

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ
ПО ОСВОЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ**

Б1.В.ДВ.13.01 Токсикология

Направление подготовки 06.03.01 Биология

Профиль образовательной программы Микробиология

Форма обучения очная

СОДЕРЖАНИЕ

1 Конспект лекций	3
1.1 Лекция № 1 Общая токсикология. Понятие о ядах и отравлениях	3
1.2 Лекция № 2 Пестициды. Загрязнение биогеоценозов пестицидами и токсикозы животных	9
1.3 Лекция № 3 Токсикодинамика. Токсикокинетика	12
1.4 Лекция № 4 Механизмы цитотоксичности	17
1.5 Лекция № 5 Специальные виды токсического действия. Иммунотоксичность	23
1.6 Лекция № 6 Техника безопасности и охрана труда при работе в химико-токсикологической лаборатории. Правила отбора, упаковки и пересылки проб патматериала и кормов в лабораторию	34
1.7 Лекция № 7-8 Токсикология минеральных ядов	37
1.8 Лекция №9-10 Токсикология ФОС, ХОС	42
1.9 Лекция № 11-12 Токсикология мочевины, производных карбаминовой кислоты, 2,4 Д	48
1.10 Лекция № 13 Токсикология нитратов и нитритов, нитрозаминов	54
1.11 Лекция № 14-15 Фитотоксикозы	60
1.12 Лекция № 16 Формирование ксенобиотического профиля. Источники поступления поллютантов в среду	72
1.13 Лекция № 17-18 Микотоксикозы	75
1.14 Лекция № 19 Токсикозы, вызываемые ядами животного происхождения	82
1.15 Лекция № 20 Токсикология диоксинов	88
1.16 Лекция № 21-22 Полигалогенированные ароматические углеводороды. Полихлорированные бифенилы. Хлорированные бензолы	93
2 Методические указания по выполнению лабораторных работ	99
2.1 Лабораторная работа №1 ЛР-1 Техника безопасности и охрана труда при работе в химико-токсикологической лаборатории. Правила отбора, упаковки и пересылки проб патматериала и кормов в лабораторию.	100
2.2 Лабораторная работа №2 ЛР-2 Общая схема и порядок химико-токсикологического исследования. Методы извлечения ядовитых веществ из кормов и патматериала.	102
2.3 Лабораторная работа №3 ЛР-3-4 Общие принципы профилактики отравлений. Химико-токсикологический контроль качества кормов, пастбищ и воды.	103
2.4 Лабораторная работа №4 ЛР-5 Токсиканты биологического происхождения. Бактериальные токсины.	105
2.5 Лабораторная работа №5 ЛР-6 Токсикология минеральных ядов. Экспресс-методы обнаружения токсичных металлов и мышьяка.	108
2.6 Лабораторная работа №6 ЛР-7 Токсикология поваренной соли. Определения натрия хлорида аргентометрическим методом (метод Мора).	108
2.7 Лабораторная работа №7 ЛР-8-9 Токсикология ФОС, ХОС.	110
2.8 Лабораторная работа №8 ЛР-10 Токсикология мочевины, производных карбаминовой кислоты, 2,4 Д.	110
2.9 Лабораторная работа №9 ЛР-11 Определение нитратов и нитритов в кормах и других биологических объектах.	110
2.10. Лабораторная работа № ЛР-12 Фитотоксикозы	110
2.11 Лабораторная работа №ЛР-13 Токсикология растений содержащих алкалоиды. Лабораторная диагностика отравлений растениями, содержащими алкалоиды.	113
2.12 Лабораторная работа №2 ЛР-14 Токсикология растений, содержащих гликозиды, эфирные масла, сапонины.	115
2.13 Лабораторная работа № ЛР-15-16 Формирование ксенобиотического профиля. Источники поступления поллютантов в среду.	116
2.14Лабораторная работа №14 ЛР-17-18-19 Микотоксикозы.	118
2.15 Лабораторная работа №15 ЛР-20-21 Токсикозы, вызываемые ядами животного происхождения.	119
2.16 Лабораторная работа №16 ЛР-22-23-24 Токсикология диоксинов.	124
2.17 Лабораторная работа №17 ЛР-25-26-27 Полигалогенированные ароматические углеводороды. Полихлорированные бифенилы. Хлорированные бензолы.	124

1. КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ

1. 1 Лекция № 1 (2 часа).

Тема: « Общая токсикология. Понятие о ядах и отравлениях»

1.1.1 Вопросы лекции:

1. Определение токсикологии и основные направления этой науки.
2. Содержание токсикологии и её связь с другими науками.
3. Понятие о ядах и отравлениях.
4. Классификация ядовитых веществ.
5. Понятие о биоценозах, биогеоценозах, миграции ядовитых веществ.

1.1.2 Краткое содержание вопросов:

1. Определение токсикологии и основные направления этой науки.

1. Общепринятое определение науки токсикологии в настоящее время не существует.

Самым простым является, непосредственно вытекающее из ее названия: от греч. toxicon-яд и logos-учение, токсикология- наука о ядах и отравлениях.

Объектом воздействия химических веществ могут быть самые разные организмы-растения, животные, человек, и сложные биологические системы- популяции, биоценозы. В связи с химизацией сельского хозяйства, увеличением применения химических веществ в животноводстве, усилением охраны окружающей среды и продуктов питания от загрязнений значительно расширились задачи ветеринарной токсикологии. Ветеринарная токсикология- область ветеринарной медицины, изучающая законы взаимодействия организма животного и яда. Она решает следующие задачи:

1. Токсикологическая оценка химических материалов, применяемых в животноводстве; консервантов кормов, премиксов, дезинфектантов, антисептиков, ветеринарных лекарственных средств и новых пестицидов.

2. Изучение путей поступления, метаболизма яда в организме, проявлений интоксикаций и других форм токсического процесса, механизмов действия ядов; накопление ядов в органах и тканях животных; выделение с молоком и яйцом, их действие на организм животных, птиц, рыб, пчел.

3. Разработка методов диагностики, лечения и профилактики токсических процессов животных, птиц, рыб, пчел.

4. Установление факторов, влияющих на токсичность вещества (особенности биологического объекта, особенности свойств токсиканта, особенности их взаимодействия, условия окружающей среды).

5. Установление максимально допустимых уровней остаточных количеств (МДУ) пестицидов и других токсических веществ в кормах и продуктах питания, разработка методов их анализа и проведение на этом основании ветеринарно-санитарной оценки продуктов животноводства, кормов.

6. Охрана окружающей среды.

2. Содержание токсикологии и её связь с другими науками.

Задачи, которые решает ветеринарная токсикология и определяют ее роль в подготовке врача ветеринарной медицины.

Ветеринарная токсикология изучает отравления животных и решает задачи с привлечением многих наук- фармакологии, биохимии, аналитической химии, клинической диагностики, терапии, эпизоотологии, патологической анатомии, ветеринарно-санитарной экспертизы, микробиологии, ботаники.

3. Понятия о ядах и отравлениях.

Основные параметры токсикометрии. Классификация ядовитых веществ и отравлений. Стадии острых отравлений.

Яд (лат.Venenum). В роли яда может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушение жизненно важных функций и создать опасность для жизни.

Предполагая это универсальное свойство химических веществ, знаменитый врач средневековья Парацельс (1493-1541) считал, что: «Все есть яд! Ничто не лишено ядовитости. Яд делает незаметным только дозу!» Или: яд от лекарства отличается только дозой.

Многие химические вещества, поступившие в организм в оптимальной дозе, приводят к восстановлению нарушенных какой либо болезнью функций организма, проявляя при этом свои лечебные свойства. Другие соединения являются составной частью живого организма (белки, жиры, углеводы и т.д.), поэтому для проявления их токсических свойств нужны особые условия. Чаще токсический процесс вызывают чуждые живому организму вещества «ксенобиотики» (xenos-чужой). Некоторые вещества, находясь в определенном количестве и состоянии в среде обитания или внутренней среде животного организма, являются обязательным условием их существования, например микроэлементы (серебро, селен и т.д.). Таким образом, одно и то же химическое вещество может быть ядом, лекарственным и необходимым для жизни средством в зависимости от ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует с организмом.

В настоящее время существуют два определения яд:

Юридическое: Яд - химическое сильнодействующее вещество, внесенное в законодательный список «А», способное в повышенных дозах вызвать заболевание или смерть, а поэтому подлежит особенному хранению, учету, применению.

Биологическое: Яд - это всякое химическое вещество, которое при соприкосновении с живым организмом в определенных условиях среды обитания и в определенном количестве способно оказывать повреждающее влияние на живые организмы, вплоть до их гибели.

Яды, как известно из истории, применяются давно. Люди использовали соки ядовитых растений для смазывания наконечников стрел в борьбе с хищными животными и для охоты. В настоящее время яды широко применяются в ветеринарной медицине, например: дигоксин, строфантин, атропин и другие.

Отравление или интоксикация- болезнь химической этиологии, которая является одной из форм токсического процесса.

Токсический процесс – формирование и развитие реакций биосистемы на действие яда или токсиканта, приводящих к ее повреждению или гибели. Кроме отравления различают и другие формы токсического процесса:

Транзиторные токсические реакции - быстро проходящие, не угрожающие здоровью состояния (раздражения слизистых оболочек). Они являются следствием только острого действия токсикантов.

Аллобиотические состояния - изменения чувствительности организма к различным факторам (инфекциям, радиации, стрессам и др.), наступающие под воздействием токсиканта. Это иммуносупрессия, аллергизация организма, фотосенсибилизация кожи, постинтоксикационные астении.

Специальные токсические процессы - это процессы, имеющие скрытый период при действии токсиканта, чаще в сочетании с дополнительными факторами (канцерогенез, тератогенез). Они формируются как результат острого, подострого, но чаще хронического воздействия веществ.

Токсичность – внутренне присущая химическому веществу способность оказывать вредное действие, которое проявляется только при взаимодействии с живыми организмами. Токсичность- понятие количественное, при этом измерению подлежат биологический эффект, формирующийся в результате действия яда, и доза (концентрация), в которой он вызывает повреждения различной степени. Наиболее объективна оценка токсичности по смертельному эффекту. Токсичность зависит от пути проникновения ядов в организм, возраста, пола, вида, условий его обитания и других факторов. Токсичность вещества тем больше, чем меньше его количество вызовет расстройство жизнедеятельности организма.

Под опасностью понимают вероятность проявления химическим веществом своих токсических свойств в определенных условиях.

Степень опасности любого вещества определяет его доза, которую определяют опытным путем на лабораторных животных. Количество вещества, попавшее во внутренние среды организма и вызвавшее токсический эффект, называется токсической дозой (D).

Основными параметрами токсикометрии являются:

Доза LD₁ - это минимальная пороговая доза токсиканта, выраженная в мг/кг при однократном введении внутрь, внутрибрюшинно, подкожно или внутримышечно, вызывающая у животных нарушения жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций, или порог однократного действия. Это наименьшее количество вещества, вызывающее изменения в организме.

LD₀ - максимально переносимая доза токсиканта, выраженная в мг/кг, при однократном оральном, подкожном или внутрибрюшинном введении вызывающая токсический эффект без летального исхода в течение двух недель.

LD₅₀ - среднесмертельная доза токсиканта в мг/кг, вызывающая гибель 50 % подопытных животных при однократном, определенном способе введения (внутрь, под кожу и т.д. кроме ингаляции) в течение двух недель последующего наблюдения.

LD₁₀₀ - абсолютно смертельная доза токсиканта в мг/кг, вызывающая гибель всех животных при однократном оральном, внутрибрюшинном или подкожном введении при наблюдении в течение двух недель.

CL₅₀ и CL₁₀₀ - это токсическая концентрация веществ в воздухе, выраженная в мг/м³, вызывающая гибель соответственно 50% и 100% подопытных животных при температуре +200С и экспозиции 2 часа при ингаляционном воздействии. Так же для характеристики токсичности веществ, действующих в виде пара, газа или аэрозоля используют величину обозначаемую как токсодоза (W). W=C·t, и выражается в мг·мин/м³.

ПДК - предельно допустимая концентрация токсиканта в воздухе, воде, почве выраженная в мг/м³, мг/л, мг/кг не вызывающая токсических явлений у подопытных животных, т.е. не влияет токсически на здоровых животных и человека. Определяется экспериментально.

МДУ - максимально допустимый уровень токсикантов в продуктах питания и кормах, выраженный в мг/кг, который при поступлении в организм на протяжении жизни не вызывает токсического процесса.

Время ожидания (срок ожидания) - это время, в течение которого ксенобиотик распадается во внешней среде или в организме животного до ПДК или МДУ, то есть время между последней обработкой пестицидом и уборкой урожая или обработкой животных и убоем на мясо или употреблением молока в пищу людям.

4. Классификация ядовитых веществ.

По происхождению:

Эндогенные - яды, которые образуются в организме, как в норме, так и при патологиях (индол, скатол, кетоновые тела) что иногда приводит к аутоинтоксикации и к токсикологии имеет лишь косвенное отношение.

Экзогенные или ксенобиотики - яды, поступающие в организм человека и животных из вне. Их подразделяют на:

1. Биологического происхождения:

- а) растительные (алкалоиды, гликозиды, эфирные масла);
- б) грибковые (афлотоксины, фузариотоксины);
- в) микробные (ботулотоксин);
- г) животные (яды змей, пауков, насекомых).

2. Небиологического происхождения:

- а) неорганические (соединения тяжелых металлов, мышьяка, фтора а так же газы-поллютанты (загрязнители) атмосферного воздуха: CO, CO₂, H₂S);
- б) органические соединения (нефть).

3. Синтетические: огромное количество веществ с различным строением (фосфор- и хлорорганические соединения, карбаматы).

Классификация отравлений имеет в своей основе три ведущих принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический.

Этиопатогенетический

1) По причине развития: случайные (поедание токсичного корма, собственно ядов, аварии на химических производствах) и преднамеренные (с целью вызвать смерть или беспомощное состояние).

2) По условиям или месту развития: ятrogenные (передозировка лекарственных веществ).

3) По пути поступления яда: пероральные, парентеральные и т.д.

4) По происхождению яда: биологического, небиологического и тд.

Клинический

1) По особенностям клинического течения (молниеносные, острые и др.);

2) По тяжести заболевания (легкие, тяжелые);

3) По наличию осложнений (с осложнениями или без);

4) По исходу заболеваний (не смертельные и смертельные).

3. Нозологический

По названиям отдельных ядов, их групп или классов (отравление ФОП и тд.).

3. Пестициды и их классификация.

В сельском хозяйстве применяются пестициды. Это средства борьбы с вредителями растений и животных, которые должны обладать избирательным токсическим действием на вредителей, не проявляя такового на полезных насекомых, теплокровных животных, рыб и культурные растения.

1. Классификация пестицидов по производственному назначению:

1. Акарициды - для уничтожения клещей.

2. Арбарициды - для ликвидации кустарников.

3. Альгициды - для уничтожения водорослей.

4. АтTRACTАНТЫ - вещества привлекающие насекомых.

5. Афициды - для уничтожения тли.

6. Гербициды - для борьбы с сорной растительностью.

7. Дефолианты - уничтожают листья технических культур перед уборкой.

8. Десиканты - для подсушивания растений.

9. Зооциды (родентициды, ратициды) - для борьбы с грызунами.

10. Инсектициды - против насекомых.

11. Моллюскоциды (лимациды) - для борьбы с моллюсками и слизнями.

12. Ларвициды - для борьбы с личинками насекомых.

13. Овоциды - для уничтожения яиц насекомых.

14. Нематоциды - для уничтожения круглых червей.

15. Репелленты - для отпугивания насекомых.

16. Ретарданты - регуляторы роста растений.

17. Фунгициды - для уничтожения токсикогенных грибов.

18. Ихиоциды - для уничтожения сорных видов рыб.

19. Хемостерилянты – для стерилизации самцов и самок вредных насекомых.

20. Синергины - усиливают действие пестицидов за счет блокады их метаболизма (пиперонилбутоксигид).

2. Гигиеническая классификация пестицидов по основным параметрам вредности (по Л.И.Медведь, Ю.С.Каган, Е.И.Спину, 1986).

I. По степени токсичности при введении в желудок (ЛД₅₀).

1. Сильнодействующие (LD₅₀ менее 50 мг/кг).

2. Высокотоксичные (LD₅₀ от 50 до 200 мг/кг).

3. Среднетоксичные (LD₅₀ от 200 до 1000 мг/кг).

4. Малотоксичные (LD₅₀ более 1000 мг/кг).

Степень токсичности для рыб определяют по показателю CL₅₀ - концентрации, вызывающей гибель 50% особей при 72 часовом их воздействии.

- 1.Высокотоксичные - до 1 мг/л;
- 2.Сильнотоксичные - 1-10 мг/л;
- 3.Умеренно токсичные - 10-100 мг/л;
- 4.Слаботоксичные - 100-1000 мг/л;
- 5.Очень слаботоксичные - более 1000 мг/л.

Для пчел токсиканты делят на группы по величине LD₅₀ на пчелу, при нанесении пестицида на среднеспинку насекомого в виде ацетонового раствора:

- 1.Высокотоксичные - до 1 мкг/особь;
- 2.Среднетоксичные - 1-10 мкг/особь;
- 3.Малотоксичные - 10-100 мкг/особь;
- 4.Нетоксичные - больше 100 мкг/особь.

II. По кожно-резорбтивной токсичности.

1. Резковыраженная (LD₅₀ менее 500 мг/кг, кожно-оральный коэффициент менее 3).
2. Выраженная (LD₅₀ 500-2000 мг/кг, кожно-оральный коэффициент 3-10).
3. Слабовыраженная (LD₅₀ более 2000 мг/кг, кожно-оральный коэффициент более 10).

Кожно-оральный коэффициент – отношение величины LD₅₀ при однократном наружном применении к LD₅₀ при однократном введении внутрь.

III. По степени кумуляции (с учетом коэффициента кумуляции).

Коэффициент кумуляции – это отношение суммы LD₅₀ в хроническом опыте к LD₅₀ в остром.

1. Обладающие сверхкумуляцией (Ккум менее 1).
2. Обладающие выраженной кумуляцией (Ккум от 1 до 3).
3. Обладающие умеренной кумуляцией (Ккум от 3 до 5).
4. Обладающие слабовыраженной кумуляцией (Ккум более 5).

IV. По стойкости.

1. Очень стойкие - период полураспада 1 - 2 года и более.
2. Стойкие - период полураспада от 6 месяцев до 1 года.
3. Умеренно-стойкие - период полураспада 1 - 6 месяцев.
4. Малостойкие - период полураспада до 1 месяца.

V. По способу проникновения в организм вредителей:

Контактные - проникают в насекомых через хитиновые покровы.

Системные - проникают в растения, циркулируют с соками и вызывают гибель вредителей после поедания ими растений или их соков.

Контактно-системные - проникают в организм вредителей и при контакте и при питании.

Фумигантные - проникают через органы дыхания в форме аэрозолей, паров или газов.

Кишечные - поступают в организм с пищей.

VI. По «избирательной токсичности», т.е. тропизму:

1. Желудочно-кишечные: гастроэнтеротоксическое действие- токсический гастроэнтерит (крепкие кислоты, соли тяжелых металлов, сапонины).

2. Печеночные яды: гепатотоксическое действие- токсическая дистрофия печени.

Хлорированные углеводороды (дихлорэтан и т.д.), фенолы и альдегиды, ядовитые грибы (бледная поганка).

3. Почечные яды: нефротоксическое действие – токсическая нефропатия (мышьяк, эфирные масла, щавелевая кислота, этиленгликоль).

4. Сердечные яды: кардиотоксическое действие-нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда (сердечные гликозиды, антидепрессанты, аконит, чемерица, заманиха, тетрадотоксин, соли бария, калия).

5. Кровяные яды: гематотоксическое действие. Вызывают гемолиз эритроцитов- сапонингликозиды, токсальбумины; метгемоглобинемию- анилин и его производные, нитриты.

6. Ангиотропные - поражают сосуды (мышьяк, алкалоиды).

7. Нервные яды: нейротоксическое действие-возбуждение или угнетение, токсическая кома, гиперкинезы и параличи. Психофармакологические средства (наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные средства); фосфорорганические соединения; угарный газ; производные изониазида (тубазид, фтивазид); спирты.

8. Дерматотропные: вызывают фотопериодические реакции (спорынья, гречиха, просо, зверобой, клевер).

9. Энзиматические - блокируют ферментные системы. Фосфорорганические соединения - ацетилхолинэстеразу; ртуть, мышьяк, кадмий - тиоловые ферменты. Существуют и другие классификации пестицидов:

- по химическому строению, степени летучести, бластомогенности, тератогенности, эмбриотоксичности, аллергенности.

В растениеводстве применяются минеральные удобрения, которые зачастую являются причиной отравлений животных, это:

азотные (селитры натриевая, калиевая, аммиачная) - источник накопления нитратов и нитритов, нитрозаминов; фосфорные (суперфосфаты) - содержат фтор; калийные удобрения (калия хлорид).

5. Понятие о биоценозах, биогеоценозах, миграции ядовитых веществ.

Биоценоз - это саморегулирующаяся экологическая система функционального единства существования живой и неживой природы с характерным биологическим круговоротом веществ. Биогеоценоз - это совокупность однородных природных явлений на известном протяжении земной поверхности: атмосфера, гидрологические условия, растения и животные, микроорганизмы и почва. Биологический круговорот - это миграция веществ по цепям питания. Животные, паразиты, грибы, микроорганизмы разлагают органические вещества до углекислого газа, воды и минеральных солей. Растения усваивают их и синтезируют белки, жиры, углеводы, которые впоследствии усваиваются животными. Вместе с круговоротом по пищевым цепям происходит и круговорот ядовитых веществ, что приводит к отравлению животных, птиц, рыб, человека. Например, для борьбы с вредителями используют хлорорганические соединения, которые попадают в землю, накапливаются в дождевых червях, которые к ним малочувствительны, а птицы, поедая червей, заболевают и погибают.

К наиболее опасным загрязнителям биосфера относят:

-металлы, металлоиды и их соединения: ртуть, кадмий, свинец, хром, молибден, цинк, сурьма, мышьяк, селен;

-радиоизотопы: цезий-137, стронций-90, йод-131;

-нитраты, нитриты, нитрозосоединения и фосфаты (удобрения);

-пестициды и их метаболиты (ХОС, ДДТ и др.);

-угарный газ (основные загрязнители - автомобили);

-углекислый газ (энергетика, промышленность); нефть (аварии);

-полихлорированные и полибромированные бифенилы (пластификаторы в производстве резины, пластмасс). По строению близки к ДДТ и его метаболитам; полимерные и пластические материалы;

-окись азота, соединения фтора и серы, микотоксины, диоксины.

В зависимости от границ воздействия загрязнителей на окружающую среду их подразделяют:

1. Локальные (непосредственные) - действующие в месте их применения.

2. Ландшафтно-региональные. Сохранение и накопление ядовитых веществ, зависят от климата, рельефа, почвы.

3. Регионально-бассейновые. Стойкие вещества, способные мигрировать в бассейнах рек, морей. Вызывают отдаленные последствия.

4. Глобального действия. Переносятся яды воздушным и водным путем, миграцией птиц и животных. Вызывают весьма отдаленные последствия. Они могут охватывать планету в целом или отдельные ее компоненты. Последствия проявляются постепенно, иногда через несколько поколений (десятилетия, столетия).

Последствия воздействия пестицидов на окружающую среду подразделяют на группы:

1. Появление устойчивых к пестицидам вредных организмов в результате смены их популяций.

2. Неблагоприятное влияние на растения, животных и среду их обитания может привести к гибели или изменению последних и появлению второстепенных вредителей.

3. Накопление и передача вредных веществ по пищевым цепям.

Остатки загрязнителей в окружающей среде поглощаются растениями, животными, птицами и т.д., которые поедаются другими животными, причем по цепи концентрация пестицида возрастает. Миграция пестицидов происходит примерно по следующим схемам:

1. Почва → вода → зоопланктон → рыба → птицы → человек.

2. Воздух → растения → почва → растения → травоядные → человек.

В связи с этим очень важно охранять биогеоценозы, особенно водные. Наиболее ценные: источники пресной воды, которые покрывают на планете 3% суши. Водные биогеоценозы могут быть загрязнены пестицидами, минеральными удобрениями, сточными водами сельскохозяйственных и промышленных предприятий. Все источники загрязнения водоемов оказывают соответствующее воздействие на биогеоценоз. Популяции рыб очень чувствительны к различным примесям. Хлор токсичен для них в минимальных концентрациях (0,005 - 0,2 мг/л), аммиак опасен в дозе 0,2 мг/л, сернистый газ оказывает токсическое действие в концентрации 0,5 мг/л. Нарушается жизнедеятельность гидробионтов при поступлении в водоемы минеральных удобрений, особенно азотных и фосфорных. Это приводит к резкому росту и развитию сине-зеленых водорослей. Затрудняется проникновение солнечных лучей в воду, уменьшается фотосинтез, возникает недостаток кислорода, нарушается процесс дыхания у рыб. Основными источниками отравления рыб в промышленных водоемах являются стоки предприятий и животноводческих комплексов; минеральные удобрения, нефтепродукты, химические средства защиты растений. Большая нагрузка приходится на полевые биоценозы, особенно при внедрении интенсивных технологий, что приводит к изменению структуры почвы, заселению ее микроорганизмами, насекомыми, животными, изменяется разнообразная растительность, которая становится беднее, чем в естественных условиях. Азотные удобрения способствуют накоплению нитратов и приводят к изменению питательной ценности кормов.

В каждом хозяйстве необходимо владеть ситуацией в полевых, пастбищных, лесных, водных, прифермских биоценозах и умело вносить необходимые соответствующие корректизы.

5. Задачи ветеринарных токсикологов по охране охраны окружающей среды от загрязнений пестицидами.

Необходимо строго следить за соблюдением правил хранения, транспортировки и рациональным применением лекарств, пестицидов, минеральных удобрений, чтобы предотвратить попадание их в корма и продукты питания, исключая, таким образом отравления животных, птиц и человека.

Желательно применять малотоксичные и малостойкие препараты, регулярно проводить исследования почвы, воды, кормов на наличие в них остаточных количеств пестицидов.

1.2 Лекция № 2 (2 часа).

Тема: Пестициды. Загрязнение биогеоценозов пестицидами и токсикозы животных.

1.2.1 Вопросы лекции:

1. Сведения о пестицидах и их классификация по производственному применению.
2. Меры безопасности при работе с пестицидами.
3. Хранение, отпуск и транспортировка пестицидов.
4. Средства индивидуальной защиты для работы с пестицидами.
5. Профилактика отравлений.

1.2.2 Краткое содержание вопросов:

1. Сведения о пестицидах и их классификация по производственному применению.

В сельском хозяйстве применяются пестициды. Это средства борьбы с вредителями растений и животных, которые должны обладать избирательным токсическим действием на

вредителей, не проявляя такового на полезных насекомых, теплокровных животных, рыб и культурные растения.

1. Классификация пестицидов по производственному назначению:

1. Акарициды – для уничтожения клещей.
2. Арбарициды – для ликвидации кустарников.
3. Альгициды – для уничтожения водорослей.
4. Аттрактанты – вещества привлекающие насекомых.
5. Афициды – для уничтожения тли.
6. Гербициды – для борьбы с сорной растительностью.
7. Дефолианты – уничтожают листья технических культур перед уборкой.
8. Десиканты – для подсушивания растений.
9. Зооциды (родентициды, ратициды) – для борьбы с грызунами.
10. Инсектициды – против насекомых.
11. Моллюскоциды (лимациды) – для борьбы с моллюсками и слизнями.
12. Ларвициды – для борьбы с личинками насекомых.
13. Овоциды – для уничтожения яиц насекомых.
14. Нематоциды – для уничтожения круглых червей.
15. Репелленты – для отпугивания насекомых.
16. Ретарданты – регуляторы роста растений.
17. Фунгициды – для уничтожения токсикогенных грибов.
18. Ихтиоциды – для уничтожения сорных видов рыб.
19. Хемостерилянты – для стерилизации самцов и самок вредных насекомых.
20. Синергины – усиливают действие пестицидов за счет блокады их метаболизма (пиперонилбутоксид).

2. Меры безопасности при работе с пестицидами.

К работе с пестицидами не допускаются лица моложе 18 лет, беременные и кормящие женщины, а также лица, имеющие медицинские противопоказания. Продолжительность рабочего дня при работах с фосфорорганическими соединениями — 4 ч (с обязательной доработкой в течение 2 ч на работах, не связанных с пестицидами). В дни работы с пестицидами работающие получают молочные продукты.

3. Хранение, отпуск и транспортировка пестицидов.

Пестициды и минеральные удобрения хранят в отдельных зданиях (пестициды — в складах, имеющих санитарный паспорт на право их получения). Совместно с ними нельзя хранить химические консерванты кормов, кормовые добавки, краски, лаки, пищевые продукты и др.

Склады строят только по типовым проектам. Они должны быть безчердачными, не ниже II степени огнестойкости, то есть выполненными из негорючих материалов. Полы делают стойкими к воздействию кислот и щелочей, располагая их на 20 см выше прилегающей территории; двери — открывающиеся наружу, обитые листовым железом, запирающиеся на ключ, с надписью на наружной стороне "Не курить", "Огнеопасно". Склады должны иметь: Ш отдельные секции для хранения аммиачной селитры, огнеопасных, взрывоопасных и сильнодействующих пестицидов, химических консервантов, а также окислителей (хлорат магния, хлорная известь, перманганат калия и др.); Ш помещения для расфасовки средств химизации; Ш план расположения пестицидов и агрохимикатов; Ш санитарно-бытовые помещения (комнаты) для отдыха, обогрева, приема пищи, для обеспыливания, обезвреживания и сушки спецодежды; респираторную, гардеробную с индивидуальными шкафами для раздельного хранения домашней и рабочей одежды; т комплект средств пожаротушения для ликвидации локальных очагов возгорания: огнетушители (на каждые 10 м² площади отделений пожароопасных веществ — один огнетушитель, но не менее 2 на любое помещение), бочка с водой на 250 л и двумя ведрами, ящик с песком 0,5 м³ и другой пожарный инвентарь; Ш естественную (вытяжные шахты, форточки) и механическую вентиляцию (при использовании на территории складов транспортных средств с двигателями внутреннего сгорания — с

кратностью воздухообмена не менее 5 раз в час); III светильники и все остальное электрооборудование, выполненные во взрывобезопасном исполнении с выведенными наружу электрорубильниками, выключателями, розетками; III объединенный питьевой и производственный водопровод; III телефонную связь, звуковую сигнализацию. Хранение средств химизации разрешается после того, как склад будет освидетельствован органами санитарно-эпидемиологической службы и на него будет составлен соответствующий паспорт (при выявлении нарушений паспорт этими органами изымается).

В каждой секции препараты размещают раздельно по группам (гербициды, инсектициды, фунгициды и др.) для исключения смешивания при отпуске.

Затаренные и незатаренные минеральные удобрения хранят раздельно. Незатаренные — насыпью, разделяя разные удобрения друг от друга передвижными щитами высотой до 2 м для слеживающихся и до 3 м — для не слеживающихся. Затаренные — в штабелях с поддоном в основании для предохранения от притока влаги снизу.

Пестициды хранят в заводской таре (бочках, барабанах, канистрах, стеклянных бутылях, коробках и т. п.) в штабелях на поддонах и стеллажах. Навалом — нельзя. На таре всех видов должны быть указаны наименование препарата, номинальный процент действующего вещества, группа пестицида, знак опасности, масса нетто, а также надпись "Огнеопасно" или "Взрывоопасно" (при наличии у препарата соответствующих свойств).

К каждой упаковочной единице должны быть приложены (приклеены) рекомендации по применению. На таре сильнодействующих токсичных, ядовитых веществ должен быть нанесен рисунок черепа со скрещенными костями и надпись "Осторожно. Яд".

Прием, хранение, учет и выдачу пестицидов осуществляют заведующий складом. Отпускают со склада пестициды в заводской упаковке, а при небольших количествах — в свободную, аналогичную тару (нельзя — в бумагу, мешки из ткани и пищевую посуду) в количестве дневного использования. По окончании работы оставшиеся пестициды сдают обратно на склад. Кладовщик выдает пестициды только по письменному разрешению руководителя хозяйства. Фасуют, взвешивают и отпускают пестициды в СИЗ органов дыхания.

Промытые и рассыпанные вещества следует немедленно удалять и обезвреживать. Для этого на складе должны быть дегазирующие вещества — хлорная известь, кальцинированная сода и др.

Перевозят пестициды и агрохимикаты в присутствии ответственного лица на специально оборудованном транспорте в исправной и хорошо закрытой таре. Какие-либо другие грузы или пищевые продукты совместно с ними перевозить нельзя. По окончании работ транспортные средства очищают, обезвреживают и промывают водой.

4. Средства индивидуальной защиты для работы с пестицидами.

Для защиты организма от поступления пестицидов через дыхательные пути необходимо использовать: при работе с препаратами I и II групп по показателям опасности и летучести — респираторы РУ-60М и РПГ-67 с противогазовыми патронами. При работе с пылевидными препаратами и применении пестицидов, относящихся к малоопасным препаратам, можно использовать противопылевые респираторы «Астра-2», «Лепесток».

Защита от поступлений пестицидов в организм человека через кожу и слизистые оболочки глаз осуществляется с помощью спецодежды, рукавиц и защитных очков. При работе с пылевидными препаратами следует надевать комбинезоны из пылезащитной ткани, при работах с жидкими препаратами — спецодежду из ткани со специальной пропиткой или с фартуком и нарукавниками из пленочных материалов. В качестве спецобуви при опрыскивании нужно надевать резиновые сапоги, при опыливании — брезентовые. Для защиты рук при работе с жидкими формами пестицидов надевают резиновые перчатки, при работе с пылевидными препаратами — рукавицы хлопчатобумажные с пленочным покрытием. Запрещается при любых работах с пестицидами использовать медицинские резиновые перчатки.

Для защиты глаз от пестицидов следует применять герметические очки (ПО-2, ПО-3). Работать с пестицидами нужно с большим вниманием и аккуратностью. Во время работ запрещается принимать пищу, курить. Это допускается во время отдыха в специально

отведенном месте, расположенным не ближе 200 м от обрабатываемой площади, мест приготовления рабочих составов и загрузочных площадок, после снятия спецодежды и тщательного мытья с мылом рук и лица.

Необходимость химической обработки посевов устанавливает специалист по защите растений после того, как предварительным обследованием выявлено, что плотность заражения намеченного к обработке участка действительно грозит ущербом урожаю.

Владельцев ульев предупреждают о необходимости принятия мер к охране пчел. Для этого вывозят пасеки к другому источнику медосбора на расстояние не менее 5 км от обрабатываемых участков или изолируют любыми способами от 1 до 5 суток после обработки в зависимости от применяемых препаратов. В жаркую погоду все работы с пестицидами следует проводить в ранние утренние или в вечерние часы.

Обработку посевов пестицидами необходимо проводить в рекомендуемые сроки. Особенно строго нужно следить за указанными в «Списке...» сроками последних обработок перед уборкой урожая, не допуская их сокращения.

Запрещается применение химических средств для обработки культур, употребляемых в пищу в виде зелени (лук, укроп, салат, петрушка, зеленый горошек, пучковая свекла и др.), кроме обработки их семян и почвы до всходов. На ягодниках не разрешается применение пестицидов в период от цветения до сбора урожая.

5. Профилактика отравлений.

Широкое применение упаковок для лекарственных препаратов с безопасными крышками значительно снизило количество летальных отравлений среди детей <5 лет. Уменьшение количества таблеток в упаковке для анальгетиков, разрешенных к продаже без рецепта врача, снижает тяжесть отравления, особенно это касается парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и ибuproфена. Профилактические меры включают в себя:

- четкую маркировку химических реагентов и лекарственных препаратов;
- хранение лекарственных и токсических веществ в закрываемых и недоступных для детей местах;
- своевременное уничтожение препаратов с истекшим сроком годности;
- применение детекторов СО.

Важна также санитарно-просветительская работа по хранению химических веществ в их оригинальной таре (не хранить инсектициды в бутылках из-под питья). Применение напечатанных обозначений на препаратах поможет предотвратить ошибку, как пациента, так и провизора, врача.

1.3 Лекция № 3 (4 часа).

Тема: Токсикодинамика. Токсикокинетика.

1.3.1 Вопросы лекции:

1. Пути проникновения ядов в организм и клинические признаки отравления.
2. Кумуляция и летальный синтез.
3. Действие ядов на организм.
4. Изменение ядов в организме.

1.3.2 Краткое содержание вопросов:

1. Токсикокинетика. Пути поступления ядовитых веществ, их распределение, накопление и выведение из организма.

Главные задачи теоретической или фундаментальной токсикологии- выяснение механизмов биологической активности токсикантов; установление связи между токсичностью, опасностью, химическим строением и физико-химическими свойствами ядов; познание закономерностей их взаимодействия с живыми организмами, то есть токсикокинетики и токсикодинамики.

Токсикокинетика – раздел токсикологии о путях поступления, механизмах всасывания, распределения, накопления, биотрансформации в организме и выделения токсикантов.

Существует термин - хемобиокинетика, который отражает кинетику химического вещества в биологическом объекте и объединяет два названия токсико- и фармакокинетика.

1. Пути проникновения ядов в организм и клинические признаки отравления.

Различают несколько путей поступления ядов в организм:

1. Пероральный (Per os) - наиболее характерен для животных и птицы (ядовитые растения, недоброкачественные корма, вода из загрязненных водоемов, лекарства и так далее).

2. Ингаляционный (аэрогенный) - через органы дыхания поступают аэрозоли и газообразные токсиканты (при проведении дезинфекции, дезинсекции, отравлении угарным газом).

3. Через кожу и слизистые оболочки. Контакты животных с токсикантами при прогоне по угодьям, обработанных пестицидами, при обработке сельхозугодий с самолетов, при обработке животных инсектоакарицидами. Увеличивается резорбция токсикантов с поврежденной кожи и слизистых.

4. Парентеральный путь - посредством инъекций. Отравление натрия селенитом и другими СДЯВ при передозировке.

