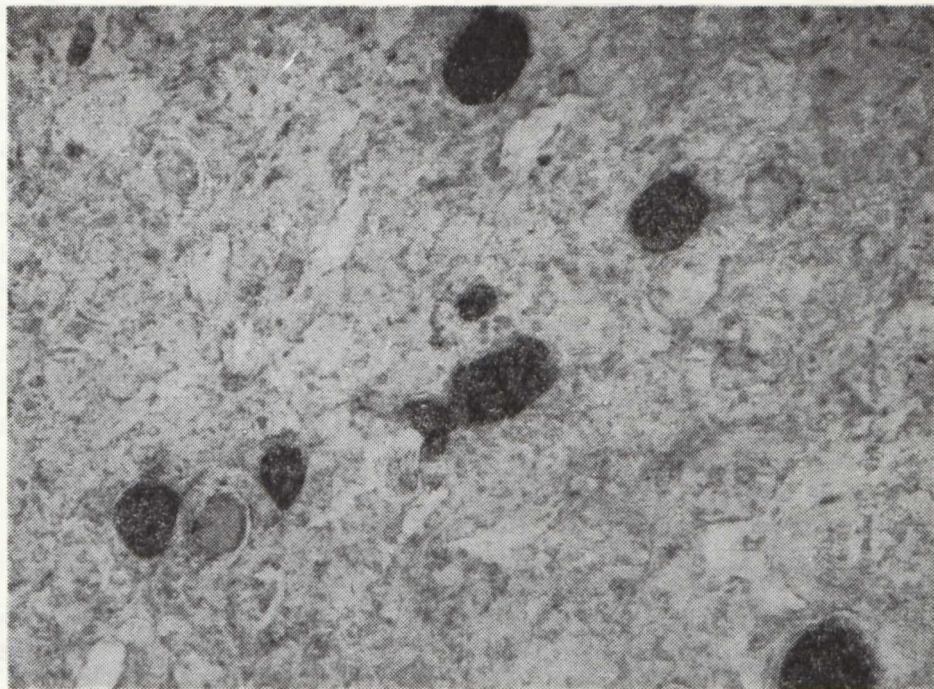
PÍSMIENICTWO

1. Biernacka E., Liwski S., Pawlak L.: Skazenie warzyw, drzew i krzewów wokół płockiej „Petrochemii”. *Aura* 3, 8—10 (1983).
2. Burck H. Ch.: Technika histologiczna. PZWL, Warszawa 1975.
3. Chakraborty D. i współprac.: Effect of Chronic Vanadium Pentoxide Administration on L-ascorbic Acid Metabolism in Rats. Influence of L-ascorbic Acid Supplementation. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 47, 81—87 (1977).
4. Chatterjee I. B. i współprac.: Aspects of Ascorbic Acid Biosynthesis in Animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 92, 36—56 (1961).
5. Czarnowski W.: Toksykologiczne aspekty działania pyłów osadu kotłowego pieców opalanych mazutem. *Bromat. Chem. Toksykol.* 15, 333—334 (1982).
6. Friberg L., Nordberg G. F., Vouk V. B.: Handbook on the Toxicology of Metals. Elsevier North-Holland Biochemical Press. Amsterdam—New York—Oxford 1979.
7. Gibbons I. R. i współprac.: Potent Inhibition of Dynein Adenosinetriphosphatase and of the Motility of Cilia and Sperm Flagella by Vanadate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 2220—2224 (1978).
8. Górski M., Zaporowska H.: Wpływ metawanadanu amonu na narządy



Fot. 1. Nerka zwierzęcia grupy kontrolnej; odczyn na fosfatazę zasadową (AP) według metody Gomoriego, powiększenie ok. 150X; intensywny odczyn na AP w kanalikach nerkowych części korowej

The kidney of control animals; reaction to alkaline phosphatase (AP) according to the Gomori method, magnification about 150X; the intense AP reaction in kidney tubules of cortical part



Fot. 2. Nerka zwierzęcia po zatruciu MVA; odczyn na fosfatazę zasadową według metody Gomoriego, powiększenie ok. 150X; liczne wałeczki w kanalikach nerkowych warstwy rdzennej, dające intensywny odczyn na fosfatazę zasadową
 The kidney after AMV intoxication; reaction to alkaline phosphatase (AP) according to the Gomori method, magnification about 150X; in the central medulla of the kidney tubules there are casts which indicate the intense AP reaction