Из мест введения, вещества поступают в кровь, а затем в разные органы и ткани. Проникновение токсикантов через биологические мембранны осуществляется по основным механизмам: простая и облегченная диффузия, фильтрация, активный транспорт, пиноцитоз, фагоцитоз.

Для многих веществ характерно неравномерное распределение, и зависит от:

1. Путей поступления (при оральном - наибольшая концентрация токсиканта отмечена в стенках желудка и кишечника, а в дальнейшем в печени; при аэрогенном- в легких, сердце, головном мозге).

2. Физико-химических свойств яда (растворимость в липидах).

3. Кровоснабжения органа.

4. Функционального состояния органов (печень, почки, легкие).

5. Наличия гистогематических барьеров (гематоэнцефалический и др.).

6. Сродства ядов к тем или иным тканям (тропизм). К миокарду - гликозиды наперстянки, которые накапливаются в нем; аминазин - к легочной ткани.

Накопление яда не может быть бесконечным. При накоплении до максимального уровня происходит его перераспределение и выделение.

Быстрота выведения токсикантов определяется рядом условий: характером действия яда, его растворимостью, летучестью, образованием продуктов метаболизма и т.д. Поэтому одни яды начинают выделяться из организма в первые минуты, другие через несколько часов, и заканчивается оно в различные временные сроки.

Основной путь выведения ядов или их метаболитов через почки и печень, летучих- через легкие. Некоторые гидро- и липофильные выделяются с молоком.

Через почки выделяются соли, соединения некоторых металлов, алкалоиды, эфирные масла и другие.

Через желудочно-кишечный тракт и печень - соединения тяжелых металлов, мышьяк, некоторые органические вещества, антибиотики. При этом может отмечаться энтеропеченочная и энтерожелудочная циркуляция.

Через легкие - эфирные масла, углеводороды, синильная кислота, арсин, алкоголь, альдегиды и др.

Выделение токсикантов и их метаболитов с молоком представляет большую опасность для подсосного молодняка или для других потребителей.

Не исключается возможность выделения токсинов с секретами слюнных, потовых и половых желез.

2. Кумуляция и летальный синтез.

При многократном, длительном поступлении токсикантов возможна кумуляция. Различают ее виды:

1. Материальная - накопление ядов вследствие их повторного поступления и медленного выведения, т.е. скорость поступления превышает скорость выведения. Чаще хроническое отравление тяжелыми металлами, гликозидами наперстянки.

2. Функциональная - накапливается не сам токсикант, а происходит суммация измененной функции. Токсикант быстро выделяется из организма, но функция органов не приходит в норму и при повторном его поступлении происходит усугубление отравления. Например, алкоголь легко окисляется до CO_2 и H_2O , но довольно длительно остаются функциональные изменения. Биотрансформация ядов в организме. Метаболизм или биотрансформация занимает особое место в детоксикации ядов, поскольку он является подготовительным этапом для их удаления из организма. Биотрансформация в основном происходит в два этапа: первый этап- реакции окисления, восстановления и гидролиза, протекающие с затратой необходимой для этого энергии; второй этап- реакции конъюгации: соединение с аминокислотами, глюкозой, глюкуроновой и серной кислотами, глютатионом, S-аденозилметионином, ацетил КоA, образование меркапто соединений. Эти реакции не требуют энергетических затрат. В ходе этих реакций образуются не или менее токсичные, гидрофильные соединения, которые гораздо легче, чем исходное вещество, могут вовлекаться в другие метаболические превращения и выводиться из организма.

3. Действие ядов на организм.

Многие вещества в первичном виде не обладают или обладают слабой токсичностью, но при попадании в организм или во внешней среде под воздействием различных факторов (чаще в процессе разложения вещества, реже в процессе конъюгации) они становятся токсичными или увеличивают ее в несколько раз. Это явление получило название: реакции токсикации, («летальный распад» или «летальный синтез»).

Например, нитраты восстанавливаются до нитритов: токсичность нитритов в 10 раз превосходит нитраты. Четыреххлористый углерод в печени связывается с цитохромом Р-450, и быстро протекающая реакция восстановления приводит к образованию радикала CCl_3 , который резко стимулирует перекисное окисление липидов, вызывая повреждение мембран и гибель клеток организма. Хлорофос при нагревании переходит в ДДВФ, токсичность которого в 7 раз выше. Паратион трансформируется в параоксон: замещение атома серы у паратиона на атом кислорода придает метаболиту параоксону мощные антихолинэстеразные свойства.

2. Токсикодинамика - это комплекс изменений в организме вызванный поступившим ядом.

Биологический, а также токсический эффект поступившего в организм ксенобиотика возникает только тогда, когда он достигнет точки своего приложения, например рецептора. Разные вещества взаимодействуют с различными рецепторами, а для некоторых веществ рецепторов может быть несколько. Под рецептором понимают биологическую структуру, обычно биомолекулу или упорядоченный конгломерат молекул, результатом взаимодействия с которым является тот или иной эффект.

Рецепторами могут быть: 1. Ферменты, действие которых обратимо или необратимо блокирует токсикант;

2. Участки мембран клеток или их органелл, с которыми связывается яд и нарушает проницаемость мембран, ответственных за проведение нервных импульсов и др. Если у яда несколько точек приложения, он взаимодействует с несколькими рецепторами, то и эффектов может быть несколько: основной и побочный.

Зачастую взаимодействие с несколькими рецепторами приводит к симптомокомплексу, в котором весьма сложно выделить составляющие эффекты. Токсическое действие на организм проявиться только при условии достаточного для этого количества токсиканта. Если это количество незначительно для развития токсического эффекта, то его не будет либо фактически, либо практически незаметно. Разовьется или нет отравление вслед за поступлением ксенобиотика в организм, какова будет степень его проявления, сколь долго оно будет продолжаться, зависит от вида ксенобиотика и его рецептора. Однако в значительной

мере это зависит от того, что и с какой скоростью будет происходить с токсикантом в организме.

Все изменения развиваются в динамике от возникновения до исчезновения. Токсическое действие ядов на живые системы определяется их способностью вмешиваться в течение фундаментальных биохимических процессов и нарушать их. К таким фундаментальным биохимическим процессам, составляющим основу жизнедеятельности, относятся синтез белка, дыхание, энергетический обмен, метаболизм, в том числе и токсикантов. Эти фундаментальные процессы связаны с определенными внутриклеточными структурами. Это:

1. Эндоплазматический ретикулум - метаболизм ксенобиотиков;
2. Рибосомальный комплекс - процессы биосинтеза белка;
3. Митохондриальный комплекс - процессы биоэнергетики;
4. Лизосомальный комплекс - процессы катаболизма.

Эта классификация условна, поскольку многие токсиканты оказывают повреждающее действие на разные структурно-метаболические комплексы. Например, мембранотропные яды (ионофоры). Мембранные составляют основу внутриклеточных структур и основу согласованно протекающих на них биохимических реакций.

Отдаленные последствия длительного действия ядов.

Токсические процессы могут протекать не только молниеносно, но и хронически. Это может привести к развитию отдаленных последствий от действия токсикантов. Различают: гепатотоксическое (до цирроза), нефротоксическое, нейротоксическое, эмбриотоксическое, мутагенное, бластомогенное (канцерогенное), аллергогенное, и тератогенное действие. Отмечаются изменения в эндокринной системе, патология крови и другие явления.

В настоящее время большое внимание уделяют генетической токсикологии (токсикогенетика). Она изучает действие факторов окружающей среды на генетические структуры организма. Генотоксичность - свойство химических, физических и биологических факторов оказывать повреждающее действие на генетические структуры организма. Генотоксиканты включают в себя мутагены - агенты различного происхождения, вызывающие наследственные изменения в геноме: митогены - факторы или вещества, влияющие на процессы клеточного деления; анэугены - приводящие к увеличению или уменьшению гаплоидного или диплоидного числа хромосом на одну или более; кластогены - индуцирующие хромосомные разрывы; морфогены - вызывающие ненаследуемые генетические изменения.

Часть синтезированных ксенобиотиков обладает различными полезными видами биологической активности наряду с нежелательными свойствами токсичностью, мутагенностью, канцерогенностью, тератогенностью и др., что привело к серьезной опасности для человека и животных. Одно из самых сложных проблем генетической токсикологии связана с возможностью увеличения частоты мутаций в соматических и половых клетках человека и животных в результате воздействия химических веществ- генотоксикантов. Соматические мутации, как генные, так и хромосомные, не передаются потомству человека и животных, подвергавшихся воздействию, однако повышение частоты этих мутаций может способствовать развитию приобретённых заболеваний, в первую очередь рака.

Химические, биологические или физические агенты, вызывающие развитие рака, принято называть канцерогенами. Канцерогены способны вызывать или ускорять развитие новообразований независимо от механизма его действия или от степени специфичности эффекта, они могут вызывать необратимое изменение или повреждение в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками. Канцерогенность отражает способность того или иного фактора вызывать опухоли. Химические канцерогены в зависимости от их происхождения разделены на две группы: природные и антропогенные. Ряд ксенобиотиков, которые используются в сельском хозяйстве и ветеринарии являются канцерогенами: фенол, кадмий, никель, мышьяк, тальк, эстрогены, некоторые пестициды и тд. Практически ни один ксенобиотик не является безопасным для животного организма, и защита окружающей среды от загрязнения такими соединениями является одной из важнейших задач современной токсикологии.

3. Ветеринарно-санитарная экспертиза продуктов убоя при отравлениях.

При отравлениях животных и птиц проводят дифференцированную санитарную оценку мяса и субпродуктов с целью не допустить к употреблению продуктов, опасных для здоровья человека. При этом учитывают данные химико-токсикологического анализа, токсичность вещества, вызвавшего отравление, кумуляцию его в органах и тканях, результаты органолептического, биохимического и бактериологического исследований. Ветеринарно-санитарную оценку туш и всех внутренних органов проводят согласно «Правилам ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов. Обязательные химико-токсикологические исследования мяса проводят в лаборатории, куда направляют пробы мышечной, жировой ткани, печени, лимфатические узлы, содержимое желудка и кишечника. Если причина не известна, в лаборатории прежде всего, исследуют содержимое желудка или кишечника на соли тяжелых металлов, пестициды, алкалоиды и др., затем мышечную ткань и печень по методам, утвержденным Минздравом. Бактериологические исследования проводят по действующему стандарту, с целью выявления вторичных инфекций и подтверждения обсеменения мяса микрофлорой, способной вызвать пищевые отравления у человека. Физико-химические исследования мяса проводят в соответствии с государственными стандартами для мяса по видам животных. При предполагаемом отравлении животных особое внимание следует обратить на органолептические показатели, величину pH и активность пероксидазы. Пробы мяса крупного рогатого скота исследуют дополнительно реакцией с нейтральным формалином. Биохимические исследования проб не следует проводить в день убоя животных, а только через 20-24 часа, так как при незавершенном процессе созревания мяса могут быть получены необъективные показатели. Мясо и субпродукты от животных с признаками острого отравления и вынуждено убитых в агональном состоянии для пищевых целей не пригодно, его утилизируют или скармливают пушным зверям.

4. Изменение ядов в организме.

При благоприятных органолептических показателях, результатах бактериологического и биохимического анализа, санитарная оценка мяса зависит от наличия в нем остаточных количеств химического вещества, вызвавшего отравление по степени опасности веществ. Они делятся на 4 группы:

1. Вещества, содержание которых в мясе и продуктах не допускается: желтый фосфор, цианиды, ФОС (метафос, тиофос, хлорофос, ДДВФ, циодрин), ХОС (гептахлор, полихлорпинен), карбаматы (севин, ТМТД, цинеб, байгон, дикрезил), производные фенола (2,4-Д, нитрофен), соединения ртути (учитывая естественное содержание ртути в печени и почках до 0,05 мг/кг), соединения мышьяка (учитывая естественное содержание мышьяка в мясе до 0,05 мг/кг) и другие.

2. Вещества, для которых установлены МДУ в мясе и субпродуктах. Превышение МДУ исключает возможность использования мяса. В мг/кг: амидофос 0,3; байтекс 0,2; гексахлоран 0,05; ДДТ 0,14; тролен 0,3; аммиачная селитра 100,0; свинец 0,5; кадмий 0,05; медь 5,0; цинк 40,0.

3. Вещества, при отравлении которыми мясо можно использовать для пищевых целей: неорганические препараты фтора, натрия и калия хлорид, карбамид, аммиак, кислоты, щелочи и алкалоиды. При этом проводят бактериологическое, а в случае необходимости и физико-химическое исследование с обязательной пробой варки на выявление посторонних запахов, не свойственных мясу данного вида животного.

4. Вещества, для которых установлены сроки убоя животных при отравлениях: хлорофосом 10 дней, севином 7. В случае убоя до истечения установленного срока ветеринарно-санитарную экспертизу мяса проводят с учетом клинического состояния животных и результатов химико-токсикологического исследования.

Во всех случаях падежа или вынужденного убоя животных при отравлениях или подозрении на них, проводится судебно-ветеринарная экспертиза для установления причин и обстоятельств гибели животных.

1.4 Лекция № 4 (2 часа).

Тема: Механизмы цитотоксичности.

1.4.1 Вопросы лекции:

1. Нарушение энергетического обмена
2. Активация свободно-радикальных процессов в клетке
3. Повреждение клеточных мембран
4. Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция
5. Нарушение процессов синтеза белка и клеточного деления

1.4.2 Краткое содержание вопросов:

1. Нарушение процессов биоэнергетики

Жизнь клеток есть постоянный процесс синтеза сложных молекул (нуклеиновых кислот, белков, полисахаридов, липидов и т.д.), то есть структур с достаточно высокой энталпийей и низкой энтропией. Синтетические процессы, идущие с поглощением энергии, невозможны без одновременного протекания реакций, сопровождающихся ее высвобождением. Основным видом таких реакций в организме является гидролитическое расщепление богатых энергией веществ, содержащих пирофосфатные связи (макроэрги), таких как: аденоинтрифосфорная кислота (АТФ), аденоиндинофосфорная кислота (АДФ), гуанозинтрифосфорная кислота (ГТФ), цитозинтрифосфорная кислота (ЦТФ), уридинтрифосфорная кислота (УТФ), ацилфосфаты и др. В конечном итоге энергетические возможности клетки определяются запасами макроэргов, и в первую очередь - АТФ. Процессы, обеспечивающие поддержания определенного уровня АТФ в клетках организма, составляют основу и сущность энергетического обмена.

Основными элементами биологической системы, обеспечивающей образование макроэргов в организме, являются:

- механизмы доставки кислорода к клеткам;
- механизмы биологического окисления субстратов-источников энергии (ферменты цикла трикарбоновых кислот, ферменты дыхательной цепи);
- механизмы сопряжение биологического окисления и фосфорилирования молекул-предшественников макроэргических соединений (например, образования АТФ из АДФ и фосфата).

Механизмы, посредством которых токсиканты могут нарушать энергетический обмен, разнообразны.

Непрямым механизмом повреждающего действия на энергообмен является повреждение токсикантами систем транспорта кислорода в организме и понижение его парциального давления в тканях (оксид углерода, метгемоглобинообразователи).

Мышьяк, ртуть, их органические и неорганические соединения, другие тяжелые металлы, иодацетат и проч., способны взаимодействовать с сульфидрильными группами целого ряда энзимов гликолиза и цикла трикарбоновых кислот и подавлять их активность (сульфидрильные яды). Действие таких веществ на энергообмен малоспецифично и, как правило, сопровождается нарушением и других метаболических процессов. Специфичнее действуют токсиканты - взаимодействующие с активными центрами энзимов, непосредственно регулирующих реакции биологического окисления и фосфорилирования.

Ингибирование энзимов цикла трикарбоновых кислот (ТКК) является пагубным для клетки. Так, некоторые фторированные спирты и фторкарбоновые кислоты (ингибиторы ферментов цикла ТКК), являются чрезвычайно токсичными соединениями, вызывающими смертельное отравление в дозах нескольких миллиграмм на килограмм массы.

Большое токсикологическое значение имеют вещества, действующие на цепь дыхательных ферментов. Окисление субстратов, образующихся в цикле ТКК при угнетении активности таких ферментов, прерывается и исчезает движущая сила процесса синтеза АТФ из АДФ и неорганического фосфата. Токсиканты, блокирующие элементы цепи дыхательных ферментов (цианиды, сульфиды, азиды), могут в течение нескольких минут привести организм к гибели.

Некоторые вещества способны разобщать процессы биологического окисления и фосфорилирования. Такими свойствами обладают, например, 2,4-динитрофенол (ДНФ), динитро-о-крезол (ДНОК), хлорфенолы, арсенаты и др. Механизм действия разобщителей до конца не выяснен. Полагают, что они облегчают переход протонов через мембрану из митохондрий в цитоплазму. Двигателем же процесса образования АТФ из АДФ и неорганического фосфата как раз и является градиент протонов по обе стороны мембраны митохондрий, поддерживаемый реакциями биологического окисления. В результате действия "разобщителей" синтез АТФ в клетках прекращается, а образующаяся в ходе окисления субстратов энергия рассеивается в форме тепла.

Наконец еще одним механизмом нарушения энергообеспечения клетки является угнетение митохондриальной транслоказы, обеспечивающей транспорт синтезированной АТФ из митохондрий в цитоплазму. Таким образом, действует, в частности атрактилозид, вещество выделяемое из растения *Distel Atractylis gummifera*, произрастающего в средиземноморье.

Результатом токсического повреждения энергетического обмена клеток является нарушение их функций и гибель. Наибольшей чувствительностью к ингибиторам энергопродукции обладают клетки нервной системы, почек, миокарда.

2. Активация свободнорадикальных процессов в клетке

Некоторые ксенобиотики, попав во внутренние среды организма, подвергаются метаболическим превращениям, в ходе которых образуются промежуточные продукты (см. раздел "Биотрансформация ксенобиотиков в организме"). Многие промежуточные продукты существуют в форме свободных радикалов, т.е. в форме молекул, на внешней орбитали которых находится неспаренный электрон. Наличие такого электрона делает метаболит способным к активному взаимодействию с различными структурами-мишениями.

К числу веществ, действие которых может быть обусловлено образованием свободных радикалов, относятся иприты, фосген, четыреххлористый углерод, бенз(а)пирен, паракват и многие другие.

Способность веществ метаболизировать с образованием радикалов обычно связывают с величиной их одноэлектронного восстановительного потенциала. Соединения с высокой афинностью к электрону предрасположены к их акцепции и легко восстанавливаются системами метаболизма ксенобиотиков, в то время как вещества с низким сродством к электрону восстанавливаются биосистемами плохо. В присутствии кислорода восстановленные радикалы спонтанно окисляются до исходной формы, а затем вновь подвергаются восстановлению. Складывается своеобразный окислительно-восстановительный цикл превращения ксенобиотика. Вещества, не вступающие в окислительно-восстановительный цикл не являются источниками образования свободных радикалов в клетках. Например, хлороформ (CCl_3) является слабым источником свободных радикалов из-за низкой способности к одноэлектронному восстановлению. Напротив, четыреххлористый углерод (CCl_4) легко метаболизирует в трихлорметильный активный радикал ($*CCl_3$) и инициирует каскад радикал-инициирующих реакций.

Превращения молекулы в системе окислительно-восстановительного цикла сопровождается активацией молекулярного кислорода путем одновалентного восстановления последнего до супероксид-аниона (O_2^-). Супероксид при взаимодействии с водой с большой скоростью дисмутирует с образованием перекиси водорода (H_2O_2) и чрезвычайно активного оксиданта - гидроксильного радикала (OH^*). Эти, так называемые, вторичные радикалы представляют большую опасность для клетки, поскольку, обладая достаточной стабильностью, взаимодействуют с самыми разными биомолекулами, повреждают их и провоцируют формирование цепных реакций дальнейшего образования третичных и т.д. активных радикалов из воды, липидов, аминокислот. Интегральный эффект такого каскада радикал-инициирующих реакций приводит к значительному нарушению физиологии клетки, её повреждению.

Окислительно-восстановительный цикл трансформации ксенобиотиков, сопровождающийся активацией свободнорадикальных процессов в клетке

Содержание в клетке свободных радикалов жестко контролируются широким спектром как ферментативных, так и неферментативных механизмов антирадикальной защиты. Основными элементами ферментативной защиты являются: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза; неферментативной - а-токоферол, β -каротин, аскорбиновая кислота, восстановленный глутатион, мочевая кислота. Отдельные элементы системы защиты действуют комплексно и потенцируют эффект друг друга. Они локализуются либо в гидрофобных, либо гидрофильных компартментах клеток (например, токоферол - липофилен, глутатион, аскорбиновая кислота - гидрофилы). Результатом действия системы антирадикальной защиты клетки является превращение свободных радикалов в нереакционноспособные вещества. Однако если функционирование окислительно-восстановительного цикла превращения ксенобиотика, проникшего в организм в относительно высокой дозе, будет продолжаться в течение достаточно длительного времени, механизмы клеточной защиты могут истощиться, и произойдет повреждение клетки.

Итогом такого действия является изменение функционального состояния и гибель клетки, мутация её генетического кода, что на уровне макроорганизма приводит к явлению массивной клеточной гибели (некроз), разрастанию соединительной ткани в органе (фиброз), развитию новообразований в отдаленные периоды после действия токсиканта, тератогенезу.

3. Повреждение мембранных структур

Помимо непосредственного действия на липидный бислой (см. выше) возможны и иные механизмы повреждения токсикантами биомембран. К числу важнейших относятся:

- активация перекисного окисления липидов;
- активация фосфолипаз.

Активация перекисного окисления липидов. Благодаря высокому содержанию ненасыщенных связей в углеводородной цепи жирных кислот, фосфолипиды клеточных мембран наиболее предрасположены к реакции окисления, инициируемой свободными радикалами, образующимися в клетке (см. выше). Этому способствует то обстоятельство, что молекулярный кислород в 7-8 раз лучше растворяется в липидной фазе, чем в воде и гидрофильных сайтах клетки. Атака активных форм кислорода на ненасыщенные связи жирных кислот приводит к образованию пероксидных радикалов ("перекисное окисление липидов") и разрушению биологических мембран. Процесс перекисного окисления сопровождается также образованием из липидов высоко реакционно-способных и легко диффундирующих карбонильных радикалов, которые могут обуславливать неблагоприятные процессы, развивающиеся в клетках далеко за пределами места своего образования не только клетки, но и органа. Хорошо кровоснабжающиеся и насыщенные кислородом ткани (легкие, сердце, головной мозг) являются более чувствительными к повреждающему действию прооксидантов.

Активация фосфолипаз. Важным механизмом повреждения биологических мембран является гидролиз фосфолипидов, наступающий вследствие активации фосфолипаз (особенно фосфолипазы A₂). Активация энзима происходит в результате прямого или опосредованного (гипоксия, нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция и т.д.) действия многих токсикантов на клетки организма.

В результате действия фосфолипазы A₂ на липиды биологических мембран высвобождается арахидоновая кислота. Последняя является, в свою очередь, субстратом энзима циклооксигеназы. Превращение арахидоновой кислоты под влиянием энзима приводит к образованию эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, простациклинов) - веществ, активирующих воспалительные процессы в тканях. Под влиянием другого энзима 5-липоксигеназы арахидоновая кислота превращается в лейкотриены и эйкозатетраеноевые кислоты - химиоатрактанты нейтрофилов, вещества, регулирующие сосудистую проницаемость.

Еще одним продуктом энзиматического расщепления липидов мембран является фактор агрегации тромбоцитов (ФАТ) - клон биологически активных веществ (более 150 аналогов) близкого строения. ФАТ чрезвычайно токсичные вещества (LD₅₀ для кролика - 0,005 мг/кг; для

собаки - 0,07 мг/кг), вызывающие при внутривенном введении шокоподобное состояние (острый, некупируемый коллапс, бронхоспазм и др.).

Поскольку система внутриклеточных мембран также является мишенью для действия многочисленных токсикантов, среди них можно выделить группу митохондриальных ядов, повреждающих различные звенья процессов биоэнергетики, веществ действующих на шероховатый (нарушение процессов синтеза белка) и гладкий эндоплазматический ретикулум (индукция или угнетение метаболизма ксенобиотиков), лизосомальные мембранны (приводят к аутолизу клеток) и др.

4. Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция

Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция, сопровождающееся существенным повышением его концентрации в цитоплазме клетки, лежит, как полагают, в основе механизма клеточной гибели при различных патологических состояниях, в том числе при острой отравлении. Цитотокическое действие самых разных токсикантов (цианидов, четыреххлористого углерода, свинца, органических соединений олова и ртути, алкилирующих агентов, диоксина и т.д.), как полагают, хотя бы отчасти, связано с повышением уровня кальция внутри клеток.

В норме низкая концентрация кальция в цитоплазме поддерживается энергозависимыми механизмами его активного удаления из клетки и компартментализации в клеточных органеллах.

Нарушение механизмов поддержания гомеостаза внутриклеточного кальция, как это видно из представленной схемы обмена иона, может стать следствием:

- повреждения биологических мембран и усиления их проницаемости для ионов;
- нарушения биоэнергетики клетки, приводящие к истощению запасов макроэргов;
- изменения функционального состояния белковых комплексов (в том числе путем действия на соответствующие рецепторы), образующих каналы для Ca^{2+} .

Все эти механизмы могут приводить к усилению инфлюкса кальция из внеклеточной жидкости и его высвобождению из депо в цитоплазму клетки. Примеры веществ, повреждающих механизмы поддержания гомеостаза кальция внутри клеток, представлены на таблице:

Некоторые вещества, нарушающие внутриклеточный гомеостаз кальция

1. Высвобождение кальция из митохондрий:

- динитрофенол
- динитрокрезол
- кадмий

3. Усиление поступления кальция через плазматическую мембрану:

- четыреххлористый углерод
- 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-p-диоксин

2. Высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума:

- четыреххлористый углерод
- бромбензол
- перекиси
- альдегиды

4. Угнетение эффлюкса кальция из клетки:

- цистамин
- хиноны
- паракват
- ванадий

Цитотокический эффект, опосредованный стойким повышением содержания свободного кальция в цитоплазме, в настоящее время связывают с развивающимся при этом повреждением целостности цитоскелета и неконтролируемой активацией кatabолических энзимов (фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз).

Повреждение цитоскелета. Цитоплазма клетки помимо цитозоля и клеточных органелл, как правило, содержит еще и нитевидные белковые структуры, которые в массе формируют клеточный скелет. Это образование выполняет не только стабилизирующую и структурирующую, но и другие функции, среди которых обеспечение клеточного деления, внутриклеточный транспорт, секреция, обмен рецепторных белков, регуляция клеточной подвижности и формы.

При действии разнообразных веществ на изолированные клетки (культура ткани) выявляется отчетливое изменение формы их поверхности: появляются выпячивания цитоплазмы (пузырьками - blebs). Такое “пузирение” (или вскипание - blebbing) клеточной мембранны - один из ранних признаков разрушения сети цитоскелета, предшествующий разрушению клетки.

Кальций вовлечен в процесс поддержания структуры цитоскелета через ряд Ca_{2+} -связывающих протеинов и Ca_{2+} -зависимых энзимов, обеспечивающих ассоциацию белков цитоскелета с белками плазматической мембранны. Во-первых стойкое увеличение концентрации кальция в цитозоле разрушает комплекс актина микрофиламентов с α -актинином, белком, связывающим микрофиламенты цитоскелета с белками плазматической мембранны. Во-первых Ca_{2+} активирует протеазы (см. ниже), которые могут расщеплять актин-связывающие белки, разрушая тем самым места прикрепления филаментов цитоскелета к клеточной мембранны. Отщепление цитоскелета от мембранны приводит к ослаблению фиксации последней и её “вскипанию”, что и наблюдается при действии различных токсикантов на клетки.

Активация фосфолипаз. Эти энзимы широко представлены в различных клетках. Особое значение имеют фосфолипазы A_2 , основная функция которых состоит в удалении из мембран поврежденных фосфолипидов, путем отщепления жирных кислот, подвергшихся пероксидации. Фосфолипаза A_2 являются Ca_{2+} - и кальмодулин-зависимыми энзимами, и, следовательно, чувствительными к повышению кальция в цитоплазме. При интоксикациях стимуляция фосфолипаз избыточным кальцием приводит к усилению разрушения фосфолипидов мембран и повреждению клеток.

Активация протеаз. К числу протеаз, с оптимумом активности в области нейтральных значений pH, относятся: АТФ-зависимые и Ca^{2+} -зависимые (кальпанины) протеазы. Кальпанины присутствуют практически во всех клетках млекопитающих. Они локализуются вне лизосом, в мембранных структурах в форме неактивного комплекса с ингибиторными протеинами (кальпастатины). Основные функции кальпанинов - репарация цитоскелета и клеточных мембран, разрушение рецепторных протеинов и их обновление, активация некоторых энзимов, участие в процессах митоза. Неуправляемая активация кальпанинов кальцием приводит к повреждению микрофиламентов цитоскелета и гибели клеток.

Активация эндонуклеаз. При завершении клеткой жизненного цикла активируется процесс “программированной” физиологической клеточной гибели - апоптоз. На ранних этапах в апоптотической клетке проявляются морфологические изменения: “вскипание” клеточной и ядерной мембранны, уплотнение органел, конденсация хроматина. Биохимическим коррелятом процесса является активация эндонуклеаз, энзимов, расщепляющих хроматин на фрагменты - олигонуклеосомы. Установлено, что кальций участвует в активации эндонуклеаз, а повышение его содержания в цитоплазме значительно активирует процесс фрагментации ДНК. Активация эндонуклеаз может быть причиной гибели клеток печени, миокарда, почек и т.д. при отравлениях многими химическими веществами.

5. Повреждение процессов синтеза белка и клеточного деления

В основе нарушения процессов синтеза белка, клеточного деления и передачи наследственной информации лежит повреждение токсикантами молекул ДНК, РНК и ферментов, участвующих в их синтезе и репарации.

Возможные точки приложения повреждающего действия токсикантов на процессы синтеза белка и клеточного деления

1. Синтез ДНК. Репликация

- изменение структуры (конформации) ДНК
- нарушение процесса полимеризации ДНК
- нарушение синтеза нуклеотидов
- нарушение процесса репарации ДНК
- нарушение механизмов регуляции синтеза ДНК

2. Синтез РНК. Транскрипция

- разрушение РНК
- нарушение полимеризации РНК
- нарушение процессии РНК
- нарушение синтеза нуклеотидов
- нарушение механизмов регуляции синтеза РНК

3. Синтез белка. Трансляция

- нарушение организации и процессии рибосом и полисом
- нарушение полимеризации аминокислот
- нарушение образования аминоацетил-tРНК
- нарушение формирования конформации белка и его третичной и четвертичной структур
- нарушение механизмов регуляции трансляции

Кроме представленных в таблице существуют и другие способы токсического повреждения процессов. Так, в фазе приготовления к митозу возможно повреждение центриолей и угнетение синтеза митотического аппарата, образующего клеточное веретено. Веретено формируется SH-содержащими протеинами (тубулином), которые благодаря -S-S-связям образуют нитевидные структуры. Естественно, токсиканты, взаимодействующие с SH-группами, способны повреждать митотическое веретено, и тем самым нарушать клеточное деление. Примерами таких токсикантов являются мышьяк, ртуть и их соединения, колхицин, подофилотоксин и др.

Повреждающее действие химических веществ на ДНК называется генотоксическим. Результатом генотоксического действия ксенобиотиков нередко является мутагенез.

Мутации - это наследуемые изменения генетической информации, хранящейся в ДНК клеток. Химические вещества, способные вызывать мутации называются мутагенами.

Все клетки организма находятся в одной из фаз клеточного цикла:

1. Покоя (фаза G0): клетка функционирует или поконится (большинство соматических неделяющихся клеток);

2. Синтеза клеточных компонентов, необходимых для последующего синтеза ДНК (фаза G1): идет накопление необходимого количества пуриновых и пириимидиновых оснований и других химических компонентов ДНК. В делящейся клетке процесс занимает до 40% общего времени цикла клеточного деления;

3. Синтеза ДНК (фаза S): осуществляется "сборка" новой молекулы ДНК из наличествующих в клетке компонентов. Процесс занимает до 39% времени клеточного цикла.

4. Синтеза клеточных компонентов для митоза (фаза G2). В частности синтезируется мономеры и полимер тубулина и т.д. Процесс занимает около 19% времени цикла делящейся клетки.

5. Митоза (фаза M): разделение генетического материала между вновь образующимися дочерними клетками; клеточное деление. Процесс занимает 2% времени.

Некоторые химические вещества способны вызывать мутации лишь тех клеток, которые находятся в определенной фазе цикла, это так называемые цикло-специфичные вещества. Другие действуют на генетический аппарат не зависимо от того, в каком периоде клеточного цикла находится клетка (цикло-неспецифичные). Такая особенность определяется механизмом токсического действия веществ (см. выше). К числу цикло-неспецифичных принадлежат мутагены, способные вызывать химическое повреждение ДНК (алкилирующие агенты и химические модификаторы нуклеотидов). Все остальные мутагены являются цикло-специфичными.

Основными видами мутаций, вызываемых химическими веществами, являются:

1) точечная мутация, связанная с модификацией одного нуклеотида в структуре ДНК, (замещение нуклеотида, выпадение нуклеотида из цепи, включение дополнительного нуклеотида в цепь);

2) хромосомные aberrации, т.е. изменение структуры хромосом (разрывы молекул ДНК, транслокации фрагментов ДНК) или числа хромосом в клетке.

Далеко не всякая модификация молекулы ДНК (мутация) является опасной для организма.

Клетки обладают способностью корректировать и устранять повреждения ДНК. Вследствие этого лишь небольшое число мутаций, инициированных токсикантом, сохраняется в процессе репликации молекулы. Однако если мутация не распознана, извращенная информация транскрибируется в РНК, а затем экспрессируется в форме неполноценного протеина. Последствия этого для клетки могут быть либо несущественны, либо критичны, в зависимости от функций, выполняемых протеином.

Неблагоприятные эффекты мутагенеза определяются также и тем, в клетках какого типа он реализуется: половых или соматических, стволовых и делящихся или созревающих и зрелых. Результатом грубых мутаций половых клеток и делящихся клеток развивающегося плода являются: стерильность особи, врожденная патология у потомства, тератогенез, гибель плода. Мутации стволовых и делящихся соматических клеток сопровождаются структурно-функциональными нарушениями тканей с непрерывной физиологической регенерацией (система крови, иммунная система, эпителиальные ткани) и канцерогенезом. Повреждение токсикантом ДНК зрелой соматической клетки не приводит к пагубным последствиям для организма.

Последствия повреждения ДНК зависят от дозы токсиканта. Высокие дозы вызывают цитостатический эффект (гибель пула делящихся клеток), дистрофические изменения в клетке, более низкие - канцерогенное, тератогенное действие.

Существует представление, согласно которому проникновение в организм даже единственной молекулы генотоксиканта (в отличие от токсикантов с иным механизмом токсического действия) может привести к пагубным последствиям. Дело в том, что химическое повреждение единичной молекулы ДНК в единичной клетке макроорганизма, при стечении обстоятельств, может стать причиной образования целого клона клеток с измененным геномом. Вероятность такого события бесконечно мала, но теоретически возможна. Такой характер действия веществ на биосистемы называется беспороговым.

1.5 Лекция № 5 (2 часа).

Тема: Специальные виды токсического действия. Иммунотоксичность.

1.5.1 Вопросы лекции:

1. Специальные виды токсического действия.
2. Иммунотоксичность.

1.5.2 Краткое содержание вопросов:

1. Специальные формы токсического процесса

Иммунотоксичность следует рассматривать в двух аспектах: как собственно повреждающее действие веществ на иммунную систему и как участие иммунной системы в реализации механизмов токсического действия ксенобиотиков. Первый аспект прослеживается, например, в явлении снижения резистентности организма, подвергшегося действию токсиканта, к инфекции; второй - превалирует в феномене сенситизации кожных покровов, дыхательных путей и т.д. к химическим веществам. Оба аспекта неразрывно связаны между собой.

Иммунная система включает кровеносное русло и лимфатические сосуды, пронизывающие все ткани организма, по которым перемещаются мириады иммунокомпетентных клеток. Функция системы - выявить чужеродные элементы (антигены), проникшие во внутренние среды, изолировать их и уничтожить. Это реализуется в несколько этапов:

- а) накопление чужеродных элементов в лимфоидной ткани;
- б) прохождение иммунокомпетентных клеток через лимфоидные структуры и их трансформация в антиген-специфичные за счет контакта с чужеродными элементами (антигенами);
- в) диссеминация продуктов иммунологической трансформации (антиген-специфичных клеток и гуморальных факторов иммунитета) в крови и тканях;
- г) взаимодействие продуктов трансформации с антигеном;
- д) манифестация процесса, который может быть местным и общим, острым и хроническим, обратимым и необратимым, отчетливо проявляющимся и скрытым.

Иммунная система является высоко специализированной, сложно регулируемой системой, её клеточные элементы находятся в состоянии постоянной пролиферации. В этой связи любое токсическое воздействие обязательно амплифицируется. При этом повреждение иммунной системы может проявляться усилением или супрессией иммунных функций организма, либо вообще не проявляться клинически. Подавление иммунитета приводит к учащению инфекционных заболеваний, ослаблению механизмов противоопухолевой защиты организма. Усиление иммунного ответа приводит к формированию аутоиммунных процессов, аллергизации организма или патологической гиперчувствительности к определенным антигенам.

Огромное количество веществ обладает иммунотоксичностью. Полагают, что практически любая интоксикация в той или иной степени может стать причиной нарушения иммунного статуса организма. Однако к числу иммунотоксикантов, т.е. веществ, нарушающих иммунные реакции организма, действуя в минимальных дозах, можно отнести лишь ограниченное количество соединений.

Для выявления действия веществ на иммунную систему разработаны многочисленные методы исследования, выполняемые *in vivo* и *in vitro*. Иммунные клетки легко изолировать, а их функции изучить *in vitro*. Антитела также легко выделить и их количество оценить. Информация об иммунотоксичности веществ может быть использована для оценки риска, которому подвергаются лица, контактирующие с ними.