- wewnętrzne i krew szczurów szczepu Wistar. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio C* **36**, 27—35 (1981).
9. Górski M., Zaporowska H.: Wzrost oraz zmiany w narządach wewnętrznych i w krwi szczurów szczepu Wistar w przewlekłym zatruciu wanadem. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio C* **37**, 59—65 (1982).
 10. Górski M., Zaporowska H.: Ochronne działanie kwasu askorbinowego w ostrym zatruciu wanadem szczurów szczepu Wistar. *Arch. Med. Sąd. i Krym.* **32**, 91—91 (1982).
 11. Hansard S. L. i współprac.: Performance and Vanadium Content of Tissues in Sheep as Influenced by Dietary Vanadium. *J. Anim. Sci.* **46**, 1091—1095 (1978).
 12. Hopkins L. L., Mohr H. E.: Effect of Vanadium on Plasma Cholesterol of Chicks. *Fed. Proc.* **30**, 462 (1971).
 13. Hopkins L. L., Mohr H. E.: Vanadium as an Essential Nutrient. *Fed. Proc.* **33**, 1773—1775 (1974).
 14. Komenda W.: Wpływ wanadu na zachowanie się niektórych lipidów i wagi ciała szczurów karmionych dietą wysokotłuszczową. *Roczn. AM Białyst.* **21**, 63—81 (1977).
 15. Korchow W. W.: Rol' wanadija w profilaktikie i leczeniu eksperymentalnego ateroskleroza. *Farmakol. Toksikol.* **1**, 83—86 (1965).
 16. Krygier A., Godlewski H.: Skrypt metod histochemicznych. *Pol. Tow. Histochem. i Cytochem.*, Warszawa 1963.
 17. Kyaw A.: A Simple Colorimetric Method for Ascorbic Acid Determination in Blood Plasma. *Clin. Chim. Acta* **86**, 153—157 (1978).
 18. Nielsen F. H.: Newer Trace Elements in Human Nutrition. *Food Technol.* **28**, 38—44 (1974).
 19. Nowakowa S. i współprac.: Izuczenije wlijanija wanadija na eksperymentalnyj ateroskleroz. *Gig. Sanit.* **11**, 58—59 (1981).
 20. Ostrowski W.: Wybrane metody z chemii klinicznej. PZWL, Warszawa 1974.
 21. Pazynicz W. M.: Eksperymentalnyje dannyje k higieniczeskomu obosnowaniu przedielno dopustimoj koncentracji piatiokisi wanadija w atmosfiernom wozduchie. *Gig. Sanit.* **7**, 8—12 (1966).
 22. Platonow N., Abbey H. K.: Toxicity of Vanadium in Calves. *Vet. Rec.* **82**, 292—293 (1968).
 23. Roszczin I. W. i współprac.: Issledowanija diejstwija na organizm pyli triochokisi wanadija. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **4**, 25—30 (1964).
 24. Roszczin I. W. i współprac.: O patogiennych svojstvach proizvodstwiennoj pyli wanadija, fierrowanadija i karbida wanadija. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **4**, 21—25 (1966).
 25. Roszczin I. W.: Toksikologija sojedinenij wanadija primienijajemych w sowriemiennoj promyszlennosti. *Gig. Sanit.* **6**, 26—32 (1967).
 26. Roszczin A. W., Kazomow M. A.: O wlijanii wanadija na gienieratiwnuju funkciju eksperymentalnych żywotnych. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **5**, 49—51 (1980).
 27. Sabbioni E. i współprac.: Similarity in Metabolic Patterns of Different Chemical Species of Vanadium in the Rat. *Bioinorg. Chem.* **8**, 503—515 (1978).
 28. Sabbioni E., Marafante E.: Metabolic Patterns of Vanadium in the Rat. *Bioinorg. Chem.* **9**, 399—407 (1978).
 29. Schwarz K., Milne D. B.: Growth Effect of Vanadium in Rats in Trace Element Controlled Environment. *Fed. Proc.* **30**, 462 (1971).
 30. Schwarz K., Milne D. B.: Growth Effects of Vanadium in Rat. *Science* **174**, 426—428 (1971).

31. Sharma R. P., Oberg S. G., Parker R. D.: Vanadium Retention in Rat Tissues Following Acute Exposures to Different Dose Levels. *J. Toxicol. Environ. Health* **6**, 45—54 (1980).
32. Szkurko G. A., Brachnowa I. T.: Ocena wlijanija na organizm gibridow pieriechodnych metallow V grupy s ucziotom ich elektronnoho i kristallizcheskogo strojenija. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **1**, 43—45 (1975).
33. Tomaszewski L.: Mikrometody biochemiczne w laboratorium klinicznym. PZWL, Warszawa 1970.
34. Underwood E. J.: Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Academic Press, New York and London 1971.
35. Venugopal B., Luckey T. D.: Metal Toxicity in Mammals 2. Plenum Press, New York and London 1978.
36. Wawrzyniak M.: Histofizjologiczne badania nad wpływem kwasu askorbinowego na proces spermiogenezy w kanalikach nasiennych kogutków. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio DD* **11**, 1—56 (1956).
37. Witkowska D., Brzeziński J.: Dystrybucja wanadu w tkankach szczura przy podoстрыm i przewlekłym zatruciu metawanadanem sodowym. *Przegl. Lek.* **40**, 701—704 (1983).
38. White D. H., Dieter M. P.: Effect of Dietary Vanadium in Mallard Ducks. *J. Toxicol. Environ. Health* **4**, 43—50 (1978).
39. Yen T. F.: The Role of Trace Metals in Petroleum. Ann. Arbor Science Publishers Michigan 1975.
40. Zaporowska H., Górski M.: Obraz krwi obwodowej oraz niektóre parametry biochemiczne surowicy krwi szczurów szczepu Wistar w przewlekłym zatruciu wanadem. *Arch. Med. Sąd. i Krym.* **31**, 105—109 (1981).

РЕЗЮМЕ

Исследования провели на 30 крысах, самцах штамма Wistar. В течение 3-х месяцев животным внутривентрикулярно вводили (3 раза в неделю) водный раствор метаванадата аммония NH_4VO_3 (МВА). Доза — 32 мг/кг.

Эта доза МВА вызывала у животных торможение роста, статистически значимое падение уровня аскорбиновой кислоты в печени, почках, надпочечнике, яичке и в моче.

Гистологические исследования почек выявили в отдельных случаях присутствие в почечных канальцах гемоглобиновых цилиндров, которые имели интенсивную реакцию на щелочную фосфатазу.

SUMMARY

The experiments were carried out on 30 male rats of Wistar strain. The animals were treated intragastrically three times a week with aqueous solution of ammonium metavanadate — NH_4VO_3 (AMV) in 32 mg/kg dose.

This dose of AMV caused the inhibition of animals growth and statistically significant decrease of ascorbic acid level in the liver, kidney, suprarenals, testis and in the urine.

The histological investigations of the kidney showed the haemoglobin casts in kidney tubules. The casts indicated the intense reaction to alkaline phosphatase.