1. Краткая характеристика морфологических и функциональных особенностей иммунной системы млекопитающих

1.1. Иммунокомпетентные клетки

Центральное место в иммунных реакциях организма принадлежит лимфоцитам (рисунок 1). Лимфоциты распознают специфические антигены или антигенные детерминанты. Их обозначают также как антиген-чувствительные или иммунокомпетентные клетки. Предшественниками лимфоцитов, как и других клеток крови, являются стволовые клетки костного мозга. В эмбриональном периоде, а у некоторых животных и на протяжении всей жизни, предшественники лимфоцитов покидают костный мозг и заселяют первичные лимфоидные органы (тимус, фетальная печень). В тимусе осуществляется пролиферация и дифференциация иммунокомпетентных клеток. Лимфоциты, возникшие в результате пролиферации клеток в тимусе, называются тимоцитами. Часть тимоцитов отмирает, часть - оккупирует вторичные лимфоидные органы (селезёнку, лимфатические узлы, лимфоэпителиальную ткань, ассоциированную с кишечником - миндалины, пейеровы бляшки, аппендицис). Эти клетки обозначаются как тимус-зависимые лимфоциты или Т-лимфоциты. В ходе превращения стволовых клеток в тимоциты, последние приобретают поверхностные антигены (мембранные антигены), которые отличают их от других клеток. С помощью специальных иммунных сывороток, специфичных в отношении различных поверхностных антигенов, можно отличить тимоциты от других популяций лимфоцитов. При трансформации тимоцитов в Т-лимфоциты происходит уменьшение количества этих поверхностных антигенов в пользу иммуноглобулинов (рецепторы антигенов) и Н2-трансплантационных антигенов (соответствует HLA-системе человека). Т-лимфоциты играют важную роль, как в механизмах клеточного (клетки киллеры), так и гуморального (клетки хелперы, клетки супрессоры, лимфокин-секретирующие клетки) иммунитета. Содержание Т-хелперов и Т-супрессоров в

периферической крови можно определить, используя коммерческие препараты моноклональных антител. Т-хелперы (50 - 60% популяции Т-лимфоцитов) имеют receptor для IgM и интерлейкина-2. На поверхности клеточной мембраны Т-супрессоров (25 -35% популяции Т-лимфоцитов) локализованы receptorы IgG и интерлейкина-3. В норме соотношение хелперов и супрессоров составляет 1,8 - 2,2.

Помимо упомянутой, существует популяция тимуснезависимых лимфоцитов (В-лимфоциты). Хотя вопрос окончательно не решён, полагают, что в организме млекопитающих клетки зарождаются непосредственно в костном мозгу, а затем разносятся по вторичным лимфоидным органам. В сравнении с Т-лимфоцитами, В-лимфоциты несут на поверхности клеточной мембраны значительно большее количество receptorов к антигенам (иммуноглобулины), а также receptorы, регулирующие дифференциацию клетки. Основная функция В-лимфоцитов - синтез специальных белков - антител (иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE).

В отличие от пролиферации лимфоцитов в первичном лимфоидном органе, их пролиферация во вторичных органах зависит от стимуляции процесса антигенами, попадающими в организм.

Помимо лимфоцитов, важнейшим элементом иммунной системы являются фагоцитирующие клетки (макрофаги и микрофаги).

Значительная роль в иммунном ответе принадлежит макрофагам, мононуклеарным клеточным элементам, способным к фагоцитозу. Совокупность макрофагов образует ретикулоэндотелиальную систему, хотя отдельные группы клеток существенно различаются, как по структурным, так и по функциональным особенностям. Макрофаги захватывают антиген и перерабатывают его. Иногда антиген концентрируется на поверхности клеток, что также имеет большое значение для формирования иммунной реакции. Облигатные макрофаги (главным образом моноциты) несут на своей поверхности receptorы для иммуноглобулинов и комплемента. Прикрепление чужеродной субстанции к клеточной поверхности осуществляется как с помощью этих receptorов, так и без их участия. Факультативные фагоциты (фибробласты, эндотелиальные клетки, ретикулярные клетки) лишь в незначительной степени участвуют в захвате антигена, причем без участия в процессе иммуноглобулинов и комплемента. На поверхности этих клеток отсутствуют соответствующие receptorы.

Важная роль в иммунных процессах отводится микрофагам и особенно нейтрофилам. Основными функциями этих клеток являются хемотаксис, стимуляция макрофагов, регуляция лимфопоэза и функционального состояния лимфоцитов, фагоцитоз, уничтожение фагоцитированных антигенов.

1.2. Органы и ткани иммунной системы

Тимус. Тимус представляет собой двудолевое образование, локализующееся у основания сердца. При рождении орган человека весит около 10 - 15 грамм, в подростковом возрасте - 30 - 40 грамм. После достижения половой зрелости происходит инволюция тимуса. Каждая из долей органа разделяется на несколько малых долек, состоящих из коркового и медуллярного слоёв. Орган продуцирует тимический гуморальный фактор (ТГФ) - регулятор лимфопоэза.

Селезёнка. Селезёнка - основной фильтр антигенов, циркулирующих в крови, а также место формирования иммунного ответа на чужеродные элементы. Помимо этих функций селезёнка ещё и орган гемопоэза. Основные анатомические элементы селезёнки, это капсула и трабекулы, образующие слабо демаркированные области в органе. Между трабекулами содержится белая пульпа (селезёночные узлы) и красная пульпа (селезёночные синусы). Эти гистологически различимые области селезенки (красная и белая пульпа) и являются функциональными элементами иммунной системы. Большую часть органа занимает красная пульпа, в которой рассеяны селезёночные узлы. Красная пульпа состоит из ретикулярных клеток, фагоцитов, циркулирующих клеток крови. Белая пульпа - это плотная популяция лимфоцитов. В селезёночных узлах выделяют центральную артерию, вокруг которой локализуется зона тимуснезависимых лимфоцитов, ростковый центр, выявляемый по наличию больших базофильных пиронинофильных клеток, окруженный зоной тимуснезависимых

лимфоцитов. Селезенка не имеет приносящих лимфатических сосудов; антигены попадают в орган по кровеносному руслу.

Лимфатические узлы. В организме человека насчитывается 500 - 600 лимфатических узлов. Они располагаются одиночно и группами по ходу кровеносных сосудов. Лимфатический узел, это орган продукции лимфы и пролиферации лимфоцитов. Орган состоит из коры, паракортикального слоя и мозгового слоя. Лимфа попадает в лимфатический узел по лимфатическим сосудам, неся с собой антигены. Оттекающая лимфа уносит антиген-специфичные трансформированные лимфоциты, антитела и лимфокины. Корковый слой узла представляет собой узкую полоску ткани, состоящую, в основном, из В-лимфоцитов. При антигенной стимуляции лимфоциты пролиферируют с образованием плотной популяции интенсивно делящихся герменативных сенсорных клеток, дифференцирующихся в лимфоциты (плазматические клетки), которые и продуцируют антитела. В паракортикальной зоне в основном локализуются Т-лимфоциты. Здесь они взаимодействуют с макрофагами. Медуллярный слой состоит из перегородок и синусов, предназначенных для фильтрации частиц, приносимых лимфой. Медуллярный слой также содержит лимфоциты, способные продуцировать антитела после их стимуляции антигеном.

Печень. Нормальная печень взрослого человека весит 1400 - 1600 грамм и состоит из левой и правой доли. Строение органа кратко охарактеризовано в разделе "Гепатотоксичность". Синусоиды печени выстланы, помимо эндотелиальных, ещё и ретикулоэндотелиальными клетками, являющимися элементом иммунной системы. Основная их функция - выявление антигенов.

1.3. Особенности функционирования системы

С помощью иммунной системы организм выявляет "чужеродные", не свойственные ему, высокомолекулярные, субклеточные и клеточные элементы (антигены) и формирует реакции, направленные на их связывание, отторжение и элиминацию. Различают гуморальный и клеточный иммунитет. Гуморальный иммунитет предполагает синтез В-лимфоцитами (плазматическими клетками) антител и взаимодействие последних с антигеном. Клеточный иммунитет реализуется путем атаки антигена сенсибилизованными клетками (Т-лимфоцитами, макрофагами, микрофагами).

Характерными особенностями функционирования иммунной системы являются:

1. Специфичность. Известно, что устойчивость в отношении отдельных заболеваний носит специфический характер. В основе явления лежит способность иммунной системы выявлять и особым образом реагировать на чужеродные элементы, имеющие вполне определенную структуру.

2. Память. Если антиген определенного вида уже являлся причиной иммунной реакции, то элементы системы навсегда остаются в модифицированном, в отношении этого антигена, состоянии. В большинстве случаев последующие контакты с антигеном сопровождаются усиленной или "адаптированной" реакцией (позитивная память). В некоторых случаях повторный контакт с антигеном заканчивается ослабленной реакцией (проявление толерантности или негативная память). Специфичность и память являются критериальными свойствами системы, позволяющими решить, является ли реакция организма на чужеродный агент иммунной или нет.

3. Кооперативность. Клеточные реакции иммунитета и образование антител являются следствием тесного взаимодействия различных клеток, а также клеток и цитокинов (биологически активные полипептиды, вырабатывающиеся клетками иммунной системы и регулирующие их физиологическую активность). Только такое взаимодействие обеспечивает максимальную эффективность системы.

4. Подвижность. Иммунокомпетентные клетки, модуляторы их активности и антитела циркулируют в организме. Эффективность системы обеспечивается диссеминацией её элементов в органах и тканях. Местные иммунные реакции также сопряжены с действием подвижных элементов (например, в секрете слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, глаз содержится IgA).

5. Клональность. В организме миллионы оседлых и подвижных иммунокомпетентных клеток, готовых участвовать в иммунном ответе. Однако только небольшая их часть способна распознать специфический антиген и вступить в фазу пролиферации (клонообразования). Это свойство иммунной системы лежит в основе амплификации специфичных клеток и тем самым обеспечивает эффективность иммунного ответа.

6. Регуляция. Эффективный иммунный ответ регулируется от начала до конца. Регуляции подлежат интенсивность иммунного ответа, его продолжительность, соотношение гуморальных (антитела) и клеточных элементов. Индивидуальные различия в выраженности иммунной реакции во многом детерминированы генетически. В эксперименте показано наличие специального гена, определяющего интенсивность иммунной реакции на широкий спектр антигенов (Ir-Gen). Этот ген ассоциирован с генным комплексом тканевой совместимости. Гены тканевой совместимости кодируют мембранные антигенные свойства ядроодержащих клеток (HLA). Каждому индивидуу свойственен неповторимый набор генов (а, следовательно, и антигенов). В опытах на экспериментальных животных показано, что ген иммунореактивности (Ir-Gen) определяет характер взаимодействия клеточных элементов иммунной системы. Нередко наблюдающаяся высокая частота аллергических реакций у членов одной семьи на воздействие химических веществ, косвенно доказывает наличие этого гена и у людей.

Полагают, что гиперergicкие иммунные реакции могут быть следствием нарушения механизмов регуляции.

1.4. Иммунокомпетентность

Иммунокомпетентность это функциональное состояние иммунной системы, при котором обеспечивается эффективная защита организма от инфекционных агентов и опухолевых клеток, а также химических веществ, обладающих антигенными свойствами.

Помимо иммунной системы резистентность к указанным факторам обеспечивается механическими барьерами (кожа, слизистые), выделением секретов, обладающих бактерицидными свойствами, воспалительной реакцией (врождённая резистентность). Уровень врожденной резистентности определяется функциональным статусом организма. Механизмы врожденной резистентности не различают отдельные типы "чужеродного", выраженность этих свойств, как правило, не возрастает при повторном контакте с чужеродным агентом. Врожденная резистентность обеспечивает быструю защиту от широкого спектра разнообразных неблагоприятных факторов. Она подкрепляется механизмами адаптивной резистентности.

В отличие от врожденной резистентности, механизмы приобретенной резистентности никак не проявляются до действия специфического антигена (например, высокомолекулярного вещества). Адаптивный иммунный ответ реализуется через специфические механизмы даже в том случае, если организм сталкивается с бесконечным многообразием антигенов. Адаптивные механизмы защиты обусловлены функциональной активностью антиген-специфичных лимфоцитов и специфичных антител, связанных между собой цепью идиотипических (up-regulatory)/антиидиотипических (down-regulatory) факторов. Адаптивные компоненты защитной системы организма существенно меняют силу ответной реакции при повторном контакте с антигеном. Интеграция врожденных и адаптивных (иммунных) механизмов резистентности необходима для поддержания состояния надежной иммунокомпетентности. В целом это состояние организма определяется способностью:

1. Образовывать функциональные барьеры, обеспечивающие его единство и изоляцию от окружающей среды.

2. Распознавать, изолировать, нейтрализовать и отторгать то, что идентифицируется как "чужеродное".

3. Инициировать и организовывать формирование различных грануломатозных и воспалительных реакций в местах контакта с "чужеродным".

4. Генерировать "адаптивный" или усиленный иммунный ответ на повторно попавший в организм антиген.

5. "Выключать" иммунную реакцию тогда, когда "чужеродный" элемент удален из организма.

До появления синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), состояния, связанные с нарушением иммунного ответа у человека рассматривались как редкие. Основными факторами окружающей среды, подавляющими иммунные реакции, считались лучевой (ионизирующее излучение) и химический.

2. Действие токсикантов на иммунную систему

2.1. Понятие иммунотоксичности

Иммунотоксичность можно определить, как свойство ксенобиотиков вызывать нарушения функций организма, проявляющиеся неадекватными иммунными реакциями. Неадекватными могут быть реакции на антигены, сам токсикант, его метаболиты и на комплексные антигены, образующиеся в организме при интоксикациях.

В основе нарушений могут лежать разнообразные эффекты, от грубого повреждения стволовых клеток костного мозга, до изменения продукции цитокинов и модуляции плотности рецепторов для молекул-регуляторов на мембранах иммунокомпетентных клеток (как в сторону уменьшения, так и увеличения). Нарушения могут быть количественными (уменьшение числа клеток вследствие селективной цитотоксичности ксенобиотика) и качественными (функциональные трансформации клеток или клеточных рецепторов). Поскольку неадекватные иммунные реакции нередко формируются при токсических повреждениях органов, не относящихся к иммунной системе, иммунотоксичность нельзя отождествлять со способностью веществ действовать исключительно на лимфоидную ткань.

Нормальной считается сбалансированная иммунная реакция организма на антигены. Следствиями иммунотоксического действия ксенобиотиков являются:

- угнетение иммунного ответа (иммуносупрессия);
- формирование гиперчувствительности к антигенам (аллергизация);
- инициация аутоиммунных процессов.

2.2. Иммуносупрессия

Иммуносупрессия - это подавление иммунного ответа организма на антигены. Свойствами иммуносупрессоров обладают многочисленные ксенобиотики, нарушающие процессы клеточного деления, клеточной дифференцировки, тормозящие синтез белка. К ним, в частности, относятся: алкилирующие агенты, аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, антагонисты фолиевой кислоты (антибиотики), кортикоиды и др.

К числу алкилирующих агентов относятся, помимо отправляющих веществ (сернистый, азотистый, кислородный иприты), профессиональных вредностей (этиленоксид, этиленимин и др.) и некоторые лекарственные средства, например, циклофосфамид, хлорамбуцил, алкеран, бусульфан и т.д. Вещества этой группы подавляют как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Алкилирующие агенты атакуют протеины и нуклеиновые кислоты клеток (см. раздел "Механизм действия"), находящихся в любой из фаз клеточного цикла (цикло-неспецифические агенты). Результатом повреждения макромолекул (в зависимости от тяжести поражения и клеточной активности) являются: гибель, нарушение деления и созревания иммунокомпетентных клеток и их предшественников, угнетение синтеза антител и медиаторов иммунного процесса. В этой связи иммунотоксическое действие алкилирующих агентов в отношении специфического антигена отмечается при их однократном поступлении в организм в период от первых, до 15 суток после воздействия.

Наиболее известные иммуносупрессоры - аналоги пуриновых оснований, это 5-фторурацил, 6-меркаптопурин и азатиоприн (1-метил,4-нитро,5-имидалозол)тиопурин.

Механизм действия у веществ этой группы практически одинаков. Будучи структурными аналогами естественных метаболитов, лишенными вместе с тем необходимых свойств последних, они блокируют метаболизм биологически активных веществ, замещают их в макромолекулярных комплексах, нарушая функции, выполняемые этими комплексами. В частности в организме нарушается биосинтез адениловой и гуаниловой кислот, ДНК и РНК, а также процессы, протекающие при участии ферментов, коэнзимами которых являются

пуриновые основания. Чувствительными к действию токсикантов являются, прежде всего, клетки, в которых активизированы процессы синтеза ДНК (репликация) и РНК (транскрипция), т.е. находящиеся в фазе деления и активно синтезирующие белок. В этой связи при интоксикациях веществами этой группы в большей степени страдает клеточный иммунитет. Токсиканты повреждают пролиферирующие лимфоциты. Нарушается также и синтез антител, прежде всего IgG. Максимальный иммуносупрессивный эффект отмечается при их введении через 1 - 2 дня после действия антигена.

Антагонисты фолиевой кислоты (например, метотрексат, см. рисунок 3) угнетают образование тетрагидрофолиевой кислоты в организме, которая необходима для синтеза пурина, тимидиловой кислоты, некоторых аминокислот. Блок образования тимидиловой кислоты приводит к нарушению биосинтеза ДНК. В этой связи антагонисты фолиевой кислоты действуют на клетки находящиеся в стадии интенсивной пролиферации, блокируя их размножение.

Механизм действия глюкокортикоидов и близких по строению веществ на иммунную систему до конца не выяснен. Эти вещества угнетают фагоцитоз, цитолизирующую активность лимфоцитов, синтез антител (неспецифическое угнетение синтеза протеинов на рибосомах) и т.д.

Иммуносупрессивное действие большинства токсикантов, выявленное в эксперименте или в условиях клиники, до настоящего времени не объяснено.

Как механизмы врожденной резистентности, так и иммунитет могут быть существенно подавлены и даже полностью уничтожены действием некоторых отравляющих веществ, промышленных и экотоксикантов, лекарственных средств. Помимо структурных повреждений, ксенобиотики могут вызвать функциональные сдвиги со стороны иммунокомпетентных клеток, например, изменять их способность к дифференцировке, нарушать экспрессию или рестрикцию основного антигенного комплекса тканевой совместимости, ослаблять способность плазматических клеток вырабатывать антитела (главным образом IgM, IgG) и т.д. Выявить эти изменения у людей порой бывает очень сложно, а их последствия могут иметь большое значение для состояния здоровья.

Последствия иммуносупрессии для организма варьируют в широких пределах, от угрожающих жизни состояний, до едва выявляемых с помощью специальных методов эффектов.

Так, при обследовании лиц, подвергшихся воздействию полигалогенированных бифенилов, обнаруживаются признаки стойкой, выраженной иммуносупрессии. При этом в группе со сниженным иммунитетом чаще встречались новообразования (10,7%, против 0,5% у лиц с нормальным иммунным статусом). Дальнейшее наблюдение за этими людьми позволило выявить и другие следствия иммуносупрессии, в частности склонность к инфекционным заболеваниям.

2.2.1. Иммуносупрессия и инфекция

У лиц с нарушенным иммунным статусом нередко развивается оппортунистическая инфекция. Установлено, что такие экополлютанты, как озон, оксиды азота, диоксид серы существенно повышают чувствительность организма к инфекции. Присоединение вторичной инфекции постоянно отмечалось у лиц, пораженных в ходе военных конфликтов сернистым ипритом. Поскольку клиаренс экстрацеллюлярных патогенных микроорганизмов определяется взаимодействием лейкоцитов, антител и комплемента, а интрацеллюлярных в основном клеточными механизмами иммунитета, имеется возможность указать, какой тип инфекционных осложнений наиболее вероятен, если известен механизм повреждающего действия токсиканта. Повышение чувствительности к инфекции у отравленных может быть следствием повреждения и механизмов врожденной резистентности (см. выше).

2.2.2. Иммуносупрессия и канцерогенез

В настоящее время получены данные, подтверждающие связь между повреждением иммунной системой (иммуносупрессия, иммунодефицит) и вероятностью развития некоторых видов неоплазмы (см. раздел "Химический канцерогенез"). Ограничение опухолевого роста в

организме обеспечивается механизмами врожденной и приобретённой резистентности. Ведущая роль в этом, как полагают, принадлежит клеткам - Т-киллерам. Двойную роль играют макрофаги: неспецифическую, как фагоциты, и специфическую, участвуя в активации лимфоцитов. Такие представления основываются на двух посылках: а). Клетки опухоли и нормальные клетки организма имеют различный антигенный портрет; б). Иммунная система реагирует с модифицированными клетками опухолей, как с клетками чужеродных тканей. Получены данные, согласно которым лимфоциты участвуют в регуляции процесса дифференциации целого ряда клеточных популяций. Это осуществляется путем постоянной оценки вновь образовавшихся в организме клеток и определения степени модификации их антигенных свойств. Селективно продвигая оборот не модифицированных клеток, лимфоциты препятствуют накоплению клеток даже с незначительными фенотипическими отклонениями. Опухолевый рост в таком случае может быть следствием "усколзания" модифицированных клеток из-под контроля лимфоцитов. Как в опытах на животных, так и в условиях клиники получены данные, свидетельствующие в пользу таких представлений. Так, отмечается высокий процент развития новообразований (лимфом, лейкемий, раков кожи и губ и др.) у больных с иммунодефицитом; выявляется тесная связь между действием факторов, подавляющих иммунитет, таких как тимэктомия, облучение, интоксикации, и увеличением скорости опухолевого роста и метастазирования у экспериментальных животных. Установлено, что канцерогены подавляют иммунитет. Так, при интоксикации бенз(а)пиреном отмечается существенное снижение показателей клеточного иммунитета. При этом лишенный канцерогенности аналог токсиканта - бенз(е)пирен, иммунитет не угнетает.

2.3. Гиперчувствительность (аллергия)

2.3.1. Характеристика состояния гиперчувствительности

Нарушения, сопровождающиеся гиперчувствительностью к антигенам, являются наиболее частой формой проявлений иммунотоксичности у человека. Гиперчувствительность можно определить как избыточную по интенсивности реакцию организма на антиген или существенное понижение порога чувствительности к данному антигену. В настоящее время в мире состоянием гиперчувствительности страдают несколько десятков миллионов людей, причем около 10% нуждаются в медицинской помощи. Часто причиной патологии являются лекарственные вещества. Так, около 5% общего числа госпитализаций связано с приёмом лекарств. Для обозначения реакции гиперчувствительности предложено несколько терминов.

1. Термин "аллергия" введен Риркет в 1906 году. Этим термином обозначалась изменённая реакция организма на повторное действие фактора. В настоящее время термин "аллергия" иногда рассматривают как синоним термина "гиперчувствительность".

2. Термин "анафилаксия" предложен Портер и Ришет в 1902 году для обозначения побочной реакции, возникавшей на лошадиную сыворотку, вводившуюся с лечебной целью инфекционным больным. В настоящее время под анафилаксией подразумевают острую реакцию организма на чужеродный агент, включающую как иммунный, так и воспалительный компоненты.

3. Термин "атопия" предложен Соса в 1920 году для описания многочисленных необычных реакций, развивающихся у людей на целый ряд агентов. Эти "странные" реакции сейчас рассматриваются как аллергические. В контексте современной иммунологии атопия обозначает конституциональную или наследственную склонность к развитию состояний хронической гиперчувствительности, такие как сенная лихорадка, астма и т.д., на факторы, у "нормальных" людей не вызывающих неблагоприятные явления.

Симптомы аллергических реакций на токсикант полностью отличаются от проявлений интоксикации этим же веществом. Более того, одно и то же вещество у разных лиц может вызывать различные проявления аллергоза, и напротив, вещества с совершенно разным химическим строением могут вызывать сходную картину аллергической реакции. Еще одной важной особенностью аллергий на токсикант является отсутствие зависимости между выраженностю реакции и величиной воздействовавшей дозы (отсутствие зависимости "доза-эффект"). Аллергические реакции являются наиболее индивидуальными формами проявления

иммунотоксичности. Ксенобиотики, вызывающие аллергические реакции у одних, совершенно безвредны для других. В этой связи возникает проблема генетической предрасположенности к аллергии.

Формирование аллергического статуса связано с наличием скрытого периода после первичного контакта с аллергеном. Вслед за этим уже ничтожная доза вещества может вызвать появление симптоматики. Этому состоянию всегда предшествует этап, в ходе которого происходит проникновение антигена в организм (контакт с покровными тканями), его распознавания иммунокомпетентными клетками, сенсибилизация лимфоцитов и активация процесса их пролиферации, выработка антител, диссеминация их в организме, фиксация на клетках, не вырабатывающих антитела (тучные клетки, базофилы и др.).

В 1950 году Gell и Coombs предложили классификацию аллергических реакций, в соответствии с иммунными механизмами, лежащими в их основе. В настоящее время представления авторов лишь несколько модифицированы. 1 - 3 типы аллергических реакций связаны с механизмами гуморального иммунитета (называются реакциями немедленного типа), 4 - клеточного иммунитета (называются реакциями отсроченного типа).

2.3.3. Иммуногены и аллергены

Молекулы, вызывающие иммунный ответ организма, называются иммуногенами. Идентификация иммуногена может быть осуществлена с помощью моноклональных антител. Как правило, аллергия развивается при действии именно иммуногенов, то есть высокомолекулярных соединений, естественных полных антигенов. Однако становится все более очевидным, что многие низкомолекулярные вещества (производственные токсианты, лекарства, косметика, экополлютанты и т.д.) также могут вызвать состояние гиперреактивности, т.е. выступить в качестве аллергенов.

Еще со времен Ландштейнера известно, что при определенных условиях возможно формирование иммунной реакции на введение низкомолекулярного вещества, однако при условии, что оно вступит во взаимодействие с высокомолекулярным носителем с образованием так называемого комплексного антигена. Таким образом, важными моментами, определяющими вероятность развития аллергии, являются химические свойства, сенсибилизирующая доза вещества и продолжительность контакта. Для того чтобы вызвать иммунный ответ низкомолекулярное вещество должно обладать свойствами гаптенов, т.е., с одной стороны, иметь возможность взаимодействовать с эндогенными структурами организма, обладающими антигенными свойствами, а с другой, так модифицировать их, чтобы сенсибилизованные этим комплексным антигеном лимфоциты вырабатывали антитела, способные распознавать именно токсиант. Не редко аллергенами являются не сами вещества, а продукты их метаболизма. По-видимому, существует прямая связь между химической реакционной способностью и сенсибилизирующей активностью вещества. Токсианты, образующие обратимые связи с белками крови не являются аллергенами.

В настоящее время установлено, что в иммунном ответе на комплексный антиген принимают участие как Т-, так и В-лимфоциты. При этом В-клетки распознают гаптен, а Т-клетки - макромолекулярный носитель. Этот принцип реализуется и при формировании реакции на естественные антигены. Антигены, активирующие иммунную реакцию только через взаимодействие с Т-клетками, называются Т-зависимыми антигенами. Антигены, активирующие иммунологический процесс путем взаимодействия только с В-клетками, называются В-зависимыми антигенами. Количество веществ, действующих исключительно через Т- и В-лимфоциты, крайне мало.

Как указывалось выше, в качестве носителя гаптена могут выступать различные макромолекулы: белки, полипептиды, полисахариды. Особой реакционной активностью при образовании связей с носителем обладают соединения, имеющие в структуре амно-, нитро-, азо-, карбаминовые и некоторые другие группы. Как уже указывалось, во взаимодействие с носителем может вступать не исходный ксенобиотик, а продукт его метаболизма. Таков механизм формирования комплексного антигена, в частности, при действии на организм производных р-аминобензола. Предположительно в ходе метаболических превращений

происходит гидроксилирование или окисление NH₂-группы вещества. Образующиеся активные радикалы легко вступают во взаимодействие с сульфогидрильными и другими функциональными группами молекул-носителей с образованием ковалентных связей.

2.4. Аутоиммунные процессы

Распознавание "чужеродного" и формирование биологической реакции на него - основная функция иммунной системы. Для того, чтобы реагировать на чужое, иммунная система должна распознавать и "своё". Поломки в механизмах, позволяющих иммунокомпетентным структурам отличать своё от чужого лежат в основе аутоиммунных процессов. Количество болезней и синдромов, в основе которых лежат аутоиммунные процессы неуклонно возрастает. Ранее в качестве пускового механизма рассматривали действие, прежде всего, инфекционного фактора. В настоящее время не меньшее значение придаётся химическим агентам.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что аутоиммунные заболевания являются следствием количественных нарушений отдельных сторон и в норме протекающих процессов: увеличения количества пролиферирующих стволовых клеток, продуцируемых антител, образующихся комплексов антиген-антитело (иммунные комплексы). Полагают, что заболевания являются следствием сочетанного действия ряда причин, включая генетически обусловленную индивидуальную предрасположенность, сопутствующие воздействия среды, благоприобретённые дефекты механизмов регуляции иммунной системы. Так, у животных, с вызванным в эксперименте аутоиммунным процессом выявляется дефект клеток-супрессоров.

Аутоиммунные заболевания подразделяются на орган-специфичные и орган-неспецифичные. Оба процесса запускаются нормальными антигенами собственного организма, либо антигенами, модифицированными действием экзогенных факторов. Поскольку химические вещества могут с одной стороны, вступая во взаимодействие с макромолекулами организма изменять их антигенные свойства (см. выше), а с другой - существенно изменять процессы активации лимфоцитов, синтеза антител, продукцию цитокинов, не удивительно, что результатом взаимодействия организма и ксенобиотика могут стать аутоиммунные заболевания. Ртуть, диэлдрин, метилхолантрен - известные стимуляторы аутоиммунных реакций.

Можно выделить три механизма, пока гипотетичных, инициации химическими веществами аутоиммунных заболеваний:

1. Прямое действие токсиканта на иммунную систему. Ксенобиотики могут оказывать действие на лимфоциты и макрофаги. В итоге, возможно, показанное в эксперименте, угнетение активности Т-супрессоров, усиление активности Т-хелперов, активация поликлональных В-лимфоцитов. Так, метилдофа, взаимодействуя с Т-супрессорами, провоцирует развитие аутоиммунной анемии у человека. Некоторые металлы, например, ртуть, вызывают стимуляцию поликлональных В-лимфоцитов.

2. Высвобождение аутоантигенов. Многие ксенобиотики могут нарушать целостность биологических структур и способствовать выходу в кровь тканевых антигенов, с которыми в норме иммунокомпетентные клетки не сталкиваются. Возможно простое увеличение количества антигенов, в норме циркулирующих в крови. Хроническое воздействие некоторых металлов (ртути, золота, марганца, кобальта и т.д.) вызывая хронический воспалительный процесс в тканях, провоцируют развитие аутоиммунных реакций.

3. Модификация собственных антигенов. Ксенобиотики, взаимодействуя с макромолекулами тканей, могут изменять их конформацию, формировать в них новые детерминанты, вызывать экспрессию "спрятанных" детерминантных групп. В итоге эти структуры перестают восприниматься иммунной системой как "свои". Примером такого взаимодействия является действие дигидролазина на нуклеопротеины.

3. Краткая характеристика токсикантов

3.1. Бериллий.

Хотя бериллий был открыт еще в 18 веке, его токсическое действие обнаружилось лишь в XX.

В 1945-50 годах в США регистрировались эпидемические вспышки острых и хронических интоксикаций бериллием на предприятиях по его производству, выплавке сплавов, изготовлению неоновых ламп, а также среди населения, проживающего близ этих производств. Первоначально патологию, вызванную металлом, принимали за саркоидоз, легочное и мультисистемное заболевание неизвестной этиологии. В настоящее время заболевания острым бериллиозом на предприятиях полностью ликвидированы. Однако экологи полагают, что в связи с увеличением объемов используемого в производстве бериллия возможен рост числа лиц, подвергающихся хроническому воздействию. Коварство бериллия, его способность вызывать реакцию сенситизации заставляют исследователей и практических врачей рекомендовать строгий контроль за состоянием здоровья всех людей, работающих с бериллием.

Заболевание, возникающее в результате длительно воздействия бериллием, называется хроническим бериллиозом и представляет собой грануломатозный процесс, проявляющийся преимущественно в легких, реже в других органах. В отличие от острого поражения, интенсивность хронического воздействия, по-видимому, не является важным фактором, определяющим тяжесть поражения. Дело в том, что в основе патологии лежит реакция гиперчувствительности к бериллию, выступающему в качестве антигена или гаптена. Недавние исследования показали, что сенситизация может развиться даже при кратковременном действии металла в очень малых концентрациях. Скрытый период между моментом первого воздействия бериллием и развитием клиники заболевания продолжается от нескольких месяцев до 30 лет. Средняя продолжительность латентного периода 6-10 лет.

Нарушения функций легких при хроническом бериллиозе могут протекать в нескольких формах:

преимущественно обструктивный тип (примерно у трети отравленных);

рестриктивный тип (у одной четверти пострадавших);

снижение диффузационной способность легких (в тесте сCO) при неизмененных легочных объемах и проходимости бронхов (у одной трети пострадавших).

Наиболее ранний симптом - одышка при физической нагрузке. Часто присоединяются боли за грудиной, кашель, артриты, повышенная утомляемость, потеря веса. При исследовании выявляются двухсторонние хрипы, цианоз, пальцы в форме барабанных палочек, лимфоаденопатия, поражения кожи. В запущенных случаях - правосердечная недостаточность, *cor pulmonale*. У небольшой части отравленных отмечаются нарушения, выявляющиеся лишь при физических нагрузках в форме увеличения альвеолярно-артериального градиента рO₂; процесс без нарушения функций на фоне грануломы в легких и бериллий-специфических иммунологических реакций лимфоцитов легочного лаважа.

Примером хорошо отработанного теста на иммунотоксичность ксенобиотика, является метод введения мышам, подвергшимся действию токсиканта, культуры трипаносомы (*trypanosoma musculi*). Эти трипаносомы являются непаразитическими, экстрацеллюлярными микроорганизмами. Поражение мышей этими организмами на ранних этапах заражения контролируется врожденными механизмами резистентности, в частности фагоцитозом. В поздние стадии (10 дней инфекционного процесса) паразитемия контролируется механизмами антителообразования. Конечный этап (18 - 20 день) инфекционного процесса проходит под контролем как клеточного, так и гуморального иммунитета. Таким образом, в одном эксперименте можно определить влияние ксенобиотика на несколько элементов иммунной реакции (фагоцитоз, выработку антител, клеточный иммунитет). Вызванные токсикантом повреждения фагоцитоза, либо антителообразования, либо механизмов клеточного иммунитета, проявляются паразитемией в соответствующем периоде развития инфекции. Эта модель достаточно чувствительна и эффективна при оценке иммуносупрессорных свойств ксенобиотиков.

Оценка потенциальной способности веществ сенсибилизировать организм проводится в опытах на лабораторных животных, как правило, на морских свинках. В настоящее время используются три группы тестов: Draize; Buehler; Magnusson-Kligman. Тесты различаются

способами введения токсикантов: внутрикожное, накожное и подкожное, соответственно; используемыми в исследовании адьювантами, промежутками времени между сенситизацией и провокацией реакции. В настоящее время как наиболее специфичный и точный рассматривается тест Magnusson-Kligman. С методикой проведения исследований можно познакомиться в специальной литературе.

5. Выявления иммунотоксических эффектов

Не смотря на многочисленные данные об иммунотоксических свойствах веществ, получаемых на экспериментальных животных, в силу сложности экстраполяции, сведения о влиянии веществ на человека порой противоречивы. Кроме того далеко не у всех лиц, с признаками иммунотоксического поражения органов (гломерулонефрит, пневмониты, астма, аллергические дерматиты, гепатиты и т.д.) удается легко выявить химическую природу этиологического фактора, определить источник воздействия. Достаточно сложно отличить дисфункцию системы, как следствие какого либо заболевания или недостаточности питания, от химически обусловленной патологии. Поэтому для выявления иммунотоксичности вслед за этапом оценки иммунного статуса обследуемых лиц, должен следовать этап поиска доказательства причинно-следственных связей между выявленными нарушениями и действием токсиканта.

Исследования должны начинаться с тщательного обследования и сбора анамнеза. Необходимо особое внимание уделять выявлению классических проявлений и симптомов иммунных нарушений. Сложные лабораторные тесты могут обеспечить детальную информацию о состоянии гуморального и клеточного компонентов иммунитета, комплемента, фагоцитарных функциях, однако проведение этих тестов в подавляющем большинстве случаев совершенно излишне. Для оценки состояния иммунной системы часто вполне достаточно использовать простые скрининговые методы. Необходимо иметь в виду, что вследствие высокой лабильности иммунной системы, получаемые в ходе обследования результаты, характеризуют её состояние только в данный момент времени.

1.6 Лекция № 6 (2 часа).

Тема: Техника безопасности и охрана труда при работе в химико-токсикологической лаборатории. Правила отбора, упаковки и пересылки проб патматериала и кормов в лабораторию.

1.6.1 Вопросы лекции:

1. Техника безопасности и охрана труда при работе в химико-токсикологической лаборатории.

2. Правила отбора, упаковки и пересылки проб патматериала и кормов в лабораторию.

1.6.2 Краткое содержание вопросов:

Цель, задачи и особенности химико-токсикологического анализа. Химико-токсикологический анализ в ветеринарии имеет целью своевременно обнаруживать с помощью современных методов исследований ядовитые вещества в объектах окружающей среды, которые оказывают или могут оказать отрицательное влияние на организм животных, рыб и пчел, а также загрязнять продукты питания животного происхождения.

Результаты анализа используют для постановки диагноза при заболеваниях и гибели животных, для решения вопроса о пригодности кормов и продуктов питания с остаточными количествами ядовитых веществ и самое главное — для разработки научно обоснованных рекомендаций по профилактике отравлений животных и человека.

Ветеринарный химико-токсикологический анализ имеет ряд существенных особенностей, которые отличают его от аналитических методов исследований других профилей:

1) большое разнообразие объектов исследований, имеющих широкий диапазон физических и химических характеристик (корма и кормовые добавки различной консистенции, жидкости и ткани животного организма, многокомпонентные минеральные удобрения и пестициды, вода, насекомые, микроорганизмы и др.);

2) нередко отсутствие ориентировочных данных о характере и происхождении ядовитого вещества, вызвавшего отравление, что значительно осложняет и затягивает оперативное решение вопроса;

3) способность многих ядов подвергаться в организме животных и растений биотрансформации с образованием более токсичных или приближающихся к естественным веществам метаболитов;

4) необходимость изолировать (извлекать) ничтожные количества ядовитых веществ из сравнительно больших объемов тканей животных, где они находятся в сложных и прочных комплексах с белками и другими органическими веществами;

5) необходимость производить сложное разделение и очистку анализируемых проб от многочисленных естественных примесей, затрудняющих определение конкретного ядовитого вещества или его метаболитов;

6) необходимость по результатам исследований и анализа других данных (анамнеза, клинических симптомов заболевания и патологоанатомических признаков) сделать единственно правильное заключение даже при наличии отрицательного результата. Это самый трудный и ответственный момент в работе химика-токсиколога.

Правила взятия, упаковки и пересылки проб патматериала, кормов и воды в лабораторию. Отбор проб для химико-токсикологических исследований, упаковка и пересылка материала проводятся в строгом соответствии с правилами, предусмотренными Ветеринарным за-конодательством РФ. Они рекомендуют при подозрении на отравление обязательно направлять трупный материал для химического, а в случае необходимости гистологического и бактериологического исследований.

Особенности патологоанатомического вскрытия заключаются в тщательном наружном осмотре трупа, естественных отверстий, слизистых оболочек, ротовой, грудной и брюшной полостей, содержимого разных отделов пищеварительного тракта с определением его объема или массы, степени густоты, общего вида, цвета, запаха, реакции (кислой или щелочной). Одновременно отмечают макроскопические изменения глотки и пищевода, внутренних органов, слизистых и серозных оболочек, лимфоузлов, мочевого пузыря, головного мозга.

Пробы патматериала отбирают в химически чистую сухую стеклянную посуду с притертymi стеклянными, не бывшими в употреблении корковыми или пластмассовыми пробками.

Для химического исследования в отдельных банках направляют (по 0,5 кг): часть желудка со средней пробой содержимого, часть тонкого и толстого кишечника с содержимым (перевязанных с обеих сторон), часть печени с желчным пузырем, одну почку, мочу, скелетную мускулатуру. В некоторых случаях дополнительно посылают часть кожи с подкожной клетчаткой и мышцами, наиболее полнокровную часть легкого, трахею, часть сердца, селезенки, головного мозга и кровь.

От мелких животных и птиц посылают целые органы или трупы.

Иногда с целью судебной экспертизы проводят эксгумацию (открытие из земли) трупа. В этом случае для исследования направляют сохранившиеся внутренние органы (до 1 кг), скелетную мускулатуру (до 1 кг), землю под трупом и над трупом (0,5 кг).

Кроме проб патматериала, посылают все корма, которые скормливали животному перед смертью, и остатки корма из кормушки (по 1 кг).

Для определения ядовитых растений отбирают среднюю пробу травостоя пастбища или луга, для чего в 3-5 местах на гектар вырезают под корень всю растительность в рамке площадью 1 м². Растения в свежем или высушенном виде направляют в коробках или плетеных корзинах.

Иногда есть необходимость направить пробы минеральных удобрений, ядохимикатов и других веществ, которые могли бы быть источником отравлений.

При жизни животных отбирают пробы рвотных масс, мочу, кал, содержимое желудка, полученное с помощью зонда, корма и все подозреваемые вещества.

В случае массовой гибели рыб в водоемах отбирают среднюю пробу воды (до 2 л с разной глубины и разных мест), трупы рыб (не менее 5 каждого вида), высушенный донный ил (0,5 кг), иногда фитопланктон.

При отравлении пчел отбирают 400-500 г подмора, рамку с пергой и сотовый мед (100 г).

Материал, взятый для химического исследования, не следует обмывать и консервировать. Если отправка его задерживается или на пересылку требуется более 3-5 дней, разрешается только залить его спиртом-ректификатом в соотношении 1:2. При этом пробу спирта (50 мл) посыпают вместе с патматериалом в отдельной посуде.

Поверх пробки банку обвертывают чистой бумагой, обвязывают тонким шпагатом, концы которого припечатывают сургучной печатью. На каждую банку наклеивают этикетку, где чернилами записывают характер материала, его массу, вид и кличку животного, дату падежа и вскрытия трупа животного, какое отравление подозревается.

Материал отправляется в лабораторию немедленно с нарочным. Одновременно оформляют и посыпают в запечатанном конверте почтой или с нарочным сопроводительное письмо по утвержденной форме, копию истории болезни и копию акта вскрытия. В сопроводительном письме указывают вид, кличку, пол и возраст животного, сколько банок с материалом направляют и что в каждой банке, а также предположительный диагноз и вид предполагаемого яда. В копии истории болезни животного особое внимание уделяют анамнестическим данным, характеру клинических признаков отравления и примененному лечению. В копии акта вскрытия подробно описывают характерные патологоанатомические изменения без подмены патологоанатомическим диагнозом.

Общая схема и порядок химико-токсикологического исследования. Перед началом исследований химик-токсиколог обязан детально ознакомиться с сопроводительными документами и убедиться в достоверности присланного материала путем осмотра целостности упаковки, надписей и печатей. Иногда есть необходимость выяснить, исключены ли инфекционные заболевания.

После осторожного вскрытия упаковок проводят внешний осмотр проб, результаты которого подробно заносят в рабочий журнал.

Обычно присланный материал ориентировочно разделяют на три части (особенно при массовых отравлениях): одну часть опечатывают для хранения не менее 6 мес; две части используют для качественного и количественного определения ядовитых веществ. С целью предотвращения химического превращения их материал необходимо исследовать в день поступления, особенно в случаях прижизненного подтверждения диагноза.

Анализ начинают с составления плана исследований, который определяется результатами изучения сопроводительных документов и внешнего осмотра проб. От правильности составленного плана во многом зависит оперативность и точность исследований. При этом необходимо учитывать, что объекты анализа в большинстве случаев неповторимы.

Ориентирами в выборе направления исследований могут быть специфический запах (чеснока при отравлении фосфидом цинка, аммиака — карбамидом, миндаля — цианидами, мышиной мочи — болиголовом пятнистым), окраска (сине-зеленая содержимого кишечника при отравлении солями меди; серовато-черная — соединениями свинца, желтая — пикриновой или азотной кислотами, соединениями хрома), кислая (при отравлении кислотами, солями сильных кислот и тяжелых металлов) или; щелочная (при отравлении едкими щелочами, солями аммония и карбамидом, карбонатами и силикатами) реакция материала, наличие посторонних включений (кристаллы солей и пестицидов, кусочки свинца, семена и другие части ядовитых растений), которые осторожно отбирают и тщательно изучают при помощи лупы, иногда микроскопа и химических реакций.

Каждый присланный объект исследуют отдельно при помощи чувствительных и специфических методов и реакций, которые предварительно со всеми тонкостями освоены токсикологом. Иногда целесообразно провести параллельно контрольное исследование с чистым веществом, наличие которого предполагается в объекте. Но во всех случаях ставят «холостой» опыт с теми же реактивами и последовательностью реакций, но без определяемого

вещества. В случае появления каких-либо отклонений необходимо реактивы подвергнуть дополнительной очистке.

В зависимости от степени чистоты различают химические реактивы следующих квалификаций: чистый — ч. (с этикеткой или полосой на этикетке красного цвета), чистый для анализа — ч. д. а. (синего цвета), химически чистый — х. ч. (зеленого цвета), особой чистоты — ос.ч. (желтого цвета) и прочие реактивы (светло-коричневого цвета). На посуде с ядовитыми реактивами наклеена дополнительная желтая этикетка с надписью «Яд», с огнеопасными — красная с надписью «Огнеопасно»; взрывоопасными — голубая с надписью «Взрывоопасно», несовместимыми с водой — зеленая с надписью «Беречь от воды».

В случае отсутствия каких-либо сведений о предполагаемой причине отравления животных химик-токсиколог должен проводить анализ по предполагаемой примерной схеме: выявление металлических ядов и мышьяка, изолируемых минерализацией; алкалоидов и сапонинов в кормах; цианидов, изолируемых отгонкой с водяным паром; нитратов, нитритов, карбамида и натрия хлорида; соединений фтора; ТМТД и ртутьорганических проправителей зерна; ФОС и ХОС.

Иногда при отсутствии специфических методов обнаружения яда проводят биопробу на животных, рыбах или насекомых.

Все химические исследования по каждой экспертизе выполняет от начала до конца один химик-токсиколог. В случае качественного обнаружения яда проводят затем количественное определение, желательно несколькими методами. Все выполняемые операции и реакции в хронологической последовательности тщательно заносят в рабочий журнал, а при количественном определении и расчеты.

Каждое полное исследование заканчивают составлением экспертизы или акта химико-токсикологического исследования по утвержденным формам, которые являются юридическим документом. В заключение указывают, обнаружены или не обнаружены ядовитые вещества (перечислить) и в каких концентрациях. На основании результатов исследований приводятся рекомендации по профилактике отравления животных.

Диагноз же отравления ставят не специалисты лаборатории, а практический врач или же его ставят комиссионно с учетом всех имеющихся данных (анамнеза, симптомов отравления, результатов вскрытия и химико-токсикологических (бактериологических и гистологических) исследований, иногда биопробы на живых объектах).

1.7 Лекция № 7 -8 (4 часа).

Тема: Токсикология минеральных ядов.

1.7.1 Вопросы лекции:

1. Химические токсикозы.
2. Минеральные яды.
3. Токсикология ртути, свинца, фтора, меди.

1.7.2 Краткое содержание вопросов:

1. Химические токсикозы отравления, возникающие в результате поступления в организм пром. ядов и химич. веществ, применяемых в с.-х. производстве. Наиболее частой причиной Х. т. среди с.-х. животных являются пестициды (ядохимикаты), к-рые поступают в организм с загрязнёнными кормами при несоблюдении сроков регламентации их применения, в случаях завышения дозировок и кратности обработки растений, сокращения сроков ожидания (время, в течение к-рого нельзя использовать с.-х. угодья, обработанные пестицидами), при нарушении правил обработки пестицидами животных и др.

2. Минеральные яды Х.т. могут быть вызваны также др. химич. соединениями (бария препараты, мышьяка соединения, свинца соединения, фтора соединения, к-ты, щёлочи и др.), ранее широко используемыми в сел.х-ве. Х. т. встречаются в тех х-вах, где вет. врачи и зоинженеры несвоевременно информированы о применении пестицидов в растениеводстве, а поэтому не проводят профилактич. мероприятий. Токсич. действие различных ядохимикатов

неодинаково. Имеются различия и в клинич. проявлении Х. т., поэтому при организации первой помощи и профилактики необходимы знания вет. токсикологии.

3. Токсикология ртути, свинца, фтора, меди.

Отравление животных соединениями ртути

Элементарная (металлическая) ртуть и ее соединения - весьма токсичные вещества для животных и человека. Ртуть - ультрамикроэлемент, присутствует в воздухе, почве и воде, откуда постоянно с кормами и продуктами питания растительного и животного происхождения, особенно с рыбой и рыбопродуктами, поступает в организм человека и животных.

Получают из ртутных руд; производство в год составляет около 10 тыс. тонн. Используется в народном хозяйстве: в электрооборудовании, при производстве красок, систем измерений, ранее сельском хозяйстве и медицине. Ртуть относится к глобальным загрязнителям окружающей среды, очень стойкий элемент, миграирует по биологическим цепям. Основной источник поступления в окружающую среду - естественное испарение с земной коры и в результате деятельности человека (при сжигании каменного и бурого угля в атмосферу выбрасывается около 3000 тонн ртути в год).

Различают органические и неорганические соединения ртути.

Неорганические: ртути дихлорид (сулфема), ртути монохлорид (каломель), ртути дийодид и амидохлорид, ртути окись желтая.

Органические соединения ртути (этилмеркурхлорид, фенилимеркурхлорид) более токсичны. Они применялись в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов и бактерицидов (протравители семян). В настоящее время ртутные протравители семян, лекарственные препараты содержащие ртуть, запрещены к применению, хотя вероятность отравления животных существует.

Причины отравлений.

1. Попадание соединений ртути в организм животных с кормом, водой или вдыхаемым воздухом.

2. Отравление пушных зверей возможно при длительном скармливании мяса морских животных и рыбы с высоким содержанием ртути.

Токсикокинетика. В организм соединения ртути попадают различными путями, оказывая местное и общее действие. В зависимости от концентрации соединения и продолжительности контакта с белками эпителиальных клеток слизистых оболочек, клеток органов и межклеточными пространствами, могут образовываться растворимые, труднорастворимые и нерастворимые альбуминаты. Проявляется вяжущее, раздражающее или прижигающее (некротическое) действие как в органах, так и на поверхности слизистых оболочек ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.

Из мест контакта ртуть всасывается в кровь. Быстро и полно из желудочно-кишечного тракта всасываются органические соединения (до 80-85%) и хуже неорганические (15-20%).

Соединения ртути кумулятивны. Период полувыведения из организма составляет от 10 до 70 дней. Характер распределения и накопления зависит от путей и длительности поступления. При оральном поступлении ртуть накапливается в печени, почках; при ингаляционном - легких, головном мозге. Накапливаясь в этих органах до критической концентрации, ртуть затем перераспределяется в другие: спинной мозг, костную ткань, кожу, шерсть. По степени преимущественной локализации в органах можно судить о течении отравления.

Токсикодинамика. Ртуть и ее соединения взаимодействуют с сульфидрильными группами белков и ферментов, в результате чего из-за блокады активных радикалов аминокислот нарушается синтез клеточных белков и изменяется активность тиоловых ферментов. Уменьшается количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов. Распадаются лимфоидные клетки в селезенке и лимфоузлах, снижается общая резистентность организма, что приводит к возникновению болезней, вызванных условно-патогенной микрофлорой. Выделяясь через почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, с молоком, ртуть вызывает воспаление. Проникает через плацентарный барьер, накапливается в плодах, проявляя эмбриотоксическое и

тератогенное действие. Помимо этого, соединения ртути обладают гонадотоксическим действием и различными отдаленными последствиями.

Клинические признаки. Течение отравления зависит от дозы и длительности поступления соединений ртути. Острое отравление бывает редко и характеризуется общим угнетением, расстройством функции желудочно-кишечного тракта; ухудшается аппетит, возникает болезненность брюшной стенки. Позднее отмечаются симптомы ослабления сердечной деятельности: частый пульс, затрудненное дыхание, синюшность кожи, поражается центральная и периферическая нервная системы, ослабляется зрение, затем слепота, поражаются почки; возникают параличи. Перед смертью: тремор мускулатуры, судороги. Острое отравление при отсутствии лечения продолжается 3-7 дней и заканчивается смертельным исходом. При подостром отравлении симптомы сглажены, проявляются через 15-20 дней, иногда позже.

При хроническом отравлении латентный период болезни от 2 недель до 1-2 месяцев; отмечают угнетение, ослабление аппетита, атаксию, истощение, снижение продуктивности, нарушение функции центральной нервной системы, пищеварения, функции почек. Прогноз неблагоприятный, выздоровление протекает медленно.

Патологоанатомические изменения. Катаральный, катарально-геморрагический гастроэнтероколит; геморрагический лимфаденит брыжеечных лимфатических узлов; кровоизлияния в селезенке и миокарде; дистрофия паренхиматозных органов и миокарда; изъязвление слизистой оболочки ротовой полости; иногда желтушность подкожной клетчатки, очаговые студневидные инфильтраты.

Диагностика комплексная, с учетом химико-токсикологического анализа. Дифференцируют от отравления соланином и соединениями других тяжелых металлов.

Лечение. Применяют специфические антидоты.

Унитиол крупным животным 0,01 г/кг, овцам 0,03 г/кг, свиньям и собакам 0,025 г/кг. Вводят в первые сутки 4 раза, во вторые 3 раза, в трети 2 раза и в последующие дни 1 раз.

Дикаптол назначают внутримышечно в дозе 0,004 г/кг, один раз в сутки. Выпускают в ампулах 10% раствор, по 1,0 мл.

Тетацин кальция - кальция динатриевая соль этилендиаминтетра-уксусной кислоты. Кальций препарата замещается ионом ртути с образованием малотоксичного хелатного соединения. Выпускают в форме 10% раствора в ампулах по 10,0 мл., вводят внутривенно в дозе 0,01 г/кг, 2 раза в сутки.

Натрия тиосульфат - образует неядовитые сульфаты. Вводят внутривенно в дозе 0,025-0,05 г/кг; внутрь: крупным животным 25,0-40,0 г, мелкому рогатому скоту, свиньям 6,0-8,0 г.

Пеницилламин (купренил) чаще назначают собакам, в дозе 0,005-0,01 г/кг. Выпускают в таблетках по 0,1 г.

Сукцимер задают внутрь в дозе 0,01 г/кг 3 раза в день 5 дней, затем 2 раза в день 14 дней и более.

Применяют серу, сульфат железа (II), магния оксид, белковую воду, молоко, активированный уголь, танин, танальбин и другие препараты. Применяют витамины группы В и С; спазмолитики (атропин), кофеин, антимикробные и иммуностимуляторы. При возбуждении аминазин. Учитывая явления энтерожелудочной циркуляции, серу назначают внутрь длительное время.

ВСЭ. При отравлении животных соединениями ртути убой на мясо категорически запрещен. Убой разрешен не ранее 6 месяцев после выздоровления. В продуктах питания допускается фоновое содержание ртути: МДУ в зерновых, мясе, колбасных изделиях, консервах из мяса 0,03 мг/кг, почках 0,2 мг/кг, в паштетах 0,1 мг/кг, в рыбе морской 0,4 мг/кг, пресноводной 0,3 мг/кг, яйце и продуктах переработки 0,02 мг/кг, в молоке 0,005 мг/кг.

Профилактика. Не применять соединения ртути в ветеринарии. Контролировать содержание ртути в кормах и воде.

2. Отравления животных соединениями меди

Медь- биогенный микроэлемент. Она нормализует активность ферментов, течение физиологических и биохимических процессов в системе кроветворения и воспроизведения.

Недостаток меди в кормах обуславливает у животных появление анемии, бесплодия, резорбции плодов, «лизухи» и т.д. У коров суточная потребность в меди 80,0 мг, лошадей – 60,0, свиней и овец – 15,0 мг.

Различают неорганические (меди сульфат, бордосская жидкость, меди хлорокись) и органические соединения (меди трихлорфенолят и др.). Их применяют для защиты садовых растений от вредителей и болезней; как проправители семян зерновых и технических культур, для лечения животных при паразитарных заболеваниях. Широко используют комплексные препараты (купрозан, купроцин, купронил и др.).

Препараты меди устойчивы во внешней среде, способны переходить из одного уровня биоценоза в другой, накапливаясь в почве, водоемах растениях, животных организмах.

В настоящее время применяют: купроксат, бордосская жидкость, азофос, димат-купромикс, оксихом, тубарид, чемпион и некоторые другие.

Причины отравлений. Скармливание кормов с повышенным содержанием меди. Не соблюдение сроков ожидания, передозировка медьсодержащих препаратов.

Острые отравления возникают после однократного потребления кормов с содержанием меди выше 500 мг/кг, хронические при постоянном потреблении кормов с содержанием выше 20-25 мг/кг. Наиболее чувствительны к соединениям меди овцы, в меньшей степени - крупный рогатый скот и свиньи. Более устойчивы свиньи и собаки. LD100 CuSO₄·5H₂O для собак внутривенно 0,027 г/кг.

Токсикодинамика. Соединения меди раздражают слизистую оболочку желудка и вызывают рвоту; образуют альбуминаты, которые хорошо всасываются из пищеварительного тракта в кровь, проникают в печень, где накапливаются и подавляют антитоксическую и другие ее функции. Нарушает обменные процессы, воспроизводительную функцию животных, вызывает гемолиз эритроцитов, подавляет активность цитохромоксидазы, аденоцинтрифосфатазы и некоторых других ферментов, блокирует сульфидрильные, имидазольные и карбоксильные группы белков. Нарушает дыхание клеток и транспорт электролитов через клеточные мембранны, тормозит окисление пировиноградной кислоты и других метаболитов углеводного обмена. При хроническом токсикозе развивается цирроз печени.

Клинические признаки. У овец общее угнетение, прогрессирующая слабость, уменьшается аппетит, развивается понос; фекалии имеют бирюзовую окраску, нарушается координация движений, отмечается тремор мышц. Температура в пределах нормы. При подостром отравлении ярко выражена желтушность слизистых оболочек, общая слабость, истощение. У крупного рогатого скота общая слабость, носовые истечения, гемоглобинурия, в крови увеличение уровня меди. У лошадей, кроме того, наблюдают понос с примесью крови, колики, возможна анурия, судороги. У свиней клиника начинается с появления рвотных движений. При переходе яда в кишечник и печень может наступить сильно выраженная желтушность слизистых оболочек и кожных покровов, шаткость походки. Моча темного цвета. При отравлении трихлорфенолятом меди - отек легких, угнетение ЦНС.

Хроническое отравление характеризуется выраженной общей слабостью, отставанием в росте и развитии, снижением продуктивности и плодовитости. Характерным признаком является выраженная желтушность слизистых оболочек и кожных покровов.

Патологоанатомические изменения. Гиперемия, кровоизлияния, отек подслизистой оболочки желудка и кишечника; в брюшной полости красновато-желтая жидкость. Печень желтоватого цвета, дряблая, в состоянии атрофического цирроза. Почки и селезенка окрашены в черный цвет, под капсулой множественные кровоизлияния. Нефрит.

Диагностика комплексная. Учитывают результаты химико-токсикологического исследования кормов и патматериала на наличие меди.

Лечение. При остром отравлении промывают желудок. Для нейтрализации меди в пищеварительном тракте внутрь применяют магния оксид, серу, калия феррицианид (0,2%

раствор в дозе 250-500 мл крупным животным, 75,0 мл овцам и 25,0 мл свиньям). Овцам применяют аммония молибдат, в дозе 0,1-0,2 г внутривенно. Назначают пеницилламин (купренил), унитиол, дикаптол (0,002 г/кг), натрия тиосульфат (0,05-0,1 г/кг), тетацин-кальций и Трилон Б.

ВСЭ. В случае вынужденного убоя, мясо используют после положительных результатов лабораторных исследований без ограничений, внутренние органы утилизируют. МДУ меди в мясе и консервах из него, в твороге 0,005 г/кг, в яйцах 0,003 г/кг, в молоке 0,001 г/кг, в сырах и рыбе 0,01 г/кг.

Профилактика. Не допускать контакта животных с медьюсодержащими пестицидами. Строго соблюдать дозы препаратов; соблюдать сроки ожидания.

3. Отравления животных соединениями свинца

Свинец и его соединения широко применяют в народном хозяйстве. Наибольшее токсикологическое значение имеет сильнодействующее ядовитое вещество- тетраэтилсвинец, который добавляют в бензин как антидетонатор. Это летучая жидкость, липидотропна, обладает кумулятивными свойствами.

Отравления возможны окисью свинца, суриком, свинца ацетатом, мышьяковистым свинцом, содержащим отслуживших свинцовых аккумуляторов.

Причины отравлений. Попадание соединений свинца в окружающую среду и в последующем в корм животных.

Токсикодинамика. Свинец- тиоловый яд, в организме взаимодействует с SH-группами различных ферментов. Является клеточным, протоплазматическим ядом, обладает вяжущим, раздражающим и прижигающим действием; коагулируя белки протоплазмы клеток, образует альбуминаты; понижает резистентность эритроцитов, увеличивает проницаемость клеточных мембран, что ведет к потере 80% калия и воды, отмечается базофильная зернистость и гемолиз эритроцитов. Гемоглобин разрушается, накапливается свободный билирубин, который нарушает окислительное фосфорилирование в клетках головного мозга. Свинец накапливается в костях, головном мозге и паренхиматозных органах. В сыворотке крови угнетается активность дегидратазы Д-аминолевулиновой кислоты, повышенное выделение капропорфирина с мочой.

Наиболее чувствительны к соединениям свинца крупный рогатый скот, собаки, овцы, птицы; менее лошади.

Клинические признаки. При остром отравлении: беспокойство, отказ от корма, слюнотечение, судороги, диарея; у жвачных острая тимпания, колики, понос. При подостром и хроническом: истощение, угнетение, слабость, запоры, тимпания, эндarterииты, артриты, на деснах появляется серовато-синяя кайма. У лактирующих коров снижение удоев, нарушение координации движений. Перед смертью: коматозное состояние и паралич. Прогноз чаще неблагоприятный.

Патологоанатомические изменения. Катаральный, катарально-геморрагический гастроэнтерит. Печень дряблая, с желтушным оттенком, с кровоизлияниями под капсулой. Под плеврой, капсулой селезенки и эпикардом точечные и полосчатые кровоизлияния. Миокард дряблый, имеет вид вареного мяса, гиперемия и отек головного мозга.

При подостром и хроническом отравлении отмечается катаральный гастроэнтерит с язвами, участками некроза, окрашенными в серый или черный цвет. Содержимое рубца и сычуга окрашено в темно-серый цвет. Желтушность печени, сморщенная почка, кровоизлияния в миокарде, застойные явления в легких, анемию органов брюшной полости.

Диагностика комплексная. Характерной особенностью свинцовой интоксикации является базофильная зернистость эритроцитов. Диагностическое значение имеет обнаружение в печени и почках свинца, свыше 10 мг/кг.

Лечение. Промывают желудок теплой водой или 1% раствором натрия или магния сульфата. Задают солевые слабительные. При этом соединения свинца переходят в нерастворимые соли и выводятся через кишечник из организма. Назначают тетацин-кальций (0,01-0,03 г/кг), унитиол: коровам 0,01 г/кг, овцам- 0,015, пушным зверям 0,02, курам 0,03 г/кг),

но он малоэффективен. Собакам пенициламин, внутрь в дозе 0,005-0,01 г/кг 3 раза в день в течение 1 месяца. В процессе лечения пеницилламином уменьшается выделение Д-аминолевулиновой кислоты и капропорфирина, увеличивается выделение свинца с мочой в 6-8 раз, нормализуются показатели крови. Сукцимер применяют как при отравлениях ртутью. При коликах применяют атропина сульфат (0,0005 г/кг) подкожно, внутривенно вводят новокаин. Показано применение витаминов группы В; препаратов железа, серы; прозерина, мочегонных, противосудорожных, успокаивающих и антимикробных средств. Внутривенно вводят раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой.

ВСЭ. МДУ свинца в мясных продуктах 0,0005 г/кг, субпродуктах 0,0006 г/кг, почках и рыбе 0,001 г/кг, яйцах 0,0003 г/кг, молоке 0,0001 г/кг. В случае невозможности лабораторных исследований тканей вынужденно убитых животных на содержание свинца внутренние органы направляют на техническую утилизацию, тушу используют для подсортировки к мясу от здоровых животных и из фарша готовят вареные колбасы или консервы.

Профилактика. Исключить поступление соединений свинца с кормом, питьевой водой, воздухом. Не рекомендуется выпасать животных и заготавливать корма вдоль автомагистралей, в зоне которых почва, вода, растения могут содержать свинец до 200 мг/кг почвы или зеленой массы.

1.8 Лекция № 9-10 (4 часа).

Тема: Токсикология ФОС, ХОС.

1.8.1 Вопросы лекции:

1. Классификации ФОС.

2. Механизм токсического действия.

3. Методы обнаружения ФОС, ХОС (ДДТ, ДДД, ГХЦГ, пентахлор, кельтан, СК-9). 4.

Высокая токсичность, способность к кумуляции, особенности токсикокинетики.

1.8.2 Краткое содержание вопросов:

1. Классификации ФОС

1. Отравление животных фосфорорганическими соединениями

ФОС применяемые в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, акарицидов и гербицидов, относятся к производным фосфорной, фосфоновой, тио- и дитиофосфорной кислот. В молекулы ФОС-ов включены оксиэтильные, оксиметильные радикалы; сера и азот.

По химическому строению их классифицируют:

1. Производные фосфорной кислоты: ДДВФ, дихлорофос, гардона.

2. Производные тиофосфорной кислоты: метафос, метилтиофос, трихлорметафос-3, неоцидол, бромофос.

3. Производные дитиофосфорной кислоты: карбофос, фосфамид, фталофос.

4. Производные фосфоновой кислоты: хлорофос.

Также существуют соединения, относящиеся к производным пирофосфорной, фосфористой, фосфиновой и тиофосфористой кислот.

В зависимости от пути проникновения в организм вредителей ФОСы подразделяются на:

1. Контактные.

2. Системные.

3. Контактно-системные.

4. Фумигантные.

5. Кишечные.

Контактные: хлорофос, ДДВФ, метафос, этафос, циодрин, карбофос, неоцидол, трихлорметафос-3. Они проникают в гемолимфу членистоногих через хитиновые покровы. Эти препараты плохо проникают в растения и довольно быстро разрушаются. Срок ожидания составляет 6 дней.

Системные: гардона, фозалон, гиподермин-хлорофос и другие препараты. Они проникают в растения, циркулируют с соками и вызывают гибель вредителей после поедания ими растений. Срок ожидания составляет 6 недель.

Контактно-системные: гетерофос, антио, фосфамид - проникают в организм вредителей и при контакте и при питании.

Фумигантные - проникают через органы дыхания. Это возможно только при применении препаратов в форме аэрозолей. Например, аэрозоль циодрина, эстрозоль.

Кишечные - поступают в организм через кишечник.

По степени токсичности ФОСы подразделяются:

1. Сильнодействующие: тиофос, меркаптофос, метафос. Эти препараты практически не применяются.

2. Высокотоксичные: фосфамид, ДДВФ, фталофос, диазинон, фозалон, диметоат, циодрин.

3. Среднетоксичные: хлорофос, карбофос, трихлорметафос-3, и другие.

4. Малотоксичные: гардона, бромофос.

2. Механизм токсического действия.

По физическим свойствам ФОС чаще желтовато-коричневые маслянистые жидкости с неприятным запахом, реже порошки (хлорофос, трихлорметафос-3, фосфамид, хлорвинфос). ФОСы плохо растворимы в воде (исключение составляет хлорофос), хорошо в органических растворителях: ацетоне, хлороформе и др. К ФОС-ам наиболее чувствительны кошки.

Для ветеринарии ФОС выпускают в виде аэрозолей, дустов, порошков, эмульгирующихся концентратов.

Важным свойством ФОС является их малая стойкость, обусловленная способностью быстро, в течение нескольких суток, гидролизоваться в щелочной среде (почве), а также при воздействии высокой температуры. Однако в кислых почвах или при наличии слабокислой среды в растениях и животных тканях некоторые ФОС сохраняются в течение продолжительного времени (нескольких месяцев).

Причины отравлений. 1. Нарушение правил противопаразитарных обработок животных; нарушение технологии приготовления рабочих растворов, слизывание животными инсектицидных растворов, завышение доз инсекто-акарицидов, обработка ослабленных, истощенных, с поврежденной кожей животных; применение не свежих или приготовленных на горячей воде растворов ФОС и скученное содержание животных после проведения противопаразитарных обработок.

2. Скармливание растений, обработанных ФОС-ами не соблюдая срока ожидания.

3. Водопой животных из водоемов, загрязненными ФОС-ами.

4. Нарушение правил дезакаризации и дезинсекции животноводческих помещений.

5. Отравление рыб при загрязнении водоемов.

6. Отравления пчел при обработке медоносов в период цветения.

Токсикодинамика. ФОСы обладают высокой липидотропностью, легко проникают через фосфолипидный слой оболочек любых клеток, быстро всасываются через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, кожные покровы, слизистую органов дыхания; поступают в общий кровоток, а затем в различные органы и ткани, накапливаясь преимущественно в печени, головном мозге, сердечной и скелетной мышцах, почках, внутренней жировой ткани.

В организме животных ФОС в зависимости от химической структуры подвергаются окислению, гидролизу и дехлорированию. В результате указанных реакций из менее токсичных исходных препаратов образуются в некоторых случаях более токсичные, так называемый «летальный распад» или «летальный синтез» (реакции токсикации). Например, тиофос превращается в фосфакол, диазинон в диазоксон.

Механизм действия ФОС на организм животного и человека заключается в нарушении каталитической функции ферментов холинэстераз. Вследствие этого возникает расстройство обмена ацетилхолина, выражющегося в характерных изменениях функций центральной и

вегетативной нервной систем, а также в нарушениях деятельности внутренних органов и скелетной мускулатуры.

Различают три типа холинэстераз: ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза и бензоилхолинэстераза. Ведущую роль в гидролизе ацетилхолина принадлежит ацетилхолинэстеразе. При взаимодействии холинэстеразы с ФОС образуется устойчивый к гидролизу фосфорилированный фермент, не способный взаимодействовать с молекулами ацетилхолина и утративший основную каталитическую функцию. В результате в синапсах центральной и периферической нервной системы накапливается ацетилхолин, повышается проницаемость постсинаптических мембран что усиливает транспорт Na^+ и K^+ по градиенту концентрации и вызывает деполяризацию клеточных мембран. Все это приводит к возбуждению холинергической иннервации и холиномиметическому эффекту. ФОС оказывают также прямое блокирующее воздействие на холинорецепторы.

Кроме того, ФОС угнетают активность фермента транспортной Na^+ K^+ зависимой АТФ-азы, что ведет к торможению активного транспорта электролитов и препятствует восстановлению потенциала покоя на мембранах нервных клеток, что в последующем ведет к параличу холинергической иннервации.

Холиномиметическое действие проявляется в мускариноподобных, никотиноподобных и куареподобных эффектах.

Мускариноподобный эффект характеризуется миозом (сужением зрачков), бронхоспазмом, слюнотечением, повышенным потоотделением и усилением перистальтики.

Никотиноподобный эффект - повышением кровяного давления, возбуждением и последующим параличом центральной нервной системы.

Куареподобный эффект - понижением тонуса скелетной мускулатуры, особенно шейных и мышц грудной клетки).

Накопление ацетилхолина в крови приводит к повышению проницаемости кровеносных сосудов и кровоизлияниям в жизненно-важных органах.

Клинические признаки. Клиническая картина острых отравлений ФОС однотипна при действии различных препаратов этой группы. Различия состоят преимущественно в степени выраженности симптомов возбуждения центральных и периферических М- и Н-холинореактивных систем, в скорости развития токсического процесса и зависят от особенностей всасывания, распределения и выделения ФОС.

Отравление может протекать молниеносно, остро, хронически.

Патологоанатомические изменения. При остром отравлении отмечают: катаральный гастроэнтерит, геморрагический диатез, застойную гиперемию мозга, печени, селезенки, дистрофию паренхиматозных органов и сердца, сужение зрачка, сохраняющееся не более 2 часов, цианоз слизистых оболочек.

При хроническом отравлении обнаруживают глубокие гемодинамические и дистрофические изменения в головном мозге и паренхиматозных органах (печень, почки, сердце) вследствие значительного повышения проницаемости стенки сосудов. К осложнениям относят пневмонии, поздние интоксикационные психозы и полиневриты.

3. Методы обнаружения ФОС, ХОС (ДДТ, ДДД, ГХЦГ, пентахлор, кельтан, СК-9).

Диагностика комплексная с учетом данных анамнеза, клинических признаков, результатов химико-токсикологического анализа на наличие ФОС, активности ацетилхолинэстеразы.

Лечение. Применяют все меры к удалению яда из желудочно-кишечного тракта, с кожи. С кожи ФОС-ы удаляют смывая их обильным количеством воды с добавлением моющих средств.

Комплексная специфическая терапия при острых отравлениях ФОС основана на блокировании холинорецепторов - создании препятствия для токсического действия эндогенного ацетилхолина, а также на восстановление активности ингибиированной холинэстеразы с целью нормализации обмена ацетилхолина. Комбинированно применяют

холинолитики - препараты атропина и реактиваторы холинэстеразы-оксими. Антидоты необходимо применять как можно раньше.

Атропина сульфат - холинолитик периферического действия. Вводят подкожно, реже внутривенно и внутримышечно крупному рогатому скоту, овцам и козам 0,5 мг/кг; лошадям и свиньям 1 мг/кг; собакам и кошкам 0,2-2,0 мг/кг; птице и рептилиям 0,1-0,2 мг/кг.

Атропин вводят через каждые 20 минут до устранения мускариноподобных явлений - появления сухости кожи и слизистых, расширения зрачка.

Тропацин - холинолитик центрального и периферического действия. Белый кристаллический порошок, растворим в воде, стерилизуется. Вводят подкожно: крупному рогатому скоту 1 мг/кг, другим видам животным - 5 мг/кг в форме 10% -го раствора.

Реактиваторы холинэстеразы:

Дипироксим (ТМБ-4). Выпускают в виде 15% раствора в ампулах по 1 мл и в порошке. Применяется внутримышечно, реже внутривенно: 2-5 мг/кг, с интервалом 1-3 часа.

Пралидоксим. Применяется внутримышечно, реже внутривенно: крупному рогатому скоту от 25 до 50 мг/кг, лошадям 20 мг/кг, собакам и кошкам 20-50 мг/кг. Применяют его в виде 20% раствора через каждые 1- 8 часов. Выпускают во флаконах по 1,0 г.

Диэтиксим. Проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает слабое холинолитическое действие. Применяется внутримышечно, реже внутривенно: крупному рогатому скоту 2 мг/кг, животным других видов 10-15 мг/кг, с интервалом 3-4 часа. Выпускают в виде 10% раствора в ампулах по 5 мл. Целесообразно сочетание с дипироксигом. Реактиваторы вводят только в первые сутки отравления.

Иногда используют смесь 10% раствора тропацина и 20% раствора дипироксига в соотношении 1:1. В смесь добавляют атропина сульфат до 1,5% концентрации (по атропину), вводят внутримышечно в дозах: крупному рогатому скоту 6,0-8,0 мл; лошадям 40,0 мл; мелкому рогатому скоту 4,0 мл; свиньям 5,0-10,0 мл; собакам 1,5 мл; кроликам и кошкам по 1,0 мл.

Фосфолитин - густая маслянистая жидкость, растворимая в воде, не стерилизуется; М- и Н- холинолитик центрального и периферического действия. Применяют в виде 75% раствора внутримышечно в дозах: крупному рогатому скоту и лошадям 10,0-12,0 мл; свиньям 1,5 мл; собакам 0,3 мл.

Можно применять смесь, которую первоначально готовят раздельно: 75 % раствор фосфолитина и 20 % раствор дипироксига.

Смешивают из расчета 1,5 частей раствора фосфолитина и 1 часть дипироксига. Эту смесь вводят внутримышечно в следующих дозах: крупному рогатому скоту и лошадям 15,0 мл; свиньям 2,5 мл; мелкому рогатому скоту 1,0 мл; собакам 0,5 мл.

Спазмолитин – вводят подкожно или внутримышечно крупным животным от 0,1 до 0,5 г.

Назначают витамины группы В, витамин С, кальция хлорид с глюкозой, кофеин-бензоат натрия, плазмозаменяющие растворы, бензогексоний, дексаметазон, барбитураты, фуросемид, противомикробные. Слабительные масла противопоказаны.

ВСЭ. Убой животных на мясо в агональном состоянии запрещен. Разрешен только спустя определенное время. Например, после обработки ДДВФ и циодрином спустя 7 дней, амидофосом, карбофосом - 20 дней, хлорофосом - 30 дней.

При обнаружении метафоса, хлорофоса, циодрина, ДДВФ туши утилизируют. В других случаях используют установленные уровни МДУ.

Например, дифос - 1 мг/кг, амидофос - 0,3 мг/кг, байтекс - 0,2 мг/кг.

Профилактика. Соблюдать инструкции по применению ФОС, время ожидания. Не допускать загрязнения ФОС водоемов. В воде наличие ФОС не допускается.

Необходимо учитывать содержание ФОС в кормах.

Например, карбофоса в кормах для молочных коров не должно быть более 2 мг/кг, для откормочного поголовья - 5 мг/кг. Хлорофоса соответственно 1 и 3 мг/кг.

2. Отравление животных хлорограническими соединениями.

В химическом отношении хлорорганические соединения представляют хлорпроизводные многоядерных углеводородов, циклопарафинов, соединений диенового ряда, терпенов, бензола и других соединений.

Классификация ХОС с учетом химического строения:

1. Хлорпроизводные углеводородов алифатического ряда: дихлорэтан.
2. Хлорпроизводные ациклических углеводородов: гексахлорциклогексан (γ -изомер ГХЦГ).
3. Хлорпроизводные алифатических углеводородов: гексахлорбензол.
4. Полихлортерпены: полихлоркамfen, полихлорпинен, СК-9.
5. Полихлорциклоидиены: гептахлор, дилор.

ХОСы по физическим свойствам в основном порошки, реже жидкости, плохо растворимы в воде, хорошо в органических растворителях, маслах, многие летучи. Термически и химически стойкие вещества, длительное время сохраняются в окружающей среде, что и ограничивает их применение.

Первым соединением, получившим широкое распространение, был ДДТ (дихлордифенилтрихлорметан). Запрещен к применению в 1970 году, так как являлся активным загрязнителем окружающей среды. До сих пор его следы обнаруживаются в различных регионах планеты.

Причины отравлений: нарушение правил хранения, транспортировки и применения ХОС; нарушение инструкций противопаразитарных обработок; не соблюдение времени ожидания, которое составляет у различных препаратов от 35 до 70 дней; загрязнение водоемов и выпаивание в последующем загрязненной воды; отравление подсоснового молодняка загрязненным молоком.

Токсикодинамика. ХОСы - политропные яды. Поступая через желудочно-кишечный тракт, органы дыхания, кожу ХОСы проявляют местно-раздражающее действие, оказывают наркотическое действие. Обладая липидотропностью, легко всасываются и накапливаются в тканях богатых липидами.

4. Высокая токсичность, способность к кумуляции, особенности токсикокинетики.

ХОСы и их метаболиты в клетках тканей подвергаются реакции дехлорирования, то есть происходит отщепление одной и более молекул хлора. При этом образуются свободные радикалы, которые усиливают свободно-радикальное окисление липидов клеточных мембран и субклеточных структур. Образующиеся при этом перекиси липидов блокируют многие ферменты: тиоловые, окислительно-восстановительные (в том числе цитохромоксидазу), а также холинэстеразы. В результате происходит накопление ацетилхолина и в конечном итоге возбуждение периферической и центральной нервной системы. Нарушается функция ионных каналов, особенно натриевых, поскольку Na^+ является наиболее гидратированным. Преимущественный выход K^+ ведет к гиперполяризации мембран нейронов и их торможению.

Блокада окислительно-восстановительных ферментов ведет к дефициту макроэргических соединений (АТФ), а это к торможению окислительных и синтетических процессов, нарушению функции клеток, белковым и жировым дистрофиям.

Помимо этого, резко нарушается проницаемость клеточных мембран, особенно в печени. Нарушается антитоксическая функция печени. ХОСы ингибируют функцию коркового слоя надпочечников, уменьшается секреция кортикостероидов.

Доказано гонадотоксическое, эмбриотоксическое и тератогенное действие некоторых ХОС.

Клинические признаки. По течению отравление бывает острое и хроническое.

При остром течении признаки отравления проявляются через несколько часов, иногда суток после поступления яда и характеризуется беспокойством, возбуждением животного, отмечается повышенная рефлекторная возбудимость, обильная саливация, диарея. Позднее угнетение, дрожание мускулатуры тела, атаксия, ослабление дыхания, сердечной деятельности, приступы судорог и смерть от остановки дыхания.

Хроническое течение характеризуется ослаблением аппетита, истощением. Отмечается общее угнетение, нарушение актов дефекации, мочеотделения, тремор скелетной мускулатуры, масса тела снижается.

Прогноз при острых отравлениях, особенно высокотоксичными пестицидами неблагоприятный, при хроническом течении, в случае своевременно поставленного диагноза и лечения - благоприятный.

Патологоанатомические изменения. Катарально-геморрагический гастроэнтерит, геморрагический диатез, застойная гиперемия сосудов мозга, легких, желудочно-кишечного тракта; отек легких.

При хроническом течении - истощение, жировая дистрофия печени (иногда цирроз), зернистая дистрофия других паренхиматозных органов и сердца, очаговые кровоизлияния. В миокарде возможны очаги некроза.

Диагностика Комплексная с учетом данных химико-токсикологического анализа определения ХОС в кормах, желудочно-кишечном тракте, органах и тканях.

Лечение. Промывают желудок 1%-ным раствором натрия гидрокарбоната. Назначают адсорбенты и в последующем задают солевые слабительные. Растительные масла противопоказаны.

С кожи ХОСы удаляют мыльной водой или щелочными растворами, со слизистых - 1-2% раствором натрия гидрокарбоната. При возбуждении и судорогах применяют хлоралгидрат внутривенно 30,0-40,0 г крупным животным в виде 10% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида. Свиньям его вводят ректально на слизях в дозе 0,1 г/кг в виде микстуры 1- 5 % концентрации. Крупному рогатому скоту внутривенно вводят спирт этиловый в концентрации не более 33% в дозе 1,0-2,0 мл/кг. Мелким животным: фенобарбитал (2,0-50,0 мг/кг), этаминал натрия (4,0-35,0 мг/кг), дизазепам 0,5-1,0 мг/кг. Назначают атропина сульфат в терапевтических дозах.

Для нормализации кислотно-основного состояния внутривенно вводят 5% раствор натрия гидрокарбоната крупным животным 400,0-600,0 мл, овцам 40,0-120,0 мл, собакам 10,0-35,0 мл. Показан 40% раствор глюкозы, 10% раствор кальция хлорида, кальциглюк и различные глюкозо-солевые растворы.

В качестве средств специфической патогенетической и антитоксической терапии применяют метионин (25 мг/кг), глютатион (100 мг/кг) и аскорбиновую кислоту (5 мг/кг) в сочетании с глюкозой и а-токоферолом.

Применяют также средства активизирующие дыхание и сердечную деятельность. Противопоказаны фенотиазины (аминазин), адреналин и другие адреномиметики. Сульфаниламидные препараты увеличивают токсичность ХОС.

Для ускорения элиминации остатков ХОС из организма животных и при лечении с хроническим течением отравления ГХЦГ рекомендуется применять отвар корня солодки: крупному рогатому скоту 0,5 л, птице 10 мл с водой 1 раз в сутки. При остром отравлении ГХЦГ отвар можно применять в качестве антитоксического средства не позднее 3-6 часов после отравления.

ВСЭ. Содержание гептахлора, полихлоркамфена, полихлортерпена в продуктах питания не допускается. Тушу утилизируют.

Для других ХОС установлены МДУ. Гексахлорциклогексана в мясе допускается не более 0,005 мг/кг. При привышении МДУ в 2-4 раза мясо перерабатывают на мясокостную муку, а внутренние органы утилизируют.

Если содержание ХОС в мясе не более 2 МДУ, мясо может быть использовано для подсортовки при изготовлении мясных консервов. Внутренние органы утилизируют.

Профилактика.

- Соблюдать инструкции по хранению, транспортировке ХОС, и противопаразитарным обработкам животных.

- Не допускать попадание ХОС в водоемы; контролировать содержание ХОС в кормах.

Установлены следующие МДУ в кормах:

- для молочного скота и яйценоской птицы ГХЦГ 0,05 мг/кг;
- для откормочных животных и другой птицы 0,2 мг/кг.

Гептахлор не допускается. Полихлоркамfen и полихлорпинен до 0,25 мг/кг. ДДТ с изомерами и метаболитами 0,05 мг/кг.

1.9 Лекция № 11-12 (4 часа).

Тема: Токсикология мочевины, производных карбаминовой кислоты, 2,4 Д.

1.9.1 Вопросы лекции:

1. Преимущества по сравнению с другими пестицидами.
2. Фунгицидная и инсектицидная активность.
3. Методы определения карбаматов и лечебные средства при отравлениях.
4. Гербициды и регуляторы роста растений.
5. Производные дихлорфеноксикусной кислоты, триазина, фенола, мочевины.
6. Хлораты. Хлорхолинхлорид (ТУР).
7. Зооциды.

1.9.2 Краткое содержание вопросов:

1. Преимущества по сравнению с другими пестицидами.

1. Отравление животных производными феноксикуслов

2,4-дихлорфеноксикусная кислота (2,4 Д) - применяется в виде солей и эфиров для уничтожения сорной травянистой растительности на полях, сенокосах, пастбищах, водоемах и в качестве арборицидов для уничтожения нежелательных кустарников и деревьев на сельскохозяйственных угодьях. Нарушает усвоение растениями из почвы азота; растения накапливают нитраты которые переходят в нитриты и в дальнейшем может быть отравление.

2,4-Д кристаллический порошок со слабым фенольным запахом, плохо растворимо в воде. Среднетоксична. Обладает эмбриотоксическим действием. В почве сохраняется до 1 месяца.

Аминная соль 2,4-Д - темная жидкость, выпускается в форме 40-50% водорастворимого концентрата. Применяют для прополки зерновых культур в дозе 1-12 кг/га. В почве сохраняется до 3 месяцев. Обладает высокой кумуляцией.

Натриевая соль 2,4-Д (диканирт) - светло-серый порошок, хорошо растворимый в воде. Применяют ограниченно для химической прополки сельскохозяйственных культур.

Иллоксан (диклофопметил) производное хлорфеноксипропионовой кислоты. Кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, хорошо в органических растворителях. Применяют для борьбы с однолетними злаковыми сорняками. Среднетоксичен. Обладает умеренной кумуляцией, оказывает умеренно выраженное кожно-резорбтивное и местно-раздражающее действие. Период полураспада 3-13 суток.

Токсикодинамика. Производные 2,4-Д тормозят окислительные процессы и клеточное дыхание, нарушают синтез белка, угнетают функции щитовидной железы. Снижается основной обмен, изменяются функции коры надпочечников. Нарушается углеводный обмен, увеличивается распад гликогена и тормозится его синтез. Производные 2,4-Д угнетают центральную нервную систему, нарушают белоксинтезирующую и антитоксическую функцию печени, функции почек, снижают в крови уровень аминокислот и сульфидрильных групп, проявляют разобщающее действие на окислительное фосфорилирование обуславливая распад АТФ; раздражают кожные покровы и слизистые оболочки.

Клинические признаки развиваются через 6 часов после приема яда и характеризуются кратковременным возбуждением, а затем стойким угнетением, гиподинамией, мышечной дрожью, диареей, снижением температуры тела на 1-1,50С, тахикардией, потоотделением. Видимые слизистые оболочки бледные с синюшным оттенком, дыхание затруднено, в легких влажные хрипы. Поражаются центральная нервная и сердечнососудистая системы. Смерть наступает в результате отека легких и остановки дыхания.

Патологоанатомические изменения. Катарально-геморрагический гастроэнтерит, печень полнокровна, с кровоизлияниями, лимфатические узлы увеличены, кровеносные сосуды внутренних органов инъецированы. Лёгкие отечны.

При хроническом отравлении животных отмечается катарально-дифтеритический, очагово-некротический гастрит, острый катаральный энтероколит, белковая дистрофия печени, почек, миокарда, общий венозный застой, катаральная бронхопневмония, острый катар слизистой гортани, трахеи.

Диагностика комплексная. При клиническом обследовании обращают особое внимание на снижение температуры тела у больных животных, сердечную недостаточность, гиподинамию, гипотонию, фенольный запах мочи и состояние органов пищеварения. Дифференцируют от отравления производными фенола.

Лечение. Освобождают желудочно-кишечный тракт от содержимого. Применяют адсорбенты, обволакивающие и вяжущие. Для промывания желудка используют 2% суспензию магния оксида. Как успокаивающее применяют аминазин внутримышечно 0,1-0,5 мг/кг; противосудорожное диазепам 0,25-0,5 мг/кг. Рекомендован гидрокортизон 2 мг/кг или дексаметазон 0,05-1,0 мг/кг внутримышечно. Внутривенно вводят кальция хлорид и глюкозу в обычных дозах; изотонический раствор натрия хлорида в дозе 20 мл/кг. С целью устранения метаболического ацидоза применяют 5% раствор натрия гидрокарбоната в дозе 1-3 мл/кг внутривенно. В соматогенную фазу отравления применяют антимикробные вещества и иммуностимуляторы.

ВСЭ. Остаточные количества производных 2,4-Д в продуктах питания не допускаются. Убой животных перенесших отравление разрешается не ранее чем через 30 дней после клинического выздоровления, при этом субпродукты идут на утилизацию. В зерне хлебных злаков содержание иллоксана не допускается, в сахарной свекле МДУ 0,01 мг/кг.

2. Фунгицидная и инсектицидная активность.

Отравление животных амидами различных кислот

Применяют солан, дифенамид, пропамид.

Солан - порошок бело-кремового цвета, в воде не растворим. Растворим в органических растворителях. Выпускают в форме 46,9 % эмульгирующегося концентрата. Используется на плантациях томатов. Малотоксичен, ЛД50 для крыс 5100-5700 мг/кг. Обладает слабым раздражающим и кумулятивным действием.

Дифенамид - белый кристаллический порошок без запаха. В воде растворяется слабо, лучше в ацетоне. Выпускают в форме 80% смачивающегося порошка. Используется для обработки почв перед высадкой томатов. В почве сохраняется до 6 месяцев. Малотоксичен. ЛД50 для кроликов 1500 мг/кг, собак 1000 мг/кг.

Пропанид (байялон) - белый кристаллический порошок, плохо растворимое в воде, хорошо в органических растворителях. Выпускается в форме 30 % эмульгирующегося концентрата. В почве и воде сохраняется до 25 дней. Используется на посевах риса и яровой пшеницы. Среднетоксичен, ЛД50 для крыс 345 мг/кг.

Токсикодинамика. Оказывают ярко-выраженное угнетающее действие на центральную нервную систему, угнетают гемопоэз, вызывают образование метгемоглобина, угнетают активность пероксидазы и каталазы.

Клинические признаки. При остром отравлении - сильное угнетение, которое сменяется возбуждением. Дыхание затруднено, адинамия, судороги, сонливость. У собак может быть рвота и кашель.

Патологоанатомические изменения не характерны. Катаральный гастрит, отек мозга, гиперемия и отек легких.

Диагностика комплексная. Дифференцируют от отравлений производными фенола и хлоратов.

Лечение. Промывают желудок 0,1% раствором калия перманганата. Назначают активированный уголь, солевые слабительные. Применяют глюкокортикоиды. Антидот-1% раствор метиленового синего на 40% растворе глюкозы из расчета 0,25-0,5 мл/кг массы

животного. Внутривенно вводят натрия тиосульфат в дозе 25 мг/кг, раствор глюкозы и витамины В и С. При судорогах назначают диазепам. Противопоказаны масляные слабительные, барбитураты и молоко. Назначают антигистаминные и железосодержащие препараты.

ВСЭ. Мясо вынужденно убитых животных лабораторных исследований в зависимости от результатов направляют на изготовление вареных колбас или утилизируют.

Профилактика. Соблюдать сроки ожидания при обработке: соланом - 40 дней, пропанидом - 60 дней, дифенамидом - весь сезон.

3. Методы определения карбаматов и лечебные средства при отравлениях.

Отравление животных гербицидами из других классов органических и неорганических соединений

Трихлорацетат натрия - кристаллический порошок желтого цвета. Выпускается в форме 87% растворимого порошка. Вносят осенью в почву под посевы льна, картофеля, капусты, свеклы из расчета 23 - 50 кг/га. В почве сохраняется от 3 до 12 месяцев. Малотоксичен. ЛД50 для цыплят 4700 мг/кг. Обладает раздражающим действием.

Токсикодинамика. Оказывает местно-раздражающее действие и угнетает центральную нервную систему.

Клинические признаки. Угнетение, рвота, диарея, на коже и слизистых оболочках очаги воспаления.

Патологоанатомические изменения. Язвенный стоматит, геморрагический гастроэнтерит; гиперемия и отек легких.

Диагностика комплексная. Дифференцируют от отравления соединениями ртути и соланином.

Лечение. Удаляют содержимое желудочно-кишечного тракта. Назначают адсорбенты, солевые слабительные и вяжущие. Внутривенно вводят натрия тиосульфат в дозе 25 мг/кг, раствор глюкозы, кальция хлорида или кальциглюк; витамины В1 и С, изотонический раствор натрия хлорида и фуросемид. Назначают антигистаминные, спазмолитические и анальгезирующие препараты. При угнетении ЦНС применяют кофеин-бензоат натрия.

Далахон - натриевая соль дихлорпропионовой кислоты. Белое кристаллическое вещество со специфическим запахом, хорошо растворимо в воде. Выпускается в форме 85% растворимого порошка. Применяется на различных угодьях, сенокосах, пастищах, ягодниках, для обработки льна, картофеля, свеклы. Малотоксичное соединение. ЛД50 для крыс 4700 мг/кг. Для кур 5660 мг/кг. Может выделяться с молоком.

Токсикодинамика. Связывает сульфидильные группы и нарушает синтез пантотеновой кислоты. Нарушается углеводный, жировой обмен и синтез ацетилхолина. Обладает местно-раздражающим действием.

Клинические признаки. Угнетение, расстройство пищеварения, рвота, понос, ослабление сердечно-сосудистой системы, парезы, параличи, угнетение дыхания.

Патологоанатомические изменения. Катаральный гастроэнтерит, зернистая и жировая дистрофия печени, почек, гипертрофия щитовидной железы.

Диагностика комплексная.

Лечение. Освобождают желудочно-кишечный тракт от содержимого. Вводят внутрь обволакивающие, спазмолитики и местноанестезирующие препараты. Назначают унитиол. Внутримышечно вводят кальция пантотенат в дозе 0,01г/кг 2 раза в сутки до выздоровления. Выпускают препарат в виде 10% в ампулах по 2 и 5 мл; и 20 % раствора по 2мл; таблетках по 0,1 г. Можно применять внутрь в вышеуказанной дозе 3-4 раза в сутки. Внутривенно вводят кальциглюк. В тяжелых случаях применяют дексаметазон и форсируют диурез.

Дактал - белое кристаллическое вещество, плохо растворимо в воде, лучше в ацетоне, бензоле. Выпускается в форме 50-75% смачивающегося порошка. Применяется на посевах капусты, лука, чеснока. В почве сохраняется более 100 дней. Малотоксичен. ЛД50 для крыс составляет 3800 мг/кг.

Токсикодинамика. Нарушает гемопоэз, передачу нервных импульсов. Оказывает угнетающее действие на центральную нервную систему.

Клинические признаки. Угнетение, нарушение координации движений, адинамия, параличи.

Патологоанатомические изменения. Дистрофические изменения в сердце и почках. Жировая дистрофия печени. Отек головного мозга. Застойная гиперемия в желудочно-кишечном тракте.

Диагностика комплексная.

Лечение. Промывают желудок 0,1% раствором калия перманганата. Применяют активированный уголь и солевые слабительные. Внутривенно вводят натрия тиосульфат внутривенно в дозе 0,025 г/кг, раствор глюкозы, кальция хлорида и витамины: В1 и С, кордиамин, кофеин-бензоат натрия. При атонии мышц назначают прозерин или галантамина гидробромид. Для улучшения обменных процессов в печени и сердце применяют: рибоксин внутривенно в дозе 0,005-0,01 г/кг в виде 2,4% раствора и АТФ в дозе 0,0005 г/кг в виде 1% раствора 1-2 раза в день. Применяют кокарбоксилазу, витамин Е; эмицидин или мексидол внутривенно в дозе 0,005-0,01 г/кг. Эмицидин выпускают в виде 2,5% раствора в ампулах по 3,0 и 5,0 мл, мексидол 5% раствор в ампулах по 2,0 мл.

ВСЭ. Мясо вынужденно убитых животных, после физико-химических и бактериологических исследований в зависимости от результатов направляют на изготовление вареных колбас или утилизируют.

Профилактика. Не допускать контакта гербицида с животными.

4. Гербициды и регуляторы роста растений.

В качестве ретардантов применяют хлорхолинхлорид, этефон, кампозан, финазол, терпал и др.

Хлорхолинхлорид (ТУР) - активный регулятор роста растений. Тормозит рост зерновых культур, повышая их устойчивость к полеганию, не оказывает отрицательного действия на урожайность зерна. Норма расхода 3,3 - 3,6 кг/га. Для обработки картофеля, свеклы, томатов, моркови 1,5 - 3 кг/га. Кристаллическое вещество без запаха, хорошо растворимо в воде, ацетоне. Выпускается в форме 60 % раствора буровато-коричневого оттенка. На поверхности почвы и в воде разрушается в течение 2 - 3 недель.

ТУР относится к среднетоксичным соединениям. ЛД50 для мышей составляет от 400 до 470 мг/кг, а для коров 200-300 мг/кг. Не проникает через кожу, не обладает канцерогенным, тератогенным и канцерогенным действием.

Причиной отравления животных является проникновение препарата в организм с кормом и питьевой водой при несоблюдении сроков уборки зерновых после обработки и пастбище животных на обработанных сельскохозяйственных угодьях.

Токсикодинамика. В организме ТУР дехлорируется с освобождением холинхлорида, который возбуждает холинореактивные структуры и является источником ацетилхолина. Нарушается передача импульсов в нервно-мышечных синапсах (куареподобное действие). У животных повышается парциальное давление углекислого газа, а уровень бикарбоната понижается.

Клинические признаки дозозависимы.

В легких случаях отравления у коров, телят, овец наблюдаются понос, саливация, цианоз слизистых оболочек, одышка, хрипы в легких, атония преджелудков, исхудание.

Тяжелая степень отравления характеризуется нарушением функции центральной нервной системы проявляющимся беспокойством, возбуждением, нарушением координации движений, тремором скелетной мускулатуры, судорогами, а затем общим угнетением, одышкой, бронхоспазмом, сужением зрачков, саливацией, коматозным состоянием. Иногда может быть профузный понос. Смерть наступает от асфиксии.

Патологоанатомические изменения. Застойная гиперемия паренхиматозных органов, отек легких. Множественные кровоизлияния под эндокардом и перикардом, под капсулой

почек. Печень увеличена, капсула напряжена. Белковая дистрофия печени и почек. Слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта в состоянии катарально-геморрагического воспаления.

Диагностика комплексная. Дифференцируют от отравления производными карбаминовых кислот.

Лечение. Удаляют содержимое желудочно-кишечного тракта. Назначают адсорбенты и солевые слабительные. На ранних стадиях отравления назначают глюкозо-солевые растворы с последующим введением фуросемида. Атропина сульфат подкожно или внутримышечно лошадям в дозе 1 мг/кг, коровам и телятам 0,5 мг/кг, овцам, свиньям 2-3 мг/кг. Внутривенно вводят 10% раствор кальция хлорида с 40%-ным раствором глюкозы в терапевтических дозах или кальциглюк, бензогексоний. Назначают кордиамин и коразол, но осторожно так как они повышают судорожную готовность коры головного мозга. Для устранения куареподобного действия применяют прозерин или галантамина гидробромид.

Профилактика. Строго соблюдать инструкции по применению ТУРа в борьбе с полеганием зерновых культур; выдерживать 12 дневный срок ожидания и регулярно контролировать уровень остаточных количеств в кормах и воде.

5. Производные дихлорфеноксикусной кислоты, триазина, фенола, мочевины. Относят атразин, зенкор, игран, прометрин, семерон и др. Препараты вызывают антифолиевый эффект, являются конкурентами витамина В12 и синергистами прометрина. Вызывают нарушения функций печени.

Клинические признаки. Угнетение, гиперсаливация, хрипы, трепор, судороги, параличи.

Лечение. Промывают желудок жженой магнезией. Внутрь активированный уголь, танин. Специфический антидот - фолиевая кислота, которую вводят внутрь или внутримышечно в дозе 0,1 - 0,2 мг/кг массы тела. Дополнительно применяют симптоматические средства.

Отравления животных гербицидами, производными фенола

Относят хлорпроизводные (пентахлорфенол, пентахлорфенолят натрия) и нитропроизводные (динитрофенол, нитрофен) соединения. В организме данные соединения подавляют функцию железосодержащих белков, нарушают окислительно-восстановительные процессы, энергетический обмен, тормозят синтез АТФ.

Клинические признаки. Снижение аппетита, жажда, саливация, диарея, повышение температуры тела, желтушность слизистых оболочек, мышечная слабость, судороги.

Лечение. Промывание желудка раствором натрия гидрокарбоната; дают активированный уголь, слабительные. Внутривенно вводят 1% раствор метиленовой сини на растворе глюкозы в дозе 0,5 – 1 мл/кг, 10% раствор натрия тиосульфата в дозе 10 мл для мелких животных и 100 мл для крупных животных. Применяют витаминные препараты. Противопоказаны масла и молоко.

Отравления животных гербицидами, производными мочевины

Относят арезин, диурон, дезанекс, малоран, митак и др. Для животных малотоксичны, но обладают кумулятивными свойствами. Вызывают резкое изменение окислительно-восстановительных процессов, приводящие к нарушению функции центральной нервной системы, печени, щитовидной железы, органов дыхания, поджелудочной железы и почек, вызывают гемодинамические расстройства.

Клинические признаки. Кратковременное общее возбуждение, ослабление двигательной активности, дрожание мускулатуры тела, атония, иногда поносы. Отмечается снижение или отсутствие аппетита, расстройство дыхания, сердечной деятельности. Перед смертью парезы, параличи, судороги.

Лечение. Применяют формалин в рубец через брюшную стенку (с целью нейтрализации продуктов расщепления мочевины) из расчета 150,0 мл формалина в 1 литре воды. Внутривенно вводят кальция хлорид 20,0 - 30,0 г в форме 10% раствора, аскорбиновую кислоту (2 - 3 г крупным животным внутрь и 0,5 - 1,5 г внутривенно), витамины группы В, кофеин.

Отравления животных карбамидом

Карбамид (мочевина) – белый кристаллический, гигроскопичный порошок, без запаха, солоновато-горького вкуса, хорошо растворим в воде. Используется в качестве кормовой добавки жвачным для частичной замены протеина. Под влиянием фермента уреазы мочевина в

рубце распадается на углекислоту и аммиак. Азот аммиака усваивается микрофлорой рубца и идет на построение микробного белка.

Этиология. Несоблюдение инструкции по скармливанию карбамида (в частности превышение дозы, дача максимальных доз без предварительного приучения, нарушение кратности скармливания, скармливание голодным животным, в чистом виде или выпаивание в виде раствора). Щелочная среда в рубце способствует ускоренному поступлению аммиака в кровь (путем диффузии), что ведет к быстрому отравлению.

Клинические признаки. Кратковременное общее возбуждение, повышение болевой и тактильной чувствительности, обострение слуха, усиление перистальтики кишечника и гипотонии преджелудков, саливация, усиление диуреза, учащение дыхания, замедление ритма сердца, потливость, дрожание мускулатуры, усиленное потоотделение, дыхание глубокое, аритмичное. Перед гибелью животного наблюдается непроизвольное выделение мочи и кала, а иногда – выход из ротовой полости содержимого рубца, имеющего резкий запах аммиака. Смерть наступает через 1 - 2,5 часа после потребления карбамида.

Хроническое отравление сопровождается общим угнетением, усиливанием диуреза, парезом рубца, анорексией, понижением чувствительности; при достаточном обеспечении энергией – ожирением с одновременным снижением молочной продуктивности, нарушением воспроизводительной способности, низкой жизнеспособностью новорожденных телят.

Диагносят на основании анамнеза (скармливания мочевины с нарушением правил) и клинических признаков.

Лечение. Внутрь вводят органические кислоты: 0,5 - 1% раствор уксусной кислоты в дозе 2 - 4 литра, молочную (10-12 мл в 1 - 2 л воды). Для полного связывания аммиака и замедления дальнейшего гидролиза мочевины необходимо в рубец ввести 40% раствор формальдегида (120 - 150 мл на 1 л воды). 10% раствор магния сульфата внутривенно в дозе 50 - 150 мл или 10% раствор хлоралгидрата (до 100 мл). Для устранения обезвоживания внутрь вводят до 20 литров воды. Показано применение средств симптоматической терапии - стимулирующих дыхание и сердечную деятельность.

Профилактика. Назначают жвачным только при дефиците протеина, допускают замену протеина карбамидом не более чем на 30%. Суточную норму тщательно перемешивают с кормом и дают в три приема, не допуская выпаивания мочевины в виде раствора или с пойлом. Скармливать препарат начинают с минимальных доз и в течение двух недель доводят до максимальных, не допуская перерывов в скармливании.

6. Хлораты. Хлорхолинхлорид (ТУР). Тур (хлорхолинхлорид) - биологически активный химический препарат, регулятор роста, ретардант, вещество, препятствующее приросту в длину вегетативной массы побегов, механизм действия которого основан на сдерживании процессов роста клеток растяжением. Антипод фитогормона гиббереллина.

Концентрированный раствор представляет из себя густую желтоватую жидкость с неприятным запахом протухшей рыбы

Препарат выпускается в виде 58-70%-ного водного раствора.

В торговых сетях продаётся в ампулах по 5-10 мл.

Применяется для предотвращения нежелательного роста растений, сдерживает рост усов земляники. Препятствует вытягиванию рассады цветов и овощей, в том числе томатов и огурцов, при недостатке света. Применим и для древесных растений, при условии годового перерыва после использования.

Применение Тура на виноградниках уменьшает необходимость в чеканке.

При обработке виноградников следует с осторожностью применять на безкосточковых сортах с функционально женским цветком

Обрабатывать виноградные кусты препаратом Тур не более двух лет подряд. Лучше избегать обработок уже во второй год. Затем делают перерыв 1-2 года, далее можно возобновить обработку.

Тур необходим на гидропонике с продолжительным затоплением,. применяется При недостатке освещения в случае невозможности высадить рассаду в срок применяется для

временной консервации готовой к высадке рассады обработанный Туром газон не нуждается в стрижке, так как блокируется колошение и усиливается кущение злаков.

Для обработки рассады огурцов и томатов содержимое ампулы растворить в 10л. воды. Время обработки: 1-я за 10-12 дней до цветения, 2-я через 10-12 дней после цветения, 3-я — в начале созревания плодов. Длина побегов уменьшается на 25-30%, при неизменном числе узлов с сокращением длины муждоузлий обработка плодовых деревьев и виноградника проводится в три приёма: за 10-12 дней до цветения, сразу же после цветения и в начале созревания плодов. Эффект в виде замедления роста побегов наблюдается уже со второго по седьмой день после обработки туром при изменении окраски листьев на более темную.

Хлорхолинхлорид, ССС, ТУР, химический препарат. Применяется для опрыскивания некоторых растений в период вегетации: пшеницы — против полегания при повышенной влажности почвы (4—6 кг хлорхолинхлорида на 1 га), земляники, яблони и др. культур — для задержки развития пазушных почек, в результате чего усиливается плодоношение. Малотоксичен.

Применение Тура на землянике увеличивает количество соцветий, укорачивает и утолщает плодоножку, уменьшает количество усов. Время обработки земляники — до начала массового отрастания усов.

Препарат Тур применяют на огурцах перед цветением; уменьшается рост, увеличиваются боковые побеги. Прибавка урожая — 30-40%, поражаемость мучнистой росой уменьшается в 3-4 раза.

Применение Тура на плодовых деревьях повышает урожайность и количество плодов, особенно на второй год после обработки (двухкратная).

7. Зооциды. Зооциды делятся на две группы: яды однократной и многократной дозы. К первой группе относят соединения, обладающие антикоагулянтным действием: этилфенацин, зоокумарин, бродифакум, бромодиалон, куматетралил, флокумафен и приготовленные на их основе приманки, ко второй - цинка фосфид, крысицид и др.

Этиология. Попадание отравленных приманок в корм и поедание животными отравленных грызунов.

Клинические признаки. При отравлении ядами-антикоагулянтами признаки отравления проявляются спустя несколько дней после поедания приманок. Наблюдают угнетение, кровотечения из естественных отверстий, образование на поверхности тела припухлостей различной величины, учащение дыхания и сердцебиения. В дальнейшем снижается температура тела, гибель животных наблюдается от выраженной сердечной недостаточности.

Лечение. В качестве антидотов применяют препараты витамина К и кальция. Дополнительно вводят симптоматические средства.

Профилактика. Раскладывание приманок в местах недоступных для животных, своевременная уборка павших грызунов.

1.10 Лекция № 13 (2 часа).

Тема: Токсикология нитратов и нитритов, нитрозаминов.

1.10.1 Вопросы лекции:

1. Характеристика и токсикология мочевины.
2. Отравления нитратами и нитритами.

1.10.2 Краткое содержание вопросов:

1. Характеристика и токсикология мочевины.

1. Отравление животных карбамидом и другими аммонийными соединениями

Особенности физиологии пищеварения и обмена веществ у жвачных животных, позволяет восполнять часть недостающего протеина в рационе небелковыми синтетическими соединениями азота.

В рубце жвачных углеводы и жиры корма путем микробиальной ферментации расщепляются до конечных продуктов - летучих жирных кислот (ЛЖК) и кетокислот, которые являются основным энергетическим и пластическим материалом для всего организма. Белки и

другие соединения азота также распадаются с образованием сравнительно простых соединений - аммиака и ЛЖК. В дальнейшем эти продукты обмена используются микрофлорой в процессе жизнедеятельности для синтеза белков своего тела, которые служат питательным материалом животному, усваиваясь в съечуге и тонком отделе кишечника.

Наиболее широко в кормлении животных применяют мочевину, диаммоний фосфат, аммония сульфат и некоторые другие.

Мочевина (карбамид) - белый кристаллический, гигроскопичный порошок, без запаха, солоновато-горького вкуса, хорошо растворим в воде. Содержит 46% азота, но питательной ценности не имеет. По азоту 1 г карбамида эквивалентен 2,87 г протеина, переваримость составляет 70%.

Диаммоний фосфат - кристаллический порошок и гранулы белого или светло-серого цвета. Хорошо растворяется в воде. Содержит 20% азота и 23% фосфора. По содержанию азота 1 г диаммоний фосфата соответствует 0,87 г переваримого протеина.

Аммония сульфат - белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде. Содержит 21,2% азота и 25,9% серы. По содержанию азота 1 г смеси с мочевиной в соотношении 1:6 соответствует 1,8 г переваримого протеина.

При строгом соблюдении инструкции по скармливанию мочевина является высокоеффективным и безопасным веществом. Отравление проявляется при поступлении 0,45 г/кг массы, а 0,6 г/кг всегда сопровождается смертельным исходом. В тоже время и доза 0,25 г/кг может вызывать признаки токсикоза при выпаивании мочевины в форме раствора. У адаптированного КРС мочевина в дозе 1,0-1,5 г/кг вызывает смертельное отравление.

Выше указанные дозы являются ориентировочными, так как чувствительность животных к карбамиду значительно повышается при длительном голодании, ограничении водопоя, недостатке в рационе энергии, легкоферментирующихся углеводов (сахара) и минеральных веществ, белковом перекармливании и метаболическом ацидозе.

Животные с однокамерным желудком (лошади, свиньи) мало чувствительны к карбамиду в связи с тем, что значительная часть его всасывается уже в желудке и выводится с мочой без изменений.

Отравления животных солями аммония бывает редко, так как токсичность их значительно ниже.

Причины отравлений. Несоблюдение инструкций по скармливанию мочевины. Свободный доступ животных к мочевине.

Токсикодинамика. Мочевина как промежуточный продукт азотистого обмена для организма человека и животных мало токсична. Токсичность проявляется после поступления в пищеварительный тракт в определенных дозах. Карбамид в рубце взрослых жвачных животных под воздействием уреазы бактерий расщепляется до аммиака и карбаминовой кислоты, которая ввиду своей нестойкости распадается с образованием второй молекулы аммиака и углекислого газа. Значение pH в рубце составляет 5,0-6,5; в этих условиях аммиак превращается в ион аммония (NH_4^+). Для превращения NH_3 в NH_4^+ необходим ион водорода, который поступает из рубца. По мере увеличения концентрации NH_4^+ в рубце увеличивается и значение pH. Среда становится более щелочной вследствие утраты ионов водорода. Данный процесс может протекать очень быстро. Когда значение pH в рубце достигнет 8,0-9,0, NH_4^+ , вновь превращается в NH_3 , который быстро всасывается в кровь путем простой диффузии, а не в форме иона аммония, который проникает через клеточные мембранны путем активного транспорта более медленно. Концентрация аммиака в крови возрастает в 10 раз. При таком количестве детоксикация аммиака печенью затруднена.

Из крови аммиак проникает в клетки органов, где вызывает резкое торможение окислительно-восстановительных процессов, блокируя цикл Кребса путем отвлечения α -кетоглутаровой и щавелевоуксусной кислот с образованием глутаминовой и аспарагиновой аминокислоты. Это ведет к дефициту макроэргических соединений, к которому особенно чувствительна центральная нервная система.

При хроническом течении нарушаются окислительные процессы, постепенно приводящие к развитию кетоза, ацидоза, белковой и жировой дистрофии паренхиматозных органов, гипомагниемии, нарушению воспроизводительной функции, рождению нежизнеспособного молодняка.

Клинические признаки отравления проявляются спустя 10-15 минут, а при выпаивании несколько раньше.

Кратковременное общее возбуждение сопровождается потерей аппетита, повышением болевой и тактильной чувствительности, обострением слуха, усилением перистальтики кишечника и гипотонией преджелудков, саливацией, усилением диуреза, учащением дыхания, брадикардией, потливостью. Акт дефекации повторяется каждые 10-15 минут на протяжении 2-3 часов при несмертельном отравлении, акт мочеотделения - каждые 5-7 минут. Через 40-60 минут после первых симптомов появляется дрожание мускулатуры. Шерсть покрывается капельками пота, дыхание глубокое, аритмичное. Клонические судороги сменяются тетаническими, в один из приступов которых останавливается дыхание.

Перед смертью животного наблюдается непроизвольное выделение мочи и кала, а иногда - выход из ротовой полости содержимого рубца, имеющего резкий запах аммиака. Смерть наступает через 1-2,5 часа после потребления карбамида. Прогноз сомнительный или благоприятный при своевременно оказанной помощи. Иногда после приступов судорог состояние значительно улучшается и животное выздоравливает.

Хроническое отравление сопровождается общим угнетением, усилением диуреза, парезом рубца, анорексией, понижением чувствительности; при достаточном обеспечении энергией - ожирением с одновременным снижением молочной продуктивности, нарушением воспроизводительной способности, низкой жизнеспособностью новорожденных телят.

Патологоанатомические изменения. Трупное окоченение хорошо выражено; в грудной и брюшной полостях скопление жидкости соломенного цвета. Рубец сильно растянут жидким содержимым и газами, имеющими запах аммиака, геморрагическое воспаление слизистой оболочки сычуга и тонкого кишечника. Печень переполнена кровью, с признаками жировой дистрофии; иногда отмечаются очаги некроза. Под серозной оболочкой диафрагмы, плевры, под эндокардом и эпикардом точечные кровоизлияния. Отек легких.

Диагностика комплексная. Решающее значение имеет анамнез (отравление проявляется через 30-40 минут после скармливания мочевины) и клинические признаки (запах аммиака при отрыжке). Учитывают данные химико-токсикологического анализа (концентрация аммиака в рубце выше 1 мг/л, при норме 0,1-0,3 мг/л). pH содержимого рубца до 8,0-9,0.

Дифференцируют от отравления ФОС, ХОС, производными феноксикислот, триазина, цианидами и нитратами. Учитывают данные химико-токсикологического анализа, темно-коричневый цвет крови и сероватый цвет видимых слизистых оболочек.

Лечение комплексное. Направлено на ослабление гидролиза мочевины в преджелудках, замедлении всасывания аммиака в кровь. Для этого внутрь вводят молочную сыворотку или органические кислоты: 0,5-1% раствор уксусной кислоты в дозе 2-4 литра, молочную (10-12 мл в 1-2 л воды), пропионовую, лимонную кислоты, которые изменяют реакцию содержимого в кислую сторону, понижая активность уреазы, активируя переход NH3 в NH4+, и замедляя всасывание аммиака в кровь. С кислотами целесообразно ввести 1-2 литра 20-30% раствора сахара. Желательно ввести в рубец холодную воду, это снизит температуру в рубце и уменьшит каталитическую активность уреазы. Для полного связывания аммиака и замедления дальнейшего гидролиза мочевины необходимо в рубец ввести формалин (120,0-150,0 мл на 1 л воды). Образуется гексаметилентетрамин, который выводится почками.

Для восстановления цикла Кребса, внутривенно вводят натрия цитрат в дозе 0,025 г/кг в виде 5% раствора.

Для ослабления и купирования судорог вводят магния сульфат внутривенно в дозе 0,02-0,025 г/кг в виде 10-25% раствора; 10% раствор хлоралгидрата (до 100,0 мл) или диазепам. Для устранения обезвоживания внутрь задают до 20 литров воды или внутривенно

плазмозаменители. Применяют кордиамин, сульфокамфокаин, атропина сульфат. В соматогенную стадию назначают антимикробные, микроэлементы и витаминные препараты.

ВСЭ. При доброкачественных лабораторных показателях мясо используют на вареные мясные изделия или консервы. Мясо от животных, вынужденно убитых в состоянии агонии, в пищу не допускается, его скармливают пушным зверям после термической обработки.

Профилактика. Соблюдать инструкции по применению карбамида и других аммонийных соединений. Скармливают здоровым животным старше шести месячного возраста, точно соблюдая дозы. Оптимальная доза 0,25 г/кг живой массы. Приучают животных в течение 1-2 недель, постепенно увеличивая дозу, начинают давать по 10-20 граммов в сутки. При перерыве в скармливании мочевины, дальнейшее ее применение начинают опять с приучения, то есть с малых доз. Вводят мочевину в рацион в дозах, восполняющих до 30% переваримого протеина. Суточную дозу необходимо скармливать не менее чем за 2 приема, не допуская выпаивания в виде раствора и скармливания в чистом виде. Рацион должен быть полноценен по питательности; животные должны быть обеспечены водой. Применять менее токсичные препараты (карбамидный концентрат, минерально-аммонийных премиксов МП-8, -15, -30).

2. Отравления нитратами и нитритами.

Отравление животных растениями, накапливающими нитраты и нитриты.

Нитраты-соли азотной кислоты, нитриты-соли азотистой кислоты. Нитраты применяют в сельском хозяйстве в виде азотных удобрений: натриевой, кальциевой и калиевой селитр; сульфата и нитрата аммония.

Оптимальные дозы внесения в почву азотных удобрений, ориентировочно составляют от 100 до 120 кг/га под овощи и картофель, 140 под посевы ржи, пшеницы, ячменя и 120 кг/га под посевы культурных трав.

При производстве, транспортировке, хранении и применении удобрений возрастает вероятность загрязнения ими окружающей среды. Смываясь дождевыми и талыми водами, нитратный азот поступает в водоисточники, дренажные и грунтовые воды, которые, с одной стороны, могут стать причиной массовых отравлений скота и птицы, а с другой - создаются благоприятные условия для бурного роста водорослей, постепенно превращающих прозрачные водоемы в болота.

В соответствии с общими закономерностями круговорота азота в природе любые формы азотных соединений подвергаются нитрификации с участием специфических ферментных систем микроорганизмов почвы.

При благоприятных условиях (оптимальной температуре, влажности и интенсивности солнечного освещения, наличии макро- и микроэлементов) нитраты всасываются корневой системой растений и с участием нитрат-, нитрит-, гидроксиламин-редуктаз восстанавливаются до аммиака, который затем используется для синтеза аминокислот - предшественников растительного белка.

Нарушение оптимального соотношения всех перечисленных факторов ведет к накоплению нитратов в растениях, которые являются причиной массовых отравлений животных.

Наиболее активными накопителями нитратов являются: клевер, кукуруза, люцерна, горох, капуста кормовая, свекла, турнепс, картофель, кабачки (ботва), овес, пшеница, рожь, подсолнечник, горчица белая, листья дуба, клена, донники, крапива жгучая, лебеда, молочай, щавель большой, якорцы.

В большинстве отмеченных растений на 1 кг массы продукта может накапливаться до 15 г нитратов.

Повышенному накоплению нитратов в растениях способствуют:

Повышенное количество и кратность внесения удобрений;

Несбалансированное внесение азотных, фосфорных и калийных удобрений;

Недостаток в почве макро- и микроэлементов (марганца, магния, меди, железа);

Неблагоприятные климатические условия (длительная засуха, низкие температуры при пасмурной погоде, заморозки и др.);

Обработка растений гербицидами из группы 2,4-Д кислоты;

Молодые растения более интенсивно накапливают нитраты, особенно во второй половине лета. Селитры, внесенные в начальный период вегетации или незадолго до уборки, способствуют задержке нитратов в растениях.

В свежих растениях более токсичные нитриты присутствуют обычно в небольших количествах.

Нитраты сравнительно за короткое время под влиянием развивающихся микроорганизмов и редуктаз, разрушенных растительных клеток, восстанавливаются до нитритов, уровень которых повышается до токсического.

Способствуют переходу нитратов в нитриты в кормах:

Самосогревание зеленой массы.

Запаривание и варка кормов с медленным остыванием (в большей степени картофель, в меньшей свекла).

Замерзание кормов с последующим оттаиванием.

Сдабливание кормов молочнокислыми продуктами.

При повышенном содержании нитратов и нитритов в почве и растениях может идти образование нитрозосоединений, многие из которых обладают высокой токсичностью, мутагенной и канцерогенной активностью.

Токсикологическое значение. Токсичность кормов, воды с высоким содержанием нитратов и нитритов зависит от многих факторов: количества поступивших в организм нитратов и нитритов, физиологического состояния организма, сбалансированности рациона и др.

Жвачные животные менее чувствительны к нитритам, так как значительная их часть в рубце восстанавливается до аммиака. Свиньи, кролики и птица переносят большие дозы нитратов, так они уже в желудке всасываются в кровь и выводятся из организма без изменения.

Летальные дозы нитратов (мг/кг): для крупного рогатого скота 300-500, для овец 600-800, лошадей 600-700, свиней 800-1000; птицы 2000-3000. Летальные дозы нитритов: 100-150, 130-160, 30-50, 50-70 и 100-150 мг/кг соответственно.

Чувствительность животных к нитратам и нитритам значительно повышается при голодании, ограничении водопоя, заболевании колибактериозом и сальмонеллезом, одновременном применении с лечебной целью, особенно телятам, производных нитрофурана и нитроимидазола.

Причины отравлений. Скармливание: зеленой массы с повышенным содержанием нитратов; картофеля, корнеклубнеплодов после варки вместе с отваром; испорченных кормов; силоса, сенажа с повышенным содержанием нитратов и нитритов; попадание в корма и воду азотных удобрений.

Токсикодинамика. В пищеварительном тракте животных под влиянием динитрифицирующих микроорганизмов нитраты восстанавливаются до аммиака по схеме: нитрат \rightarrow нитрит \rightarrow гипонитрит \rightarrow гидроксиламин \rightarrow аммиак. У жвачных эти процессы наиболее интенсивно протекают в рубце, у других видов животных в толстом отделе кишечника. Поступление больших количеств ведет к постепенному накоплению промежуточных продуктов, особенно нитритов и гидроксиламина, которые затем всасываются в кровь и вызывают целый комплекс патологических явлений.

При отравлении отмечается гемическая гипоксия, наступающая вследствие перехода гемоглобина и миоглобина соответственно в метгемоглобин и метмиоглобин, которые теряют способность обратимо связывать кислород, так как железо их становится трехвалентным. Блокируются и другие железосодержащие ферменты (цитохромоксидаза). Развивается кислородное голодание тканей. Критическая концентрация метгемоглобина в крови составляет около 70% (норма 1%). Резко нарушаются окислительно-восстановительные процессы, дефицит макроэргических соединений приводит к нарушению функции центральной нервной системы, наиболее чувствительной к кислородному голоданию.

Нитраты и нитриты вызывают раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, нитриты снижают кровяное давление (активизация гуанилаткиназы) и ослабляют сердечную деятельность.

При хроническом отравлении развивается гемическая и цитотоксическая гипоксия, нарушение рубцового пищеварения и минерального обмена, проявляющегося резко выраженной гипомагниемией, гипокальциемией и гипофосфатемией; нарушается воспроизводительная функция. Нитраты действуют гонадотоксически, эмбриотоксически и тератогенно.

Клинические признаки. Отравление протекает молниеносно, остро, хронически.

При молниеносном течении наблюдается смерть животных в течение 30 минут от асфиксии. У жвачных при остром течении отравления через 2-3 часа появляются первые признаки отравления. Появляется беспокойство, затем общее угнетение, отсутствие аппетита, жажда, учащение мочеотделения, обильное выделение изо рта и ноздрей. Видимые слизистые оболочки становятся синевато-коричневыми. С развитием токсикоза учащается пульс (компенсаторная тахикардия), понижается кровяное давление, учащается дыхание. Смерть наступает от остановки дыхания в приступах клонико-тонических судорог через 6-8 часов.

При не смертельных отравлениях у беременных животных могут быть abortы.

У животных с однокамерным желудком отмечаются беспокойство, изменение ритма и глубины дыхания, усиление диуреза, рвота, диарея, болезненность брюшной стенки, обильные выделения из носовых ходов. В дальнейшем появляется прогрессирующая депрессия, изменение окраски слизистых оболочек, атаксия, ослабление сердечной деятельности и дыхания. Животные принимают неестественные позы. У свиней слюнотечение, тошнота или рвота. Перед смертью одышка и судороги.

Хроническое отравление характеризуется снижением прироста молодняка, матовостью шерсти и запаздыванием линьки, усиливанием диуреза, нередко гематурией, жаждой, отеками во второй половине беременности, abortами у коров и свиноматок, частыми случаями мертворождаемости, ослаблением жизнеспособности молодняка и послеродовыми парезами.

У птиц резко снижается выводимость, кровяные пятна внутри яйца, литье яиц и аномалии органов у цыплят.

Патологоанатомические изменения. Буровато-коричневая окраска артериальной и венозной крови (если нанести каплю на фильтровальную бумагу, цвет крови будет с кофейным оттенком, содержание метгемоглобина составляет около 30% и выше); неестественно красная окраска скелетных мышц; катарально-геморрагический гастроэнтерит; гиперемия и отек легких; печень глинистого цвета с очаговыми кровоизлияниями; многочисленные кровоизлияния под слизистыми и серозными оболочками; на слизистой преджелудков очаговые некрозы, содержимое с резким запахом аммиака или азотной кислоты.

При гистологическом исследовании обнаруживаются гемодинамические расстройства во внутренних органах и в мозге, дистрофические изменения клеток печени, почек, надпочечников, некробиоз миокарда.

Диагностика комплексная. Учитывают данные анамнеза, клинические признаки, патологоанатомические изменения; определяют количество метгемоглобина; содержание нитратов и нитритов в материале.

При дифференциации от острых инфекционных заболеваний следует учитывать, что при отравлении температура тела не повышается, а шоколадного цвета кровь свертывается, хотя и медленнее.

Лечение. Для восстановления метгемоглобина в гемоглобин внутривенно применяют: метиленовый синий (0,001-0,0025 г/кг, свиньям можно подкожно в области уха), хромосмон (0,1-0,25 мл/кг). Внутривенно натрия тиосульфат в дозе 0,025-0,05 г/кг, 40% раствор глюкозы с добавлением 5% аскорбиновой кислоты (0,005 г/кг).

Для ускорения восстановления нитритов внутрь вводят жвачным 10% раствор мелассы или сахара с добавлением 1% уксусной кислоты: крупным животным до 3 л, молодняку и мелкому рогатому скоту - до 1 литра.

Применяют цититон или лобелина гидрохлорид, атропина сульфат, коразол, кордиамин, эфедрина гидрохлорид, мезатон; внутривенно плазмозаменители. При судорогах диазепам.

При хроническом течении назначают витаминные препараты и премиксы: тривит, тетравит, рексвитал электролиты, полисоли микроэлементов и другие. Применяют препараты кальция и фосфора.

ВСЭ. Убой животных проводят не ранее чем через 72 часа после клинического выздоровления. При содержании в мясе NO_3^- до 100 мг/кг и NO_2^- до 10 мг/кг используют как условно годное. При более высоком содержании нитратов и нитритов мясо направляется для изготовления вареных колбас при условии пятикратного разбавления мясом от здоровых животных. Внутренние органы, кровь, желудочно-кишечный тракт и голова подлежат технической утилизации. От животных перенесших отравление, молоко используют спустя 72 часа после клинического выздоровления.

Профилактика. Не допускать контакта животных с азотными удобрениями, строго соблюдать нормы внесения азотных удобрений под кормовые культуры, правильно приготавливать и скармливать корма.

Максимально допустимый уровень нитратов в кормах (мг/кг):

Комбикорм, силос 500; зернофураж и зеленые корма 300; костная мука 250; жмыхи и шроты 200; свекла 800; сено 1000.

Содержание нитритов во всех кормах не должно превышать 10 мг/кг. Суточная доза нитратов в рационе и воде не должна превышать для:

- крупного рогатого скота 0,2 мг/кг;
- лошадей и овец 0,4 мг/кг;
- свиней 0,6 мг/кг;
- кроликов и кур 1 мг/кг живой массы.

В воде ПДК нитратов составляет 45 мг/кг, в молоке 200 мг/кг.

1.11 Лекция № 14-15 (4 часа).

Тема: Фитотоксикозы.

1.11.1 Вопросы лекции:

1. Отравление ядовитыми веществами растительного происхождения.
2. Растения вызывающие преимущественно симптомы поражения центральной нервной системы.
3. Растения, вызывающие преимущественно симптомы поражения органов дыхания и пищеварительного тракта.

1.11.2 Краткое содержание вопросов:

1. Отравление ядовитыми веществами растительного происхождения.

Фитотоксикология - это наука, изучающая ядовитые вещества растительного происхождения или отравления животных ядовитыми растениями.

В настоящее время известно более 10000 ядовитых растений. Из них около 120 видов встречаются на территории Республики Беларусь.

Для травоядных и частично всеядных животных растения составляют основной вид корма и значительная часть кормовых отравлений обусловлена именно этим фактором. Животные, находясь на пастбище, потребляют достаточное количество растительного корма, но, в тоже время, избегают ядовитых растений, так как многие из них горькие, имеют неприятный запах. В результате технологических обработок растения превращаются в однородную массу и животные не в состоянии отличить полезное растение от вредного, и наступает отравление. Помимо этого, некоторые культурные растения - клевер, люцерна просо, сорго и т.д. в результате нарушений технологии заготовки, хранения, приготовления к скармливанию, могут стать токсичными (например, свекла накапливает нитраты, которые при обработке переходят в более токсичные нитриты).

2. Растения вызывающие преимущественно симптомы поражения центральной нервной системы.

2. Классификация ядовитых растений.

Единой общепринятой классификации ядовитых растений нет.

I. Наиболее простой является ботаническая классификация по семействам (крестоцветные, пасленовые, лилейные и т.д.).

II. Клиническая классификация по Гусынину. Она основана на влиянии растений на те или иные системы организма животного.

1. Растения с преимущественным действием на ЦНС.

2. Растения с преимущественным действием на желудочно-кишечный тракт и одновременно на ЦНС и почки.

3. **Растения, вызывающие преимущественно симптомы поражения органов дыхания и пищеварительного тракта.**

3. Растения с преимущественным действием на пищеварительный тракт и органы дыхания.

4. Растения с преимущественным действием на сердце и т.д. всего 19 групп.

III. По химической природе действующих начал (алкалоиды, гликозиды, гликоалкалоиды, эфирные масла, смолистые вещества и т.д.).

IV. По действующим началам и характеру действия их на те или иные органы и системы. (Классификация смешанного типа).

1. Растения, содержащие алкалоиды.

2. Растения, содержащие гликозиды.

2.1. Азотсодержащие гликозиды - циангликозиды (лен, клевер).

2.2. Азот и серу содержащие гликозиды - тиогликозиды. Образуют горчичные эфирные масла (рапс, горчица).

2.3. Не содержащие азота. Сердечные гликозиды (наперстянка, ландыш, горицвет).

2.4. Содержащие сапонин-гликозиды и лактон протоанемонин - обладают гемолитическим действием (растения семейства лютиковых, молочайных).

3. Растения, содержащие гликоалкалоиды (соланин). Семейство пасленовых – картофель, паслен.

4. Растения, содержащие эфирные масла (полынь, пижма) и смолистые вещества (вех ядовитый).

5. Растения, содержащие органические кислоты и соли (оксалаты - соли щавелевой кислоты - щавель, кислица).

6. Фотосенсибилизирующие растения, т.е. повышающие чувствительность кожи к действию солнечного света (гречиха, просо, зверобой).

7. Растения, накапливающие нитраты (практически все растения).

8. Растения, вызывающие нарушение углеводного обмена:

8.1. Богатые углеводами (сахарная свекла);

8.2. Растения, содержащие фермент тиамина (хвощ, папоротник).

9. Растения, понижающие свертываемость крови (донник, душистый колосок).

10. Растительные корма представляющие опасность для животных (жмыхи, шроты, барда). Может быть остановка сердца (в диастоле). Смерть в течение 1-2 часов от момента отравления.

1. Растения, содержащие холинолитические алкалоиды.

1. Общая характеристика алкалоидов

Алкалоиды - сложные органические соединения, обладающими щелочными свойствами. Большинство алкалоидов содержат азот, углерод, водород и кислород. В чистом виде это твердые, плохо растворимые в воде и хорошо в органических растворителях вещества. Часть алкалоидов не содержат кислород и являются жидкостями.

В растениях алкалоиды встречаются в виде солей органических кислот: щавелевой, молочной, лимонной, яблочной, янтарной. Соли, в отличие от оснований, легко растворимы в воде, что делает алкалоиды более токсичными. Количество алкалоидов в растениях различно и составляет от 0,001% до 10% в пересчете на сухое вещество. Большинство растений содержит

по одному алкалоиду, но некоторые могут содержать и несколько: белена - 4, дурман и красавка по 3, мак сноторвый - более 20. Количество алкалоидов зависит от почвенно-климатических условий. Большинство алкалоидов - сильные яды, характеризующиеся весьма токсичным действием на организм даже в минимальных дозах, оказывая тонкое избирательное действие на определенные органы или системы. Предполагают что, алкалоиды защищают растения от насекомых и паразитических грибов.

В химическом отношении алкалоиды различны: производные пиридина - атропин, конин, никотин; пурина - кофеин; фенантрена - морфин; индола - стрихнин и т.д.

2. Отравление животных растениями, содержащими алкалоиды группы атропина.

К растениям, содержащим алкалоиды группы атропина относят дурман, белену, красавку и некоторые другие.

Дурман (*Datura stramonium*) - однолетнее растение семейства пасленовых. Встречается повсеместно. Произрастает на полях, пустырях, в садах, у обочин дорог. Содержит: гиосциамин, атропин, скополамин (гиосцин). Ядовито все растение.

Белена черная (*Hyoscyamus niger*). Известно более 20 видов. Это однолетнее и двулетнее растение семейства пасленовых. Места произрастания аналогичны. Содержит гиосциамин, скополамин (гиосцин). Ядовито все растение.

Красавка (*Atropa belladonna*) - многолетнее растение семейства пасленовых. В диком виде встречается редко. Культивируют как источник лекарственного сырья. Содержит гиосциамин, атропин, дубоизин.

Причины отравлений.

1. Скармливание сена, сенажа и силоса засоренного выше перечисленными растениями.

2. Скармливание зернофуража, мякины, засоренной семенами белладонны.

3. Поедание голодными животными ядовитых растений ранней весной и поздней осенью, когда травостой не богат.

Токсикодинамика. Алкалоиды довольно стойкие соединения, сохраняются в сырых и высушенных растениях, не теряют токсичности при силосовании. Наиболее чувствительны лошади и крупный рогатый скот. Отравление у лошадей отмечается при поедании 120,0-180,0 г высушенной травы дурмана или белены, у крупного рогатого скота - от 60,0 г. Реже отравление отмечается у овец и коз. Кролики не чувствительны к красавке.

Алкалоиды оказывают М-холинолитическое действие, вызывают паралич парасимпатической нервной системы, нарушаются функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и органов зрения. Атропин и гиосциамин в больших дозах вызывают возбуждение центральной нервной системы, которое сменяется торможением и параличами. Скополамин наоборот, угнетает кору головного мозга и продолговатый мозг, вызывая ослабление дыхания вплоть до остановки. У лактирующих животных алкалоиды выделяются с молоком, придавая ему токсические свойства.

Клинические признаки проявляются через 2-6 часов сильным возбуждением (вплоть до буйства), расширением зрачков, дальтонизмом. Животные стремятся вперед и могут травмировать окружающих. Позднее отмечается угнетение, появляется осторожность в движениях, неуверенная походка, характерный блеск глаз, тахикардия, экстрасистолия. Дыхание частое, затем поверхностное и редкое, афония. Моторика желудочно-кишечного тракта замедляется, возможны тимпания, метеоризм, запоры, сухость слизистых оболочек и кожных покровов, трепет мускулатуры и судороги. Гипертермия развивается вследствие влияния ядовитых начал на гипоталамус. Иногда через 7-8 дней наступает выздоровление. В некоторых случаях животные гибнут спустя 4-6 часов. Смерть наступает в результате асфиксии вследствие резкого угнетения дыхания, или сердечно-сосудистой недостаточности.

Патологоанатомические изменения не характерны. Катаральный гастроэнтерит, гиперемия мозга, дистрофия миокарда, инфильтраты в жировой клетчатке около почек, печени, желудка.

Диагностика комплексная, с учетом данных химико-токсикологического анализа.

Лечение. Подкожно или внутривенно вводят антидоты, которые ослабляют холинолитическое действие алкалоидов: прозерин- 0,05-0,1 мг/кг; выпускают форме 0,05% раствора в ампулах по 1 мл и в порошке; галантамина гидробромид- 0,2-0,5 мг/кг, выпускают в 0,1, 0,25, 0,5 и 1% растворе в ампулах по 1 мл. Как можно быстрее промывают преджелудки или желудок 0,5% раствором танина или вводят через зонд активированный уголь с последующим промыванием 0,1%-ным раствором калия перманганата, после чего назначают солевые слабительные. Внутривенно вводят изотонические растворы натрия хлорида и глюкозы, 4%-ный раствор натрия гидрокарбоната. Диурез форсируют фуросемидом 1-10 мг/кг внутривенно. При возбуждении применяют 2,5%-ный раствор аминазина, в дозе 1-2 мг/кг. Для устранения судорог- хлоралгидрат ректально, 25%-ный раствор магния сульфата в/м 0,2 мл/кг (0,05 г/кг), 20%-ный раствор натрия оксибутират в дозе 0,05-0,1 г/кг внутривенно, 0,5%-ный раствор диазепама внутривенно в дозе 0,5 мг/кг. При отравлении скополамином внутримышечно вводят 5%-ный раствор эфедрина гидрохлорида 1мг/кг. При гипертермии- жаропонижающие, физические методы охлаждения. Для купирования тахикардии внутривенно вводят 0,25%-ный раствор анаприлина (0,1 мг/кг, 1 мл в амп.) или 0,25%-ный раствор изоптина (0,5 мг/кг, 2 мл в амп.). Показаны сердечные гликозиды.

При угнетении дыхания вводят подкожно: кофеин-бензоат натрия (2-10 мг/кг), кордиамин 0,5 мл/10кг или коразол (10%-ный раствор - 1мл) в такой же дозе. При снижении артериального давления- 1% раствор мезатона в дозе 0,5 мг/кг внутривенно и глюкокортикоиды. Применение адреналина противопоказано.

ВСЭ. Внутренние органы утилизируют. Мясо после органолептических и бактериологических исследований условно-годное или утилизируют.

Профилактика. Не допускать поедания животными ядовитых растений.

5. Отравление люпином.

Люпин (*Lupinus*) - род однолетних и многолетних растений семейства бобовых. Известно около 200 видов. Основными являются люпин синий (узколистный), белый, желтый, многолистный. Используется чаще в виде зеленой подкормки и для силосования. По содержанию суммы алкалоидов в семенах люпины подразделяются на:

1. Безалкалоидные (0 - 0,025%).
2. Малоалкалоидные (0,025 - 0,1%).
3. Алкалоидные (горькие) более 0,1%.

Для кормовых целей следует применять безалкалоидные и малоалкалоидные люпины.

Люпины содержат: люпинин и анагирин (пр. квинолизидина), люпанин, люпинидин, спартеин, и др. Содержаться во всех частях растений, но более всего в семенах, менее в зеленой массе. Алкалоиды термостабильны и хорошо растворимы в воде. Токсическая доза для крупного рогатого скота 20 мг/кг, смертельная 30 мг/кг.

Причины отравлений. Скармливание животным зеленой массы, силоса, соломы с повышенным содержанием алкалоидов; зерна (семян), концентратов в которых добавлена мука семян люпина; пастьба животных после уборки люпина.

Токсикодинамика. При остром отравлении алкалоид люпинин действует на центральную и вегетативную нервную систему, вызывая возбуждение с последующим угнетением, поражением центра дыхания и блокадой Н-холинорецепторов соматических нервов (кураподобное действие); обладает гепатотоксическим и фотосенсибилизирующим действием. Анагирин и алкалоиды пиперидина (аммодендрин, N-ацетилгистрин) оказывают тератогенное действие. При хроническом отравлении (люпиноз) алкалоиды накапливаются в печени, вызывая разрушение печеночных клеток с последующей заменой соединительной тканью. В результате развивается дистрофия, а затем цирроз, ведущие за собой нарушение пищеварения и в последующем других систем. Алкалоиды нарушают обмен элементов в печени: способствуют накоплению меди, селена и потере цинка. У переболевших животных повышается чувствительность к люпину, сохраняющаяся более года.

Клинические признаки. Наиболее чувствительны овцы. При остром течении после кратковременного возбуждения отмечается стойкое угнетение, анорексия. Температура тела

повышена, запор, затем понос. Сильная одышка, храп, атаксия, конвульсии, кома. При употреблении люпина между 40 и 70 днем беременности уменьшается подвижность плода в матке, что приводит к деформации конечностей, воспалению суставов, сколиозу позвонков, расщеплению нёба.

Хроническое течение характеризуется общим угнетением, желтухой, расстройством пищеварения. Летом экзантемы, дерматиты, отеки подкожной клетчатки. Постепенное исхудание переходит в кахексию.

Патологоанатомические изменения. При остром течении: гастроэнтерит, желтуха, дистрофия печени, почек, миокарда. При хроническом течении: желтуха, цирроз печени, истощение, дерматиты.

Диагностика комплексная, дифференцируют от отравления соединениями Си.

Лечение. Внутрь задают кислоты: солянную, 10,0-20,0 мл разведенной кислоты в 0,1-0,4% концентрации; молочную 5,0-10,0 мл 40% кислоты в форме 2% раствора; уксусную кислоту в дозе 10,0-40,0 мл 30% в виде 0,2-0,5% концентрации, цинка сульфат в дозе 0,025 г/кг, 1 раз вдень до выздоровления. Рекомендован танин 10,0-20,0 г в 0,5-1% растворе, касторовое масло крупным животным в дозе от 250,0 до 800,0 мл, свиньям до 100,0 мл. Внутривенно вводят натрия тиосульфат в дозе 0,01-0,025 г/кг, 40% раствор глюкозы. Применяют симптоматические средства. При хроническом течении лечение малоэффективно. Лечение при экзематозных поражениях осуществляется по правилам хирургии. Противопоказаны щелочи, так как они ускоряют резорбцию яда.

ВСЭ. Внутренние органы утилизируют. Мясо считают условно-годным.

Профилактика. 1. Не допускать скармливания высокоалкалоидных люпинов. 2. Зеленая масса люпина в рационе должна составлять не более 30 % по питательности. 3. Силосование проводить наполовину с другими культурами. 4. Высевать семена, содержащие не более 5% семян высокоалкалоидных люпинов. 5. Проводить сортообновление 1 раз в 4 года. 6. После уборки люпина поля необходимо перепахать, не допуская выпаса животных. 7. Переболевшим животным не скармливать люпин в течение 2 лет.

6. Отравление чемерицей

Чемерица Лобеля (*Veratrum Lobelianum*), белая, черная, даурская - травянистое растение, до 1,5 м в высоту. Распространена повсеместно. Чаще встречается в южных регионах Беларуси, в лесах, на закустаренных пастбищах, лугах. Содержит алкалоиды: до 2% в корнях, корневище и 0,5% в остальных частях растений: протовератрин А и В, йервин, рубийервин, гермерин, вералозинин и другие. Наиболее чувствительны к чемерице лошади.

Причины отравлений. Поедание на пастбище, скармливание силоса и сенажа засоренного чемерицей. Передозировка настойки чемерицы (доза для крупного рогатого скота 5,0-12,0 мл, мелкому рогатому скоту 2,0-4,0 мл, свиньям 1,0-2,0 мл).

Токсикодинамика. Алкалоиды чемерицы обладают местным и общим действием. При попадании на кожу и слизистые оболочки алкалоиды оказывают раздражающее действие, приводящее к чиханию, слюнотечению, усилинию перистальтики и рвоте.

После всасывания алкалоиды вызывают деполяризацию клеточных мембран, особенно окончаний блуждающего нерва; кратковременно возбуждают центральную и периферическую нервную систему, действует на поперечно-полосатую мускулатуру, усиливая ее сокращения и удлиняя время расслабления. Нарушается внутрисердечная проводимость.

Клинические признаки. Отравление протекает в острой форме, которое проявляется уже спустя 1-2 часа после поедания растений. У крупного рогатого скота отмечается кратковременное возбуждение, сменяющееся угнетением, обильная саливация, отсутствие жвачки, повышенное потоотделение. Самый характерный симптом интоксикации - рвота. Огромное количество содержимого преджелудков выбрасывается наружу. Рвота может продолжаться несколько часов.

У лошадей сильное возбуждение сменяется угнетением. Отмечаются позывы к рвоте, выделение содержимого желудка через носовые ходы (регургитация), колики, мышечная дрожь, сильное потоотделение, учащенный диурез, дыхание замедленное, поверхностное.

Смерть наступает от паралича дыхательного центра и блокады внутрисердечной проводимости. ЛД100 -200,0 г высущенного растения.

Патологоанатомические изменения. Застойная гиперемия внутренних органов, отек легких, зернистая дистрофия печени, почек; катаральный или катарально-геморрагический гастроэнтерит.

Диагностика комплексная.

Лечение. Промывают желудок раствором танина, калия перманганата, назначают адсорбенты, позднее слабительные и симптоматические средства: коразол или кордиамин, кофеин-бензоат натрия, растворы глюкозы, кальция хлорида; витамин В1. Судороги купируют diazepamом, натрия оксибутиратом. В соматогенную фазу отравления применяют атропина сульфат.

ВСЭ. Внутренние органы утилизируют. Мясо после органолептических и бактериологических исследований условно-годное или утилизируют.

Профилактика. Не допускать попадания в корм чемерицы. Соблюдать дозу настойки чемерицы.

2. Отравления растениями содержащими алкалоиды разных химических групп.

7. Отравление болиголовом.

Болиголов пятнистый (*Conium maculatum*) - двухлетнее растение, распространено повсеместно, особенно на почвах богатых влагой, имеет запах мышиной мочи. Содержит алкалоиды производные пиперидина: конин, N-метилконин, g-коницеин, конгидрин, псевдоконгидрин. Наибольшее их количество содержится в незрелых семенах - до 2% и листьях - до 0,5%.

Наиболее чувствительны крупный рогатый скот и свиньи. Животные обычно не поедают растение из-за неприятного запаха. Может поедаться с другими травами в измельченной зеленой массе. Отравление возможно весной и осенью.

Токсикодинамика. Алкалоиды хорошо растворимы в воде, быстро всасываются, вызывают паралич центральной нервной системы и холинергических нервов. Обладает никотино-, куареподобным и тератогенным действием.

Клинические признаки. Отравление протекает остро. Быстро развивается общее угнетение, обильная саливация, появляется шаткая походка, трепет, частое мочеиспускание, тимпания, расширение зрачков, брадикардия, угнетение дыхания, паралич конечностей, кома. Выдыхаемый воздух и непроизвольно выделяющаяся моча имеют запах мышиной мочи. У лошадей характерным признаком является скрежет зубами и повышенная потливость. Смерть наступает вследствие угнетения дыхания.

Патологоанатомические изменения не характерны. Катаральный гастроэнтерит. Содержимое желудочно-кишечного тракта имеет запах болиголова.

Диагностика комплексная.

Лечение симптоматическое. Проводят промывание желудка 0,1% раствором калия перманганата. Задают танин, адсорбенты, и несколько позже солевые слабительные. При тахикардии внутривенно вводят 2% раствор лидокаина гидрохлорида в дозе 0,05 мл/кг (1 мг/кг), при возбуждении аминазин; при судорогах diazepam, хлоралгидрат. Осторожно применяют вещества возбуждающие центральную нервную систему: кофеин-бензоат натрия, эфедрина гидрохлорид, цититон, лобелин, они могут спровоцировать судороги. Внутривенно вводят раствор глюкозы. Показан форсированный диурез. Для нормализации мышечного тонуса применяют прозерин или галантамина гидробромид.

ВСЭ. Внутренние органы утилизируют. Мясо после органолептических и бактериологических исследований условно-годное или утилизируют.

Профилактика. Не допускать попадания в корм животных болиголова.

8. Отравление аконитами.

Аконит - сильно ядовитое многолетнее травянистое растение из семейства лютиковых. Существует несколько видов аконитов, наиболее распространен аконит аптечный (*Aconitum napellus*). Главный алкалоид: производное нордитерпена- аконитин, весьма ядовит. Наиболее

чувствительны овцы. Смертельные дозы для человека - 3-4 мг; для животных 0,02-0,05 мг/кг массы, 5 граммов травы может вызвать смерть у взрослого человека.

Токсикодинамика. Холинотропный яд. Вначале аконитин возбуждает центральную нервную систему, в особенности дыхательный центр и периферические нервы – окончания двигательных, чувствительных, секреторных и возвратного нервов. Оказывает нейротоксическое (кураподобное), кардиотоксическое (блокирует внутрисердечную проводимость), антиперистическое действие, которое обусловлено возбуждающим (в малых дозах) или угнетающим (в больших дозах) влиянием на ЦНС с ганглиоблокирующим эффектом. Затем аконитин блокирует Mg^{+2} зависимую $Na^{+}K^{+}$ -АТФ-азу; при этом повышается уровень внутриклеточного натрия и внеклеточного калия; возникает длительная деполяризация, замедляется реполяризация легковозбудимых мембран (миокардиоциты, нервные клетки). При уменьшении концентрации калия внутри клетки, снижается электрическая функция миокардиоцита, наступает асистолия. Аконитин проявляет местное раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт.

Клинические признаки. В начале токсикоза сильное возбуждение, саливация, позывы к рвоте, учащение дефекации и диуреза. Вслед за возбуждением нервной системы наступает ее угнетение и паралич (потеря чувствительности, мышечная слабость, сухость слизистых оболочек, дыхание становится тяжелым, частым, с хрипами, брадикардия, паралич сердца и дыхания). Возможны судороги. Смерть наступает при явлениях паралича дыхания. При больших дозах причиной смерти может быть остановка сердца (в диастоле). Смерть в течение 1-2 часов от момента отравления.

Патологоанатомические изменения. Воспалительные явления с кровоизлияниями в слизистых оболочках пищеварительного тракта и под эпикардом, отек легких. Миокард красновато-серого цвета, дряблый; селезенка увеличена, дряблая, на разрезе темно-красно-коричневая. Печень плотная, увеличена.

Диагностика комплексная.

Лечение. Промывают желудок 0,2%-ным раствором танина с взвесью активированного угля или 0,1% раствором калия перманганата, внутрь солевое слабительное, активированный уголь, обильное питье. Инфузионная терапия, форсированный диурез. Внутривенно капельно вводят глюкозо-новокаиновую смесь (0,5 мл/кг 1% раствора новокаина и 3-4 мл/кг 5% раствора глюкозы); внутримышечно 0,05 г/кг магния сульфата. Назначают витамины: 15 мг/кг витамина С, по 2,5 мг/кг витамина В1 и В6 внутримышечно 1 раз в сутки. При нарушениях сердечного ритма внутривенно вводят 0,1-0,2 мл/кг (0,01-0,02 г/кг) 10% раствора новокаинамида или 0,1-0,2 мг/кг 0,25% раствора обзидана (анаприлина). При тахикардии подкожно вводят 0,05-0,1 мг/кг прозерина (осторожно!); при брадикардии- 0,1 мг/кг атропина сульфата подкожно, 1-1,5 мг/кг кокарбоксилазы, 0,2 мг/кг АТФ в виде 1% раствора внутримышечно. При возбуждении и судорогах вводят внутривенно хлоралгидрат; при коликах- 0,4 мг/кг платифиллина гидротартрата в виде 0,2% раствора подкожно. При гиперкалиемии инсулин с глюкозой, при гипокалиемии калий не назначают. Антигистаминные препараты: димедрол, пипольфен (дипразин), супрастин. Диазепам (седуксен) не назначают, так как он может усугублять нарушение внутрисердечной проводимости.

ВСЭ. Внутренние органы утилизируют. Мясо после органолептических и бактериологических исследований условно-годное или утилизируют.

Профилактика. Не допускать попадания в корм животных аконитов.

1. Отравления растениями, содержащими гликозиды.

Гликозиды - это сложные органические эфироподобные вещества, чаще растительного происхождения, состоящие из гликона и агликона.

Гликон - сахаристая или углеводная часть, которая представлена различными органическими сахарами - глюкоза, фруктоза, сахароза, и др.

Агликон - несахаристая часть, представленная различными соединениями -альдегидами, спиртами, терпенами, кислотами и др..

Гликозиды подразделяются на:

1. Циангликозиды
2. Тиогликозиды
3. Сердечные гликозиды
4. Сапонин-гликозиды

Описано более 200 видов растений содержащих гликозиды.

1. Отравление животных растениями содержащими циангликозиды.

К растениям, содержащим циангликозиды относят: вику, клевер, лен посевной, люцерну, просо, сорго, судансскую траву, кукурузу, бобовник, лядвенец рогатый, манник, черемуха, осока, мятыник. Из косточковых - вишня, слива, персик, миндаль и др. В нашей зоне наибольшее токсикологическое значение имеют клевер, лен, вика, кукуруза.

Содержащиеся во всех этих растениях циангликозиды в обычных условиях безвредны, но при ферментативном расщеплении в желудочно-кишечном тракте, при хранении и при подготовке к скармливанию, они выделяют сильнейший яд - синильную кислоту. Для расщепления гликозида необходим специфический фермент: во льне, содержится линамарин: необходима линаза; в сорго- дуррин, расщепляет его фермент эмульсин. Амигдалин косточковых также расщепляет эмульсин.

В растениях гликозид и фермент, его расщепляющий, расположены в различных частях. Для их контакта и взаимодействия необходимо измельчение, слеживание растений, их разжевывание и мацерация в преджелудках, повышенная температура и влажность (оптимальная температура 35-500С), воздействие ферментов желудочно-кишечного тракта, микроорганизмов, грибов и кислот.

Количество образующейся синильной кислоты в растениях различно и зависит от количества циангликозидов в растениях, а также от:

- погодных условий. Способствуют накоплению дожди; после сильной жары - холод или заморозки;
- времени суток. В полдень гликозидов больше;
- внесения азотных удобрений. Больше азота- больше гликозидов;
- периода вегетации. Во льне больше гликозидов к концу вегетации, у сорго наоборот.

Количество их зависит и от части растения. Во льне больше в семенах и коробочках. Причины отравлений.

1. Поедание животными большого количества цианогенных растений.
2. Скармливание полежавшей в куче, разогревшейся зеленой массы, силоса и сенажа из вышеуказанных растений.
3. Выпас животных на полях засеянных льном или после его уборки.
4. Скармливание льняного жмыха и льняной мякины.
5. Нарушение технологии приготовления и применения отваров из семян льна.
6. У человека: отравление косточками вишни, сливы, абрикоса, миндаля или настойками из них.

Отравление чаще наблюдается у крупного рогатого скота, так как они поедают большое количество зеленого корма и в рубце есть условия для ферментативного расщепления гликозидов.

Смертельная доза синильной кислоты 0,5 г для крупных животных и 0,1 г для овец. Для человека 0,05-0,07 г.

Токсикодинамика. Синильная кислота, поступив в организм хорошо проникает через клеточные мембранны. Вследствие сродства CN- к трехвалентному железу цитохромоксидазы (геминфермента) происходит ее блокада в митохондриях и тем самым затрудняется передача кислорода от гемоглобина клеткам и развивается гистотоксическая гипоксия. Нарушаются процессы окислительного фосфорилирования и синтез АТФ, поражается ЦНС. Смерть наступает от асфиксии. Синильная кислота вызывает слабое раздражение слизистой оболочки глаз и носоглотки. Галоидопроизводные синильной кислоты обладают сильным раздражающим действием, и относятся к группе раздражающих отравляющих веществ.

Клинические признаки отравления проявляются спустя 15-60 минут после поступления яда. При больших дозах - течение молниеносное, при средних - острое.

При молниеносном отравлении сильное возбуждение, обильная саливация. Животное падает в судорогах и погибает от асфиксии.

При остром отравлении: позывы к рвоте, обильная саливация, у жвачных - атония рубца. Характерна ярко-красная окраска слизистых оболочек и кожных покровов, кратковременное возбуждение. Животные принимают не естественные позы, позволяющие облегчить дыхание: свиньи - позу сидячей собаки. Позднее нарушается дыхание (становится редкое и глубокое), судороги, животное падает на землю, понижается кровяное давление. Смерть может наступить в течение 2 часов. Животные, перенесшие отравление, в течение 6-8 часов выздоравливают. Хроническое отравление проявляется дерматитами, конъюнктивитом, диареей, угнетением, и если не изъять токсикогенные корма наступает гибель животных.

Патологоанатомические изменения.

Содержимое желудочно-кишечного тракта имеет запах синильной кислоты (горького миндаля). Мидриаз. Венозная гиперемия и отек легких. Гиперемия слизистых оболочек. Геморрагический гастроэнтерит. Не ярко выраженный, геморрагический диатез сердца, почек, мочевого пузыря, иногда жировая дистрофия печени. Плохо свернувшаяся ярко-алая венозная и артериальная кровь. Разложение трупов даже в теплую погоду происходит очень медленно.

Диагностика комплексная, с учетом химико-токсикологического анализа. Синильную кислоту обнаруживают в рвотных массах и содержимом желудочно-кишечного тракта. Проводят исследования как можно раньше, так как синильная кислота очень летучая. Дифференцируют от молниеносного течения сибирской язвы и других остро протекающих инфекций.

Лечение. При молниеносной форме заболевание прогрессирует слишком быстро, и терапевтическое вмешательство невозможно. При острой форме для освобождения цитохромоксидазы от молекулы циана необходимо срочно ввести специфические антидоты. Прежде всего, вводят метгемоглобинообразователи. Наличие в метгемоглобине трехвалентного железа (сродство к нему в связи с этим молекулы циана) и используют для целей извлечения циана из цитохромоксидазы (из клеток). В результате этого образуется соединение цианметгемоглобин. В качестве метгемоглобинообразователей рекомендуется вдыхание амилнитрита, а еще лучше пропилнитрита (0,5-5,0 мл). Метиленовый синий вводят внутривенно в дозе 0,004-0,006 г/кг в форме 1% раствора, или 1% раствор метиленового синего в 25% растворе глюкозы (хромосмон) в дозе 0,4-0,6 мл/кг. Повторно вводят не раньше чем через час. При неблагоприятном прогнозе применять метиленовый синий не следует, так как при вынужденном убое мясо будет окрашено в синий цвет.

Натрия нитрит вводят внутривенно в дозе 0,01 - 0,02 г/кг в 1% или 2% растворе. Он является наиболее сильным метгемоглобинообразователем, но растворы его нестойки. Соединение циана с метгемоглобином является непрочным, и циан сравнительно быстро отщепляется по мере разрушения цианметгемоглобина. Чтобы предупредить рецидив отравления после применения метгемоглобинообразователя, практически сразу в/в вводят 30% раствор натрия тиосульфата в дозе 0,05-0,07 г/кг. Образующиеся роданиды, выводятся через почки. Вводят витамин В12. При судорогах диазепам. В начальных стадиях отравления эффективно внутривенное введение 40% раствора глюкозы в дозе 0,3-0,5 г/кг. Образовавшиеся циангидрины в виде продуктов расщепления выделяются почками. Необходимо отметить, что глюкоза связывает только внеклеточный CN-.

Для нейтрализации в желудочно-кишечном тракте синильной кислоты используют сахар или глюкозу. Сахар крупным животным применяют в дозе 200,0-500,0; свиньям 30,0-200,0; собакам 10,0-100,0 г. Глюкозу крупным животным задают в дозе 30,0-150,0; свиньям 10,0-30,0; собакам 2,0-10,0 г в чистом виде или с 3% раствором железа сульфата III или 5% раствором натрия гидрокарбоната из расчета 1-2 мл/кг массы. Выпивать необходимо через каждые 2-3 часа. При необходимости назначают цититон или лобелина гидрохлорид, симптоматические средства.

ВСЭ. Мясо условно годное. Внутренние органы утилизируют.

Профилактика. Контролировать заготовку и скармливание цианогенных растений. Не выпасать скот на полях с цианогенными растениями сразу после дождя, по росе, после утренних заморозков. При скармливании льняного жмыха и мякины проверять наличие в них циангликозидов. Отвар и слизь из семян льна готовить согласно технологии и применять в свежем виде.

2. Отравление животных растениями содержащими тиогликозиды.

Растения, содержащие тиогликозиды, относятся к семейству крестоцветных.

Горчица полевая (*Sinapis arvensis*) - сорняк, однолетнее растение. Горчица черная - культивируется на Нижнем Поволжье и Северном Кавказе для получения лекарственного сырья. Из семян получают горчичное масло, остающийся жмых используют для получения горчичного порошка, эфирного масла, приготовления комбикормов. Действующее начало: гликозид синигрин, содержится во всех частях растения, особенно много в семенах, под действием фермента мирозина расщепляется с образованием алилово-горчичных масел.

Рапс (*Brassica napus*) - однолетнее или двухлетнее растение семейства крестоцветных. Кормовая культура. Из семян получают рапсовое масло, которое по вкусовым качествам приближается к соевому и подсолнечному. После получения масла остается жмых и щрот, которые используют для приготовления комбикормов. Содержит глюконопин, выделяет кротонилово-горчичное масло. Токсикологический интерес представляют жеруха лесная, редька дикая, пастушья сумка, сурепица обыкновенная и др.

Причины отравлений.

Скармливание больших количеств зеленой массы рапса и других подобных растений после цветения и зерноотходов загрязненных семенами рапса.

Токсикодинамика. Токсическое действие проявляют горчичные масла, которые образуются из тиогликозидов. Они могут образовываться в самих растениях, жмыхах, щротах, желудочно-кишечном тракте животных.

Горчичные масла раздражают слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. После всасывания в кровь поступают в органы и ткани, выделяясь через почки и органы дыхания, вызывают нефрит и острый отек легких с быстрым летальным исходом. При длительном действии горчичные масла поражают щитовидную железу.

Клинические признаки. Наиболее чувствительны к эфирным горчичным маслам молодые животные, особенно поросы отъемыши, лошади, однако возможны отравления и других видов, а так же уток, гусей и цыплят.

Отравление чаще острое. Симптомы отравления проявляются спустя 1-3 часа после приема корма. Отмечают угнетение, потерю аппетита, гастроэнтерит, усиленную саливацию, диарею, фибриллярные подергивания скелетных мышц. Температура тела повышена. Мочеотделение частое, в моче - кровь. Иногда кровь в молоке. Прогрессирует ослабление сердечной деятельности, в легких мелко- и крупнопузырчатые хрипы, затрудненное дыхание, кашель, отек легких. Возможна смерть в течение 24 часов от асфиксии.

У птиц посинение гребня, тяжелое дыхание, истечение пенистой жидкости из клюва и ноздрей. Реже отмечают хроническое течение, при котором симптомы сглажены и растянуты во времени.

Патологоанатомические изменения.

Содержимое желудка или рубца с запахом горчичных масел. Катарально-геморрагический гастроэнтерит. Отек легких. Дистрофия паренхиматозных органов.

Диагностика комплексная.

Лечение. Промывают желудок раствором танина или калия перманганата. Назначают обволакивающие, солевые слабительные, свиньи рвотные. Внутривенно вводят гипертонические растворы глюкозы до 1 литра и кальция хлорида. Сердечные. Антимикробная терапия. Анальгетики. Спазмолитики. Антигистаминные.

ВСЭ. При вынужденном убое животных мясо используют без ограничений.

Профилактика. Все вышеперечисленные растения использовать для кормления животных и заготовки сена до цветения. Не допускать пастьбу животных по выгонам с цветущими и плодоносящими крестоцветными растениями, а также заготовку сена при засорении им травостоя. Зерноотходы, содержащие большое количество семян этих растений (выше 1-2%) следует скармливать животным, в том числе водоплавающим птицам (уткам и гусям), только после максимального удаления семян из корма или же их можно использовать только для кормления кур, индеек и цесарок.

3. Отравление животных растениями, содержащими сапонин-гликозиды и лактон протоанемонин.

Наиболее распространенные растения:

Авран лекарственный (*Gratiola officinalis*), содержит грациолин, обладающим резким раздражающим действием. Чувствительны лошади и КРС.

Куколь (*Agrostemma githago*), содержит гиттагин и агростоммовую кислоту. Наиболее ядовиты семена. Чувствительны лошади, КРС, свиньи и птицы.

Очный цвет (*Anagallis arvensis*), содержит цикламин.

Молочай (*Euphorbia*), содержит эйфорбин; придает молоку розовый оттенок.

Первоцвет весенний (*Primula veris*), содержит сапонины, эфирное масло, гликозиды, аскорбиновую кислоту.

Мыльнянка обыкновенная (*Saponaria officinalis*), содержит сапонарин.

Пролеска (*Mercurialis*), содержит метиламин, триметиламин, эфирные масла, сапонины.

Лактон протоанемонин в основном содержат растения семейства лютиковых: (Ветреница дубравная *Anemone nemorosa*, Ломонос *Clematis*, Лютики *Ranunculus*, Прострел *Pulsatilla patens*) и рогоглавниковых (Рогоглавник пряморогий *Seratocephalus othoceras*).

Причины отравлений. Поедание растений в свежем виде или при попадании в сено. Некоторые растения при высушивании и силосовании не опасны: аронник и белокрыльник пятнистые.

Токсикодинамика. Сапонины и протоанемонин обладают местным раздражающим и гемолитическим действием. Они вызывают воспалительные изменения в слизистой оболочке ЖКТ, а после всасывания гемолиз форменных элементов крови. Сапонины отдельных растений оказывают выраженное диуретическое, антибактериальное, желчегонное и лактогенное действие. Протоанемонин угнетает ЦНС.

Клинические признаки. Признаки отравления животных растениями, содержащими сапонингликозиды и лактон протоанемонин, в основном идентичны. У свиней: отказ от корма, слюнотечение, рвота; у лошадей колики, диарея; у жвачных гипотония и атония рубца, отсутствие жвачки. Отмечается атаксия, угнетение, ослабление сердечной деятельности, частое мочеиспускание, гематурия. Дыхание поверхностное и учащенное, судороги перед смертью. Возможны отравления телят, получавших молоко от коров, которые выпасались на пастбищах засоренных этими растениями.

Патологоанатомические изменения. Геморрагический гастроэнтерит, гемодинамические расстройства в паренхиматозных органах. Легкие отечны, кровенаполнены. Дистрофия паренхиматозных органов. Моча красная, слизистая мочевого пузыря с кровоизлияниями. Кровь плохо свернувшаяся.

Диагностика комплексная.

Лечение. Промывают желудок или преджелудки 2% раствором натрия гидрокарбоната, назначают адсорбенты с последующим назначением солевых слабительных. Слабительные масла не применять. Назначают вяжущие, обволакивающие, противосудорожные, спазмолитики, анальгетики, противомикробные препараты, кофеин-бензоат натрия, сердечные гликозиды, растворы глюкозы. При атонии преджелудков: настойку чемерицы или тимпанол, внутривенно гипертонический раствор натрия хлорида. В соматогенной стадии отравления назначают витамины и препараты железа.

ВСЭ. При вынужденном убое животных мясо используют для приготовления колбас и консервов. Внутренние органы на корм пушным зверям.

Профилактика. Не допускать попадания растений в корм животным. Засоренность пастбищ сапонин- иprotoанемонинсодержащими растениями не должна превышать 1-3%, а выше 10% опасна.

4. Отравление животных растениями, содержащими сердечные гликозиды.

Сердечные гликозиды содержаться в различных видах наперстянки, в горицвете, ландыше, обвойнике, желтушнике, харге и других растениях. Гликозиды всех перечисленных растений имеют общее строение, а в больших дозах и схожее токсическое действие на сердце.

Наперстянка (*Digitalis*), различают 34 вида. Наиболее распространены: пурпурная (*D.rupicola*), крупноцветковая (*D.grandiflora*), ржавая (*D.ferruginea*), шерстистая (*D.lanata*), ресничная (*D.ciliata*). Это двулетние или многолетние растения, произрастающие в лесах среди кустарников, по склонам холмов в Западной Европе, на Урале, в Скандинавии, в Западной Сибири. Культивируют как лекарственное растение. В растениях содержатся первичные (генуинные) гликозиды, которые в процессе высушивания и хранения под влиянием ферментов расщепляются и превращаются во вторичные гликозиды- дигоксин, гитоксин и дигитоксин, которые и являются действующими веществами препаратов наперстянки.

Адонис весенний (*Adonis vernalis*). Многолетнее травянистое растение. Цветки крупные, одиночные, золотисто-желтые. Широко распространен на территории СНГ. Содержит цимарин и адонидин, строфантин К.

Ландыш майский (*Convallaria majalis*) содержит конваллатоксин, конваллазид, конваллатоксол, сапонин конвалларин, кислоты.

Причины отравлений. Засорение зеленой массы или сена вышеперечисленными растениями. Передозировка лекарственных средств.

Токсикодинамика. Все растение, особенно листья ядовиты. Высушивание и варка не устраниют их токсичность. На слизистые оболочки и неповрежденную кожу гликозиды действуют раздражающе. Гликозиды наперстянки очень медленно всасываются через слизистую оболочку кишечника, и их действие проявляется после некоторого латентного периода (10 ч).

Клинические признаки отравления дозозависимы и появляются через 6-10 часов после поедания растений, слюнотечением, потерей аппетита, позывами к рвоте. У свиней и собак рвота, колики, понос, учащение диуреза. Прогрессирующая брадиаритмия с желудочковыми экстрасистолами, блок внутрисердечного проведения, кардиогенный шок, синдром малого сердечного выброса, нарушение мозгового кровотока. Дыхание затрудняется и учащается. Астения. Смерть от асфиксии. Выздоровление при не смертельных отравлениях протекает медленно.

Патологоанатомические изменения. Геморрагический гастроэнтерит. Миокард сокращен, кровоизлияния под эпи- и эндокардом. Нередко дилатация сердца. В легких венозный застой. Отек головного мозга и его оболочек.

Диагностика комплексная. Дифференцируют от отравления соединениями бария.

Лечение. Удалить содержимое желудочно-кишечного тракта (окислители, солевые слабительные). Назначают адсорбенты, вяжущие, обволакивающие, фуросемид. Для связывания сердечных гликозидов применяют унитиол в дозе 0,01-0,025 г/кг. Для уменьшения концентрации кальция в сыворотке крови внутривенно вводят трилон Б (0,025-0,075 г/кг) в виде 0,2-0,4% раствора, или натрия цитрат внутрь в виде 2% раствора 1 мл/кг. При гиперкалиемии водят инсулин (0,5 ЕД/кг) и магния сульфат 0,05 г/кг внутримышечно в виде 25% раствора, которые увеличивают поступление калия в клетку. Для коррекции ацидоза и гиперкалиемии внутривенно вводят так же натрия гидрокарбонат. Иногда наблюдается и гипокалиемия, К⁺ плазмы ниже 3,5 мэкв/л. Калия хлорид при таком состоянии вводят осторожно, внутривенно, в виде 0,5% раствора на 10% растворе глюкозы со скоростью 40,0 мл в мин, в дозе 1 г/13,4-26,8 кг, или 0,5-1,0 мэкв/кг/час. 1 грамм KCL содержит 13,4 мэкв K⁺. Внутривенно вводят панангин 0,25 мл/кг. При этом не допускать гиперкалиемии, так как угнетается проводимость в сердце.

При всех типах брадикардий подкожно вводят атропина сульфат в дозе 0,05-0,1 мг/кг. Для купирования тахиаритмий вводят внутривенно лидокаин в дозе 0,001-0,002 г/кг в виде 0,5% раствора.

Противопоказаны мезатон, анаприлин, препараты кальция, β -адреномиметики (норадреналин, адреналин, изадрин) которые вызывают при этой патологии фибрилляцию желудочков.

ВСЭ. Мясо условно годное. Внутренние органы на корм пушным зверям.

Профилактика. Не допускать попадания растений в корм животным. Соблюдать дозы препаратов сердечных гликозидов.

1.12 Лекция № 16 (2 часа).

Тема: Формирование ксенобиотического профиля. Источники поступления поллютантов в среду.

1.12.1 Вопросы лекции:

1. Ксенобиотический профиль среды
2. Источники поступления токсикантов в среду

1.12.2 Краткое содержание вопросов:

1. Ксенобиотический профиль среды

С позиций токсиколога абиотические и биотические элементы того, что мы называем окружающей средой - все это сложные, порой особым образом организованные агломераты, смеси бесчисленного количества молекул.

Для экотоксикологии интерес представляют лишь молекулы, обладающие биодоступностью, т.е. способные взаимодействовать немеханическим путем с живыми организмами. Как правило, это соединения, находящиеся в газообразном или жидкоком состоянии, в форме водных растворов, адсорбированные на частицах почвы и различных поверхностях, твердые вещества, но в виде мелко дисперсной пыли (размер частиц менее 50 мкм), наконец вещества, поступающие в организм с пищей.

Часть биодоступных соединений утилизируется организмами, участвуя в процессах их пластического и энергетического обмена с окружающей средой, т.е. выступают в качестве ресурсов среды обитания. Другие же, поступая в организм животных и растений, не используются как источники энергии или пластический материал, но, действуя в достаточных дозах и концентрациях, способны существенно модифицировать течение нормальных физиологических процессов. Такие соединения называются чужеродными или ксенобиотиками (чуждые жизни).

Совокупность чужеродных веществ, содержащихся в окружающей среде (воде, почве, воздухе и живых организмах) в форме (агрегатном состоянии), позволяющей им вступать в химические и физико-химические взаимодействия с биологическими объектами экосистемы составляют ксенобиотический профиль биогеоценоза. Ксенобиотический профиль следует рассматривать как один из важнейших факторов внешней среды (наряду с температурой, освещенностью, влажностью, трофическими условиями и т.д.), который может быть описан качественными и количественными характеристиками.

Важным элементом ксенобиотического профиля являются чужеродные вещества, содержащиеся в органах и тканях живых существ, поскольку все они рано или поздно потребляются другими организмами (т.е. обладают биодоступностью). Напротив, химические вещества, фиксированные в твердых, не диспергируемых в воздухе и нерастворимых в воде объектах (скальные породы, твердые промышленные изделия, стекло, пластмасса и др.), не обладают биодоступностью. Их можно рассматривать как источники формирования ксенобиотического профиля.

Различные природные коллизии, а в последние годы и хозяйственная деятельность человека, порой существенным образом изменяют естественный ксенобиотический профиль многих регионов (особенно урбанизированных). Химические вещества, накапливающиеся в среде в несвойственных ей количествах и являющиеся причиной изменения естественного

ксенобиотического профиля, выступают в качестве экополлютантов (загрязнителей). Изменение ксенобиотического профиля может явиться следствием избыточного накопления в среде одного или многих экополлютантов (таблица 1).

Таблица 1. Перечень основных экополлютантов

Загрязнители воздуха

Загрязнители воды и почвы

Газы: Оксиды серы Оксиды азота Оксиды углерода Озон Хлор Углеводороды Фреоны
Пылевые частицы: Асбест Угольная пыль Кремний Металлы

Металлы (свинец, мышьяк, кадмий, ртуть) Пестициды хлоорганические (ДДТ, алдрин, диэлдрин, хлордан) Нитраты Фосфаты Нефть и нефтепродукты Органические растворители (толуол, бензол, тетрахлорэтилен) Низкомолекулярные галогенированные углеводороды (хлороформ, бромидхлорметан, бромоформ, тетрахлорметан, дихлорэтан) Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) Полихлорированные бифенилы Диоксины Дибензофураны Кислоты

Далеко не всегда это приводит к пагубным последствиям для живой природы и населения. Лишь экополлютант, накопившийся в среде в количестве, достаточном для инициации токсического процесса в биоценозе (на любом уровне организации живой материи), может быть обозначен как экотоксикант.

Экотоксикокинетика - раздел экотоксикологии, рассматривающий судьбу ксенобиотиков (экополлютантов) в окружающей среде: источники их появления; распределение в абиотических и биотических элементах окружающей среды; превращение ксенобиотика в среде обитания; элиминацию из окружающей среды.

2. Источники поступления токсикантов в среду

К числу природных источников биодоступных ксенобиотиков, по данным ВОЗ (1992), относятся: переносимые ветром частицы пыли, аэрозоль морской соли, вулканическая деятельность, лесные пожары, биогенные частицы, биогенные летучие вещества. Другим источником ксенобиотиков в среде, значение которого неуклонно возрастает, является деятельность человека

Важнейшим элементом экотоксикологической характеристики поллютантов является идентификация их источников. Решить эту задачу далеко не просто, т.к. порой вещество поступает в среду в ничтожных количествах, иногда в виде примесей к вполне безобидным субстанциям. Наконец возможно образование экополлютанта в окружающей среде в результате абиотических или биотических трансформаций других веществ.

Многочисленные абиотические (происходящие без участия живых организмов) и биотические (происходящие с участием живых организмов) процессы в окружающей среде, направлены на элиминацию (удаление) экополлютантов.

2.1. Выбросы

Многие ксенобиотики, попав в воздух, почву, воду приносят минимальный вред экосистемам, поскольку время их воздействия ничтожно мало. Вещества, оказывающиеся резистентными к процессам разрушения, и, вследствие этого, длительно персистирующие в окружающей среде, как правило, являются потенциально опасными экотоксикантами.

Постоянный выброс в окружающую среду персистирующих поллютантов приводит к их накоплению, превращению в экотоксиканты для наиболее уязвимого (чувствительного) звена биосистемы. После прекращения выброса персистирующего токсиканта он еще длительное время сохраняется в среде. Так, в воде озера Онтарио в 90-е годы определяли высокие концентрации пестицида мирекс, использование которого было прекращено еще в конце 70-х годов. В водоемах испытательного полигона BBC США во Флориде, где в 1962 - 1964 годах был с исследовательскими целями распылен Оранжевый Агент, спустя 10 лет ил содержал 10 - 35 нг/кг ТХДД (при норме, по стандартам США - 0,1 пкг/кг, России - 10 пкг/кг).

К числу веществ, длительно персистирующих в окружающей среде, относятся тяжелые металлы (свинец, медь, цинк, никель, кадмий, кобальт, сурьма, ртуть, мышьяк, хром), полициклические полигалогенированные углеводороды (полихлорированные дibenзодиоксины

и дибензофураны, полихлорированные бифенилы и т.д.), некоторые хлорорганические пестициды (ДДТ, гексахлоран, алдрин, линдан и т.д.) и многие другие вещества.

2.2. Абиотическая трансформация

Подавляющее большинство веществ подвергаются в окружающей среде различным превращениям. Характер и скорость этих превращений определяют их стойкость.

На стойкость вещества в окружающей среде влияет большое количество процессов. Основными являются фотолиз (разрушение под влиянием света), гидролиз, окисление.

Свет, особенно ультрафиолетовые лучи, способен разрушать химические связи и, тем самым, вызывать деградацию химических веществ. Вода, большее при нагревании, быстро разрушает многие вещества. В результате превращения химических веществ в окружающей среде образуются новые вещества. При этом их токсичность иногда может быть выше, чем у исходного агента. Так в результате фотоокисления паратиона в среде может образовываться параоксон. Токсичность последнего для млекопитающих в несколько десятков раз выше, чем у исходного вещества.

Фотохимические превращения в окружающей среде 2,4,5-трихлорфеноксикусной кислоты, известного гербицида, может приводить к образованию опасного экополлютанта 2,3,7,8-тетрахлодибензо-р-диоксина

Еще один хорошо известный пример: образование нитрозосоединений. Так, по данным ученых США, в почве, в кислой среде, легко вступают в соединение с нитритами целый ряд пестицидов. Среди них диалкилтиокарбаматы, тиокарбамоилдисульфины, соли феноксикусной кислоты и др. Образующиеся нитрозосоединения, рассматриваются в настоящее время, как возможные канцерогены.

2.3. Биотическая трансформация

Абиотическое разрушение химических веществ обычно проходит с малой скоростью. Значительно быстрее деградируют ксенобиотики при участии биоты, особенно микроорганизмов (главным образом бактерий и грибов), которые используют их как питательные вещества. Процесс биотического разрушения идет при участии энзимов. В основе биопревращений веществ лежат процессы окисления, гидролиза, дегалогенирования, расщепления циклических структур молекулы, отщепление алкильных радикалов (деалкилирование) и т.д. Деградация соединения может завершаться его полным разрушением, т.е. минерализацией (образование воды, двуокиси углерода, других простых соединений). Однако возможно образование промежуточных продуктов биотрансформации веществ, обладающих порой более высокой токсичностью, чем исходный агент. Так, превращение неорганических соединений ртути фитопланктоном может приводить к образованию более токсичных ртутьорганических соединений, в частности, метилртути. Подобное явление имело место в Японии на берегах бухты Минамато в 50 - 60х годах. Поступавшая в воду залива ртуть со стоками фабрики по производству азотных соединений, трансформировалась биотой в метилртуть. Последняя концентрировалась в тканях морских организмов и рыбы, служившей пищей местного населения. В итоге у людей, потреблявших рыбу, развивалось заболевание, характеризовавшееся сложным неврологическим симптомокомплексом, у новорожденных детей отмечались пороки развития. Всего было зарегистрировано 292 случая болезни Минамато, 62 из них закончились гибелью людей.

2.4. Процессы элиминации, не связанные с разрушением

Некоторые процессы, происходящие в окружающей среде, способствуют элиминации ксенобиотиков из региона, изменяя их распределение в компонентах среды. Загрязнитель с высоким значением давления пара может легко испаряться из воды и почвы, а затем перемещаться в другие регионы с током воздуха. Это явление лежит в основе повсеместного распространения относительно летучих хлорорганических инсектицидов, таких как линдан и гексахлорбензол.

Перемещение ветром и атмосферными течениями частиц токсикантов или почвы, на которых адсорбированы вещества, также важный путь перераспределения поллютантов в окружающей среде. В этом плане характерен пример полициклических ароматических

углеводородов (бензпирены, дибензпирены, бензантрацены, дибензантрацены и др.). Бензпирен и родственные ему соединения как естественного (главным образом вулканического), так и антропогенного происхождения (выброс металлургического, нефтеперерабатывающего производств, предприятий теплоэнергетики и т.д.) активно включаются в биосферный круговорот веществ, переходя из одной среды в другую. При этом, как правило, они связаны с твердыми частицами атмосферной пыли. Мелкодисперсная пыль (1-10 мкм) длительно сохраняется в воздухе, более крупные пылевые частицы достаточно быстро высыпаются на почву и в воду в месте образования. При извержении вулканов пепел содержит большое количество таких веществ. При этом, чем выше выброс, тем на большее расстояние рассеиваются поллютанты.

Сорбция веществ на взвешенных частицах в воде, с последующим осаждением приводит к их элиминации из толщи воды, но накоплению в донных отложениях. Осаждение резко снижает биодоступность загрязнителя.

Перераспределению водо-растворимых веществ способствуют дожди и движение грунтовых вод. Например, гербицид атразин, используемый для защиты широколиственных растений в сельском и парковом хозяйстве США, повсеместно присутствует там в поверхностных водах. По некоторым данным до 92% исследованных водоемов США содержат этот пестицид. Поскольку вещество достаточно стойкое и легко растворимо в воде оно мигрирует и в грунтовые воды и там накапливается.

1.13 Лекция № 17-18 (4 часа).

Тема: Микотоксикозы.

1.13.1 Вопросы лекции:

1. Общая характеристика микроскопических грибов, микотоксинов и их химическая структура. Афлатоксины. Охратоксины. Трихотеценовые микотоксины. Зеараленон и его производные.
2. Пути поступления микотоксикозов в организм.
3. Патогенез и клиническая картина отравления микотоксинами.
4. Лечение и профилактика микотоксикозов.

1.13.2 Краткое содержание вопросов:

1. **Общая характеристика микроскопических грибов, микотоксинов и их химическая структура. Афлатоксины. Охратоксины. Трихотеценовые микотоксины. Зеараленон и его производные.**

1. Общая характеристика микотоксикозов.

Микотоксикозы - это заболевания сельскохозяйственных животных, возникающие в результате поступления в организм ядов микозного происхождения. При этом сами грибы, не паразитируют в организме животных.

Микотоксикозы имеют характерные особенности, отличающие их от других заболеваний: внезапность проявления, массовость, короткий инкубационный период, отсутствие контагиозности, затухание болезни при смене кормов.

Грибы, которые вызывают микотоксикозы делятся на 2 большие группы:

1. Грибы-паразиты. Поражают живые растения, чаще злаки в период вегетации.
2. Грибы-сапрофиты. Размножаются на мертвых растениях и кормах.

Для развития грибов необходимы определенные условия:

1. Влажность корма. Оптимальная влажность для развития грибов составляет 25-35%. При более высокой (50% и более) влажности развитие грибов замедляется.

2. Относительная влажность воздуха 95-100% способствует развитию грибов, а 75-80% - замедлению.

3. Температура. Оптимальной для развития грибов является температура 35-50⁰С.

4. Вид корма. На живых растениях развитие замедляется. После их переработки активность повышается.

Одним из важнейших моментов при исследовании микотоксикозов является выделение и изучение микотоксинов. На данное время выделены около 2000 видов различных токсинов; 47 из них являются высокотоксичными, 45 обладают канцерогенным и мутагенным действием.

Микотоксины могут длительное время оставаться в корме после гибели образующих их грибов и, как правило внешний вид корма не всегда является критерием безопасности.

Микотоксины - высокомолекулярные соединения, устойчивые к высоким температурам, не разрушаются при обработке паром, сушке.

Животные и человек на протяжении всей жизни чувствительны к микотоксинам, так как иммунитет против них не вырабатывается. Наиболее распространенным микотоксикозом является стахиботриотоксикоз.

2. Стахиботриотоксикоз.

Стахиботриотоксикоз (*Stachybotryotoxicosis*) - это острое или подострое отравление животных, возникающее при поедании кормов пораженных грибом *Stachybotrys alternans*.

Отравление зарегистрировано у лошадей, крупного рогатого скота, свиней, овец, птицы. Наиболее восприимчивы лошади.

Для стахиботриотоксикоза характерны быстрота распространения и массовость поражения. Споры гриба распространяются аэрогенным путем; могут переноситься животными, человеком и насекомыми. Гриб развивается только на соломе, мякине, стерне, слабее на сене. На живых растениях гриб не паразитирует. Необходимым условием для развития гриба является высокая влажность субстрата (25-35%) и достаточно высокая температура (22-25°C).

Токсикодинамика. Местно-раздражающее действие токсина ведет к воспалительным процессам и некрозу на слизистой оболочке ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.

2. Пути поступления микотоксикозов в организм.

Резорбтивное действие характеризуется поражением центральной нервной системы. Вследствие глубоких изменений в ЦНС, а затем в кроветворных органах (костном мозге, селезенке, лимфатических узлах) и сосудистой системе нарушается кровообращение, развивается гиперемия, застойные явления, происходят резкие изменения в морфологическом составе крови и некробиотические процессы. Поражается эндотелий и стенка кровеносных сосудов, отмечается воспалительные и некротические процессы в них: стенки сосудов становятся дряблыми; порозность их возрастает. Под влиянием токсина замедляется свертываемость крови. В паренхиматозных органах происходят дегенеративные изменения, нарушается минеральный обмен.

Вследствие резко выраженной проницаемости кровеносных сосудов образуются очаги некроза на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта: создаются условия для проникновения в ткани микроорганизмов, в результате чего может быть возникновение вторичных заболеваний.

3. Патогенез и клиническая картина отравления микотоксинами.

Клинические признаки. У лошадей токсикоз может протекать в подострой (типичной) и острой (атипичной) формах.

При подостром течении токсикоза условно выделяют 3 клинических стадии. Через 1-3 дня после поедания пораженного корма у лошадей появляются местные поражения слизистой рта, губ и кожи нижней части головы. Возникает стоматит, часто отмечаются некротические поражения на слизистой рта в области щек, десен, твердого неба. Температура тела в этот период нормальная или временами несколько повышена. Продолжительность этой стадии 8-20 дней.

Вторая стадия заболевания развивается после более длительного скармливания пораженного корма и характеризуется ухудшением общего состояния, слабостью, быстрой утомляемостью при работе, что выражается в появлении одышки, дрожании мышц конечностей. Иногда наблюдаются подъемы температуры тела.

Продолжающееся кормление пораженным кормом приводит к развитию третьей стадии. Наступает резкое ухудшение общего состояния, температура тела повышается до 40°C и более,

наблюдается угнетение, полный отказ от корма, расстройство пищеварения, некрозы на слизистой оболочке рта, исхудание и смерть.

Атипичная форма (острая) обусловлена поеданием в короткий срок большого количества сильно токсичного корма. Клинические признаки не характерны. Температура тела повышается до 410С, пульс аритмичный, учащенный, отмечается признаки нарастающего отека легких (одышка, цианоз слизистых оболочек и др.). Возникают депрессивные явления: сильное угнетение, расстройство координации движений, ослабление зрения, потеря чувствительности. Смерть в течение 24-36 часов.

У крупного рогатого скота условно выделяют 2 стадии болезни. В первую стадию (предклиническую) развиваются нарушения в крови (нейтрофилия). Во вторую отмечают повышение температуры тела, отсутствие аппетита, стойкое угнетение. У животных могут наблюдаться истечения из ноздрей. Развивается гипотония преджелудков, а затем атония. В тоже время усиливается перистальтика кишечника, появляются поносы, иногда с примесью крови. Уменьшается лактация, отмечается мышечная дрожь, судороги, угнетение дыхания, сердечной деятельности и гибель.

У свиней наблюдаются некротические поражения губ, пятака, вымени, расстройство пищеварения, массовые кровоизлияния за ушами, в области живота, ануса, иногда язвы. Часто поражаются соски, в этих случаях заболевают поросы-сосуны.

Патологоанатомические изменения. Язвенно-некротический стоматит, эзофагит, гастроэнтероколит, геморрагический диатез, серозный или геморрагический лимфаденит заглоточных, подчелюстных и брыжеечных лимфоузлов. Зернистая дистрофия печени, почек, миокарда, очаговые некрозы в печени. Острая венозная гиперемия и отек легких, отек мозга.

Диагностика комплексная с учетом анамнеза, клинических признаков, данных патологоанатомического вскрытия, гематологических и микологических исследований. Дифференцируют у лошадей от пустулезного стоматита, аспергиллотоксикоза; у крупного рогатого скота - пастереллеза и ящура; у свиней от чумы, ящура, дизентерии.

Лечение. Исключают из рациона пораженные грибом корма. Промывают желудочно-кишечный тракт 0,1% раствором калия перманганата, задают слабительные. Назначают голодный режим. Применяют антимикробные средства: антибиотики группы аминогликозидов, цефалоспорины; фторхинолоны. Внутривенно вводят глюкозу, кальция хлорид, натрия тиосульфат, калия йодид 0,01-0,015 г/кг в виде 10% раствора. Назначают кофеин-бензоат натрия, антигистаминные, витамины В₁, С и РР. Пораженные слизистые оболочки обрабатывают раствором фурацилина, риванола или танина; экскориации на коже обрабатывают мазью «Лантавет».

ВСЭ. При вынужденном убое желудочно-кишечный тракт утилизируют, внутренние органы и тушу направляют на техническую утилизацию или многократно (1:10) разбавляют мясом здоровых животных и используют для изготовления вареных мясных продуктов.

Профилактика. Соблюдают правила заготовки и хранения кормов. Пораженную стахиботрисом солому можно распознать по темно-серому цвету и наличию черного, сажистого налета, легко снимающегося при прикосновении рукой.

3. Фузариотоксикозы.

Фузариотоксикозы (Fusariotoxicosis) - ряд микотоксикозов, развивающихся при скармливании животным кормов, загрязненных микотоксинами, производимыми грибами из рода *Fusarium*. Термин «фузариотоксикозы» объединяет ряд микотоксикозов. Наиболее изучены: АТА (алиментарно-токсическая алейкия), зеараленонтоксикоз (Ф-2 токсикоз) и Т-2 токсикоз.

АТА (алиментарно-токсическая алейкия) - фузариотоксикоз, развивающийся при поедании перезимовавших в поле зерновых кормов, пораженных токсикогенным грибом *Fusarium sporotrichiella*, производящим токсины: Т-2, РТ-2 токсин, Т-2 триол.

К ним чувствительны все виды животных, птица, человек. Молодняк более чувствителен. У лошадей заболевание чаще регистрируют в стойловый период. У крупного

рогатого скота - в пастбищный. При пастьбе поздней осенью или ранней весной, когда из-за неблагоприятных погодных условий остались неубранные зерновые культуры.

Токсикодинамика. После попадания в организм токсинов грибов вначале поражается центральная нервная система. Развивается геморрагический диатез в результате увеличения проницаемости стенки кровеносных сосудов и физико-химических изменений крови. Микотоксины повреждают лизосомы стволовых клеток кроветворных органов, вызывают изменения морфологии и функций печени и почек. Развивающийся цирроз и жировая дистрофия печени приводят к нарушению участия печени в кроветворении и особенно ее барьерной функции.

Клинические признаки. У лошадей заболевание протекает в острой, подострой и хронической формах. Для острой формы характерно угнетенное состояние, потеря аппетита, усиление перистальтики, фекалии жидкие с примесью пузырьков газа и крови, мышечной дрожью, исхуданием.

Признаки токсикоза проявляются через 12-15 часов после поедания пораженного корма. Нарушаются дыхание, сердечная деятельность, учащается пульс, отмечается цианоз слизистых оболочек, повышается температура тела. Смерть наступает в течение 1-2 суток.

Для хронической формы характерны саливация, стоматит, увеличение лимфоузлов, изъязвление губ, исхудание. В крови - лейкоцитоз с последующим развитием лейкопении, эритропении, ускоряется СОЭ. Длительность заболевания 25-30 дней.

У крупного и мелкого рогатого скота заболевание протекает в основном в острой и реже в подострой форме. Отмечают общее угнетение, снижение чувствительности, нарушение координации движений, трепет, расстройство пищеварения, жевание и глотание затруднены, потерю аппетита, парезы и параличи конечностей. В крови - лейкоцитоз, затем лейкопения. Возможны abortы.

У свиней при острой форме фузариотоксикоза отмечают резко выраженное угнетение, отсутствие аппетита, жажду, рвоту, болезненность в области живота, усиление перистальтики кишечника, фекалии жидкие с обильным количеством пены и слизи, частое мочеиспускание, затрудненное дыхание, тахикардию и усиление сердечного толчка, мышечную дрожь и парез задних конечностей. Температура в норме. Зеараленонтоксикоз у свиней протекает в виде эстрогенезма. Зеараленон влияет на матку, яичники, testикулы и молочные железы. У свинок развивается отек вульвы, выпадение влагалища и прямой кишечка; у хряков - орхит, отек препутия и молочных желез. У супоросных свиноматок возможны abortы; уродства плодов.

У птицы заболевание характеризуется угнетенным состоянием, взъерошенностью оперения, отказом от корма, синюшностью видимых слизистых оболочек, гребня и сережек, снижением яйценоскости. При острой форме смертность может достигать 100%.

Патологоанатомические изменения. Язвенно-некротический стоматит, катарально-геморрагический гастроэнтерит, геморрагический диатез, жировая и зернистая дистрофия печени, почек и миокарда. У крупного рогатого скота кроме того, серозный отек губ, некроз и десквамация эпидермиса кожи крыльев носа. У птиц - язвочки на слизистых зоба и пищевода.

Диагностика комплексная. Дифференцируют от классической чумы и рожи свиней, классической чумы птиц.

Лечение. Исключают из рациона токсичные корма, назначают голодный режим. Преджелудки или желудок промывают 3% раствором натрия гидрокарбоната, вводят обволакивающие. Внутривенно назначают натрия тиосульфат, глюкозу, гексаметилентетрамин. Применяют также кофеин-бензоат натрия, коразол или кордиамин. Назначают прозерин или галантамина гидробромид.

ВСЭ. Как при стахиботриотоксикозе.

Профилактика. Не допускать скармливания животным токсичного корма. В корма вводят энтеросорбент В, микофикс, микосорб, бентониты в количестве 0,5-2,0% по массе к сухому веществу всего рациона. Увеличивают питательность рациона, вводят в рацион соединения меди, цинка, марганца, селена и витамина Е.

4. Аспергиллотоксикозы.

Аспергиллотоксикозы - общее название группы заболеваний сельскохозяйственных животных, вызываемых ядами грибов из рода *Aspergillus*, которых насчитывается более 20 видов.

Наиболее распространеными являются *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. parasiticus*. Они выделяют различные микотоксины под общим названием афлатоксины, которые обладают схожим действием на организм животных.

Чувствительны все виды животных, но наиболее поросята до 4 месячного возраста и птица. LD50 афлатоксинов 0,001-0,002 г/кг.

Отравление развивается при поедании кормов пораженных токсинами патогенных грибов.

Токсикодинамика. Афлатоксины обладают местным раздражающим действием: возникают воспалительные процессы на коже, слизистых оболочках дыхательных путей и глаз.

После всасывания нарушается синтез нуклеиновых кислот и белка, повышается активность щелочной фосфатазы, развивается жировая и зернистая дистрофия печени. Афлатоксины обладают канцерогенным, тератогенным и мутагенным действием.

Клинические признаки. У различных видов животных протекает сходно с картиной отравления другими токсичными грибами, но отличается более резко выраженными нервными расстройствами. Течение может быть острое, подострое и хроническое.

У свиней при остром аспергиллотоксикозе отмечают кратковременное возбуждение, повышение рефлекторной возбудимости, нарушение координации движений, расстройство пищеварения, тахикардию, мышечную дрожь, судороги, возможны парезы и abortы. При поражении легких - напряженное дыхание, одышка, кашель, пенистое истечение из носовой полости.

У лошадей аспергиллотоксикоз сопровождается сильной утомляемостью, шаткостью при движении, фибриллярным подергиванием отдельных групп мышц, замедлением перистальтики, запорами сменяющимися поносами. Периодически возникают колики.

У крупного рогатого скота: общее угнетение, шаткая походка, слабость, желтушность слизистых оболочек, нарушение пищеварения, саливация, носовые истечения, болезненный кашель.

У птиц наблюдается цианоз гребня и сережек, атаксия, вялость. При затяжном течении появляется понос, в отдельных случаях с примесью крови, возникают судороги, параличи крыльев и ног, голова запрокинута назад.

Патологанатомические изменения. Геморрагический диатез, застойная гиперемия, катаральный гастроэнтерит и дистрофия паренхиматозных органов. Гиперемия слизистой оболочки бронхов. Отек легких. У птиц гранулемы в легких или в печени.

Диагностика комплексная. Дифференцируют аспергиллотоксикоз у свиней от фузариотоксикоза, болезни Ауески, энзоотического энцефаломиелита, чумы, отравлениями минеральными ядами; у птиц от авитаминозов, пастереллеза, чумы. Дифференциация основана на обнаружении в кормах грибов рода *Aspergillus*.

Лечение. Исключают из рациона пораженные корма, применяют адсорбенты, слабительные и обволакивающие. Назначают витамин Е, мексидол или эмицидин, препараты селена, метионин, сердечные, противосудорожные, успокаивающие, мочегонные. Внутривенно вводят глюкозу, кальция хлорид или кальциглюк.

ВСЭ. Как при стахиботриотоксикозе.

Профилактика. Уборка урожаев и заготовка кормов в сухую погоду, соблюдение правил хранения кормов. Применяют микофикс и энтеросорбент В.

5. Охратоксикоз.

Охратоксикоз - заболевание животных, возникающее при скармливании кормов, содержащих охратоксины, основными продуцентами которых являются: *Aspergillus ochraceus*, продуцирующий охратоксины А, В, С и Д, афлатоксин, пеницилловую кислоту, и *Penicillium viridicatum*, продуцирующие кроме того виридикатин, цитринин, и мицофеноловую кислоту.

Наиболее чувствительны свиньи, собаки и птица. Заболевание возникает при поедании кормов, пораженных токсичными грибами.

Токсикодинамика. Охратоксины обладают местным раздражающим действием на слизистые оболочки и приводят к развитию воспалительных реакций. После всасывания они оказывают сильное нефротоксическое и несколько слабее гепатотоксическое действие. Вызывают некроз проксимальных канальцев почки. Обладают тератогенным действием и иммунодепрессивным действием

Клинические признаки. Токсикоз чаще протекает в хронической форме и характеризуется снижением аппетита, потерей массы тела, отмечается угнетение, полиурия.

У свиноматок отмечаются abortionы, высокая смертность эмбрионов, рождение нежизнеспособного молодняка. В крови больных животных увеличивается количество общего белка, мочевины, а также повышается активность щелочной фосфатазы.

У птиц замедляется рост, снижается прирост массы, уменьшается размер яиц и яйценоскость, энтерит и острый нефроз.

Патологоанатомические изменения. У свиней отмечают катаральный гастроэнтерит, катарально-геморрагический нефрит, жировую и зернистую дистрофию печени.

У птиц - жировая дистрофия печени, кровоизлияния, уменьшение фабрициевой бурсы. При гистоисследовании устанавливают некроз проксимальных канальцев почек, десквамацию эпителиальных клеток, разрост соединительной ткани в корковом слое.

Диагностика комплексная.

Лечение аналогично как при аспергиллотоксикозе.

ВСЭ. При обнаружении микотоксина тушу утилизируют.

Профилактика. Создавать оптимальные условия хранения кормосмесей.

6. Мукоротоксикоз.

Мукоротоксикоз - тяжелое заболевание свиней и птицы, возникающее вследствие отравления животных ядами грибов из рода мукор (Mucor).

Токсикодинамика. Токсины гриба обладают кумулятивным, нейротропным, раздражающим и некротическим действием.

Клинические признаки. У свиней наблюдается общее угнетение, нарушение координации движений, судорожные сокращения мышц конечностей и шеи, снижение аппетита, жажды, диурез, поносы с примесью крови. Синюшность видимых слизистых оболочек, незначительное повышение температуры тела, исхудание.

У кур и цыплят - общее угнетение, бледность сережек и гребня, помет с примесью крови.

Патологоанатомические изменения. Бледность видимых слизистых оболочек. Слизистая оболочка желудка рыхлая, в состоянии катарального воспаления. Печень темная, полнокровная. Воспаление почек и слизистой мочевого пузыря.

Диагностика комплексная.

Лечение. Проводят смену пораженных кормов на доброкачественные. Фармакотерапия как при аспергиллотоксикозе.

ВСЭ. Как при стахиботриотоксикозе.

Профилактика. Не допускать попадания кормов заряженными токсикогенными грибами.

7. Дендродохиотоксикоз.

Дендродохиотоксикоз - это остропротекающий токсикоз с летальным исходом, возникающий при поедании соломы, мякины, растительных остатков, пораженных грибом *Dendrodochium toxicum*.

Восприимчивы лошади, свиньи, овцы, собаки, кошки, куры, кролики. Гриб обитает главным образом на пшеничной мякине, пшеничной, овсяной и ржаной соломе. Мицелий гриба развивается внутри стебля, в связи с этим солома на вид вполне удовлетворительная. Оптимальные условия для накопления яда 250С и влажность 50%. Токсины дендродохины устойчивы к химическим веществам и высокой температуре.

Токсикодинамика. Дендродохины являются цитоплазматическими ядами и характеризуются высокой токсичностью, угнетают функцию органов кровообращения, что

приводит к расширению периферических кровеносных сосудов и резкому падению кровяного давления. Возникают многочисленные геморрагии, отеки и некрозы.

Клинические признаки. У лошадей заболевание характеризуется общим угнетением, учащением пульса, поражением слизистой оболочки ротовой полости, отечностью губ, коликоподобным состоянием. В крови увеличивается количество форменных элементов.

У овец - угнетение, гипотония преджелудков, тремор, лейкоцитоз; иногда повышение температуры тела. При подостром течении - истощение, некрозы на губах, нервные явления.

У свиней - общее угнетение, нарастающая слабость, рвота, нарушение координации движений, потеря аппетита, жажда, понос, судорожные сокращения мышц конечностей и головы, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, кожи, губ, пятака.

Патологоанатомические изменения. Труп вздут, хорошо выражено трупное окоченение, цианоз видимых слизистых оболочек, мелкие кровоизлияния в паренхиматозных органах, отек легких, катаральное, катарально-геморрагическое воспаление слизистой оболочки кишечника, дистрофические изменения в печени и почках.

У свиней на слизистой оболочке рта находят фибринозный налет серого цвета, при затяжном токсикозе - изъязвление слизистой оболочки десен, губ, языка. Желчный пузырь растянут.

Диагностика комплексная.

Лечение. Лечение малоэффективно. Проводят те же мероприятия что и при аспергиллотоксикозе.

ВСЭ. Как при стахиботриотоксикозе.

Профилактика. Как при фузариотоксикозе.

8. Клавицепстоксикозы

Клавицепстоксикозы - это микотоксикозы животных, возникающие при поедании кормов, пораженных грибами рода *Claviceps tul.*

Наиболее чувствительны лошади, овцы, крупный рогатый скот, менее свиньи. Болеют животные всех возрастов и человек. В Республике Беларусь не зарегистрированы. Встречаются на Кавказе, в Закавказье, в районах Черного и Каспийского морей. Гриб паразитирует на просовых растениях, в том числе на гречке пальчатой. Микотоксикозы, вызываемые склероциями *C. rigrirea* и *C. microcephala* называются эрготизмом, а грибом *C. paspali* выделено в отдельную нозологическую единицу клавицепспаспалитоксикоз.

Токсикодинамика. Алкалоиды спорыны эрготоксиновой группы (эргокристин, эргокорнин) и эрготаминовой группы (эрготамин и эргозин) парализуют двигательные симпатические нервы и воздействуют на гладкие мышцы: суживают зрачок, кровеносные сосуды, в результате чего нарушается питание тканей, появляется цианоз гребня у птицы. Отмечается дегенеративные процессы в нервных клетках головного мозга, глубокие гиалиновые перерождения стенок сосудов и образование тромбов в их просветах. Треморгенные токсины и алкалоиды склероциев *C. Paspali* поражают центральную нервную систему. Наиболее ранние поражения обнаруживаются в коре головного мозга, в мозжечке и в спинном мозге (токсикодистрофическая энцефалопатия). Тяжелые функциональные поражения ЦНС приводят к возникновению нервных явлений. Нарушается кровообращение внутренних органов, возникает белковая дистрофия.

Клинические признаки. Проявляются через 2-3 дня после поедания корма. Отравление обычно происходит во второй половине июля, в августе, что совпадает со временем образования на растениях склероциев гриба.

Различают эрготизм конвульсивный (острый) и гангренозный (хронический). Конвульсивный эрготизм наблюдается у плотоядных, лошадей и овец и характеризуется поражением центральной нервной системы. Отмечается частый пульс, сильная дрожь, потеря равновесия. У свиней отравление сопровождается обильной саливацией, рвотой, перемежающимися эпилептическими припадками. Отмечается судороги преимущественно мышц шеи и конечностей.

Гангренозный эрготизм характеризуется у птиц омертвением гребня, языка и клюва; у свиней и крупного рогатого скота поражаются конечности, уши и хвост, могут наблюдаться abortы; у лошадей отмечается спадение копытного рога, выпадение волос хвоста и гривы.

Для клавицепаспалитоксикоза характерно расстройство координации движений (атаксия), судороги. Температура тела нормальная; в тяжелых случаях, когда наступает истощение, она снижается. Прием корма затруднен, хотя аппетит присутствует.

У крупного рогатого скота отмечают пугливость, повышение рефлекторной возбудимости, маятникообразные покачивания головой, нарушение координации движений, мышечная дрожь, периодически повторяющиеся судороги; лактация прекращается. При хроническом отравлении - нарушение обмена веществ, истощение, снижение продуктивности.

Патологанатомические изменения. Застойные явления в паренхиматозных органах. Легкие и печень полнокровны. Лимфатические узлы увеличены. Слизистая оболочка желудка набухшая, покрасневшая, покрыта слизью с наличием кровоизлияний. Содержимое желудка и кишечника с красноватым оттенком. При хроническом эрготизме у всех животных обнаруживают омертвевшие участки тела.

Лечение. Промывают желудок, дают слабительные, делают клизмы. Назначают 0,2% раствор танина. Применяют противосудорожные (дифенин в дозе 0,002-0,004 г/кг внутрь, внутримышечно; гексамидин (внутрь 0,06-0,08 г/кг); сходное действие оказывают диазепам, бензонал, карбамазепин, фенобарбитал). Внутримышечно вводят 25% раствор магния сульфата 0,1 мл/кг 2-3 раза в сутки. Назначают кофеин-бензоат натрия, сульфокамфокайн или кордиамин. Мелким животным назначают α -адреноблокаторы тропафен и фентоламин. Фентоламин в дозе 0,001 г/кг 3-4 раза в день; выпускают в таблетках по 0,025 г. Тропафен вводят внутримышечно или подкожно в дозе 0,001-0,002 г/кг, 2 раза в день; выпускают в порошке в ампулах по 0,02 г.

ВСЭ. Как при стахиботриотоксикозе.

Профилактика. Не допускать попадания склероциев токсикогенных грибов в корм животным.

1.14 Лекция № 19 (2 часа).

Тема: Токсикозы, вызываемые ядами животного происхождения.

1.14.1 Вопросы лекции:

1. Краткая характеристика змей и их ядов, каракурта, скорпиона, пчел, ос и шмелей.
2. Профилактика зоотоксикозов.

1.14.2 Краткое содержание вопросов:

1. Краткая характеристика змей и их ядов, каракурта, скорпиона, пчел, ос и шмелей.

Пчела медоносная (*Apis mellifera*) и оса - перепончатокрылые насекомые, распространены на всех континентах мира; среди них и среднерусские расы. С древнейших времен используется человеком для получения меда и других продуктов пчеловодства. Кроме «одомашненных» пчел встречаются и дикие семьи, гнездящиеся в дуплах, расселинах скал. В нашей стране пчела медоносная широко распространена, за исключением районов Крайнего Севера. У жалоносных перепончатокрылых (пчелы, осы) яйцеклад превращен в жало, которое служит для защиты и нападения. В момент ужаления яд поступает в ранку. Вместе с ядом пчела вводит в ранку смесь изоамилацетата, изоамилпропионата и изоамилбутират, являющихся аттрактантами, привлекающими к жертве других пчел. После удаления пчела пытается улететь, оставляя в коже жало вместе с ядовитыми железами и последним ганглием нервной цепочки, и погибает. Яд пчел и ос – прозрачная бесцветная жидкость горьковатого вкуса с ароматическим запахом. При ужалении пчела выделяет 0,2-0,3 мг яда. Пчелиный яд быстро разрушается окислителями, протеолитическими ферментами желудочно-кишечного тракта и адсорбируется животным адсорбированным углем. К пчелиному яду наиболее чувствительны лошади, устойчивы медведи, ежи и цапли.

Причины отравлений. Выпасание животных вблизи пасек. Случайное проглатывание пчел и ос утками и гусями.

Токсикодинамика. В состав яда входят ферменты (фосфолипаза, гиалуронидаза, фосфатаза, α -глюкозидаза, β -галактозидаза), токсические полипептиды (мелиттин, апамин, МСД-пептид, тертиапин, секапин), биогенные амины (серотонин, гистамин, катехоламины). Гиалуронидаза и фосфолипаза – главные антигены пчелиного яда. Фосфолипаза разрушает мембранные эритроцитов и тучных клеток, нарушает высвобождение медиаторов в области нервных окончаний. Гиалуронидаза повышает проницаемость кровеносных сосудов, что ускоряет всасывание и общее действие пчелиного яда на организм. Яд обладает ганглиоблокирующими свойствами, в основном обусловленным деполяризующим эффектом мелиттина на мембранные нервных клеток. Мелиттин – основной, до 50% компонент яда. Вызывает прямой гемолиз эритроцитов и высвобождает гистамин из тучных клеток. МСД-пептид вызывает дегрануляцию базофилов, тучных клеток и высвобождает из них гистамин, увеличивается проницаемость сосудов. Апамин обладает нейротропным действием и вызывает трепет скелетных мышц. Пчелиный яд оказывает выраженное действие на сердечно-сосудистую систему, в результате чего снижается кровяное давление. Он обладает антикоагулирующими свойствами, блокируя ферментную активность тромбокиназы печени. Яд ос действует на организм аналогично. LD₅₀ апамина для крыс 4 мг/кг при внутривенном введении.

Клинические признаки. Выраженность симптомов у животных зависит от количества пчелиного яда, попавшего в организм, и их чувствительности. На ужаленных местах появляется болезненная припухлость, что вызывает возбуждение животных. Одиночные ужаления вызывают лишь ограниченную местную болевую и воспалительную реакцию, характеризующуюся чувством жжения и боли, гиперемией, отечностью (особенно выражен отек при ужалении в области морды, языка, шеи, слизистую оболочку рта). Общетоксические явления отсутствуют или слабо выражены (озноб, тошнота, сухость во рту). Все более тяжелые поражения связаны не с интоксикацией как таковой, а с повышенной чувствительностью (аллергией) к ядам насекомых. Аллергические (гиперергические) реакции на ужаления чрезвычайно опасны, быстро развиваются и могут служить причиной скоропостижной смерти. Гиперергическая реакция на ужаление может быть как локальной и проявляться выраженным местным отеком кожи и подкожной клетчатки (зона отека в диаметре более 5 см), так и общей, и смешанной с преобладанием местных или общих нарушений. Общая гиперергическая реакция может быть: а) кожной или кожно-суставной (крапивница, артрит), б) циркуляторной (анафилактический шок), в) отечно-асфиксической (отек Квинке, отек гортани, асфиксия), г) бронхоспастической или астматической (экспираторная одышка, сухие свистящие хрипы), д) смешанной. Любой из этих синдромов может развиться в первые минуты после ужаления, но может быть и отсроченным на 30 мин - 2 ч. Хотя большинство смертей при аллергических реакциях на яды насекомых наступает в течение первого часа после ужаления, интенсивное наблюдение за пострадавшими должно продолжаться не менее 3 ч. Первое появление любого из перечисленных выше аллергических симптомов или синдромов даже в легкой форме, служит сигналом для проведения интенсивной терапии, которая должна быть начата и в том случае, если предыдущие укусы сопровождались какими-либо аллергическими проявлениями.

Патологоанатомические изменения. У ужаленных животных на слизистых оболочках отмечают геморрагии, несвернувшаяся кровь, гиперемия и отек легких.

Диагностика. Комплексная.

Лечение. После удаления жала пораженные места кожных покровов обмыть холодной водой, смочить эфиром, спиртом или раствором амиака, сделать инфильтрационную анестезию 0,5% раствором новокаина и приложить к нему холод. Внутривенно ввести 40% раствор глюкозы и 10% раствор кальция хлорида. При множественных ужалениях подкожно ввести 0,01-0,02 мг/кг массы адреналина гидрохлорида в виде 0,1% раствора или 0,002-0,004 г/кг эфедрина гидрохлорида в виде 5% раствора. Парентерально ввести антигистаминные

препараты: димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил. Их обычно сочетают с анальгетиками и жаропонижающими: анальгин, баралгин, трамадол. При тяжелом состоянии внутривенно ввести 5% раствор глюкозы в дозе 20 мл/кг массы с преднизолоном 0,002-0,004 г/кг или дексаметазоном (0,16 мг/кг и более). В капельницу можно ввести также адреналина гидрохлорид или эфедрина гидрохлорид в дозах указанных выше. При развитии полной асфиксии из-за отека языка и гортани в них дополнительно ввести 0,001-0,0025 г/кг эфедрина гидрохлорида. При отсутствии эффекта произвести трахеотомию. При судорогах применяют нейролептики (аминазин, галоперидол, ветранквил), барбитураты (тиопентал натрия, гексенал, этаминал натрий), ксилазин. Лошадям внутривенно ввести хлоралгидрат в виде 7% раствора в дозе 200,0-300,0 мл, коровам 50,0-70,0 мл. При нарушении сердечной деятельности применить кордиамин, кофеин. Используют витамины С, РР, К и др.

ВСЭ. При убое ужаленных пчелами или осами животных провести бактериологические исследования и при положительных результатах места отеков зачистить и утилизировать, мясо направить на промпереработку.

Профилактика. Не допускать выпаса животных вблизи пчеловодческих пасек. Соблюдать осторожность пастьбы животных или работы с ними в местах обитания диких пчел и ос.

2. Отравление животных змеиным ядом.

На земле обитает около 400 видов ядовитых змей. В странах СНГ живет 58 видов змей и только 10 из них ядовиты и опасны. В лесной зоне встречается гадюка обыкновенная (*Vipera berus*), в степной и лесостепной- гадюка степная (*V. ursini*), на Кавказе – гадюка кавказская (*V. kaznakowi*), гадюка рогатая или песчаная (*V. ammodytes*), и гадюка Радде (*V. raddei*), в Закавказье и на юге Средней Азии- гюрза (*V. lebetina*), на Дальнем Востоке- щитомордник восточный (*Ancistrodon blomhoffi*), в республиках Средней Азии - щитомордник Палласа, или обыкновенный (*A. chalys*), эфа песчаная (*Echis carinatus*), серая кобра (*Naja oxiana*). В Республике Беларусь обитает гадюка обыкновенная. Окраска ядовитых змей разнообразная – серая, серо-желтая, красно-коричневая и черная; длина тела от 35 до 120-250 см. Ядовитые змеи живут очагами, обитая главным образом в кустарниках, траве, под камнями, норах и на деревьях. Укусы животных гадюками обыкновенной, кавказской, рогатой или песчаной, а также щитомордниками чаще бывают весной при выпасах на болотах, лесных полянах и в других местах; гадюка степная кусает весной и осенью. Кусают змеи, как правило в область морды, конечностей и вымени. В зависимости от глубины укуса яд попадает под кожу, внутримышечно и в исключительных случаях в кровеносный сосуд. Яд представляет собой вязкую, бесцветную, желтоватую или зеленоватую жидкость без запаха и вкуса. Он быстро разрушается в хлороформе, этаноле, эфире, растворах калия перманганата, аммиака, бриллиантового зеленого, метиленового синего и др. LD50 для мышей цельного яда 0,08-0,55 мг/кг при внутривенном введении.

Причины отравлений. Выпасание или работа с животными в местах обитания ядовитых змей.

Токсикодинамика. Яд змей содержит ферменты фосфолипазу, гиалуронидазу, фосфодиэстеразу, оксидазу α -аминокислот, нуклеотидазу, ацетилхолинэстеразу и др., а также муцин, муциноподобные тела и бактерии ротовой полости. Яд аспидов и морских змей содержит нейротоксины, нарушающие нейромышечную передачу. В яде гадюковых и ямкоголовых змей (щитомордников) присутствуют протеолитические ферменты, которые повышают проницаемость сосудов. Развиваются геморрагические отеки, выражен гемолиз эритроцитов, понижается артериальное давление. Яд гюрзы, эфы, щитомордников и кобры может вызвать внутрисосудистое свертывание крови. Нейротоксин преобладает в яде у кобры, геморрагин у гадюк.

Клинические признаки. Действие змеиного яда зависит от змеи, количества поступившего яда, места и глубины укуса. На месте укуса две черные точки. Яд гадюковых змей первоначально вызывает возбуждение животного, а затем угнетение. Отмечается жажда, одышка, тахикардия, кровяное давление резко падает. Место укуса сильно отекает; вокруг него

появляются геморрагические пузыри, под которыми ткани некротизируются. Яд эфи в месте укуса вызывает сильную боль, беспокойство животного, отек быстро распространяется, наступает общая интоксикация. Смерть наступает от остановки дыхания в результате паралича дыхательного центра, сердце продолжает работать еще 5-15 минут. Яд кобры оказывает нейротропное, гемолитическое и гепатотоксическое действие. У укушенных животных быстро снижается кровяное давление, после общего возбуждения отмечается адинамия, угнетение дыхания, релаксация межреберных мышц, паралич дыхательного центра. При укусах щитомордника отмечается сильная боль, беспокойство животного, покраснение и припухлость на непигментированных участках тела. Сужение, с последующим расширением капилляров, повышение их проницаемости. Отмечается геморрагический отек. Угнетение и смерть животного от паралича диафрагмы и остановки дыхания.

Патологоанатомические изменения. Трупное окоченение развивается медленно, легкие гиперемированы и отечны. Жировая дистрофия печени и почек с отдельными участками некроза. Дистрофия миокарда. Гиперемия селезенки с точечными кровоизлияниями.

Диагностика. Комплексная.

Лечение. Вводят моновалентные противозмеиные сыворотки «Антигюрза», «Антикобра» и «Антиэфа» и поливалентной сыворотки против ядов кобры, гюрзы и эфи. Сыворотку вводят в ткани вокруг укуса по 10-20 мл. Внутривенно сыворотку вводят по Безредко под контролем антигистаминных препаратов. Место укуса обрабатывают 5% раствором йода. В зону укуса вводят гепарин в дозе 5-10 тыс. ЕД. Применяют бензилпенициллин, эфедрина гидрохлорид, адреналина гидрохлорид, стероидные гормоны (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон), антиферментные препараты (контрикал, трасилол, овомин). Внутривенно вводят натрия тиосульфат, кальция хлорид, глюкозу, изотонический раствор натрия хлорида и другие заменители плазмы, витамины В1, В2, В6, С, строфантин или коргликон в 40% растворе глюкозы. При возбуждении применяют аминазин, натрия оксибутират, диазепам; при угнетении кофеин-бензоат натрия. При выраженным болевом синдроме используют промедол, трамадол, баралгин и другие анальгетики, которые комбинируют с антигистаминными препаратами. При снижении артериального давления назначают эфедрина гидрохлорид, адреналина гидрохлорид, кордиамин. Помощь при поражениях нейротоксическими ядами включает в себя внутривенное введение раствора атропина сульфата, внутривенное введение прозерина или галантамина гидробромида, чем ослабляется куареподобный эффект яда, в том числе и парез дыхательной мускулатуры. При необходимости введение прозерина или галантамина гидробромида можно повторить. Категорически противопоказано наложение жгута выше места укуса, назначение алкоголя и сосудорасширяющих средств, нежелательны разрезы и прижигания места укуса, так как в таких случаях образуются долго не заживающие язвы и в них проникает вторичная инфекция.

ВСЭ. Мясо вынужденно убитых животных после бактериологических исследований направляют на промышенную переработку или изготовление вареных колбас и консервов. В случае убоя после полного выздоровления место укуса зачищают, мясо выпускают без ограничений.

2. Профилактика зоотоксикозов.

Не следует выпасать животных в местах обитания ядовитых змей.

3. Отравление животных ядом пауков, скорпионов, рыб.

Каракурт (*Lathrodectus tredecimguttatus*) – членистоногое насекомое, ядовитый паук. Обитают обычно в степи. Наиболее чувствительны к яду каракурта верблюды, лошади и крупный рогатый скот. Смертность среди верблюдов составляет 32%, лошадей 16%, и среди КРС 12%. Малочувствительны собаки, овцы, свиньи и кролики.

Причины отравлений. Выпасание или работа с животными в местах обитания каракурта.

Токсикодинамика. Яд каракурта содержит нейротоксины белковой природы и ферменты гиалуронидаза, фосфодиэстераза, холинэстераза и киназа. Нейротоксин – α -латротоксин действует в области пресинаптических нервных окончаний, где токсин прочно взаимодействует с белком рецептора. Комплекс нейротоксина-рецептор образует канал для Ca^{+2} , который входит

внутрь нервного окончания и запускает процесс высвобождения нейромедиаторов: ацетилхолина и норадреналина. Происходит лавинообразное высвобождение нейромедиаторов, что приводит (через 30-50 мин) к резкому уменьшению его в синапсе и развитию блоку нервно-мышечной передаче возбуждения. DL50 цельного яда составляет для морской свинки-205,0 и мыши-220,0 мкг/кг. DL50 а-латротоксина составляет 45 мкг/кг для мышей. Спирт, эфир и кипячение разрушает яд.

Клинические признаки. У белоокрашенных животных на месте укуса через 2-3 мин образуется красное пятнышко, которое через 15-30 мин достигает 8 мм в диаметре. Через час появляется беспокойство, отказ от воды и корма. Наблюдают фибриллярные подергивание скелетных мышц, обильное слюнотечение, потливость, адинамия, зрачки расширены, цианоз слизистых, пульс частый, одышка, сердечный толчок ослаблен, кровяное давление повышается. Задержка мочеиспускания и дефекации, повышение температуры тела. Симптомы отравления продолжаются 2-7 часов после укуса, затем клинические признаки постепенно проходят, если не наступает смерть.

Патологоанатомические изменения. Отек легких. Кровоизлияния в паренхиматозных органах.

Диагностика. Комплексная.

Лечение. Укушенным животным вводят противокаркутовую сыворотку внутримышечно или внутривенно. Внутривенно вводят кальция хлорид, новокаин и магния сульфат. При преобладании болей и напряжения мышц несколько более выраженный эффект оказывает кальция хлорид, при артериальной гипертонии и задержке мочи - магния сульфат. При угнетении сердечной деятельности- кофеин-бензоат натрия. Следует избегать назначения мочегонных средств и избыточного введения жидкости в связи с выраженным нарушением мочеотделения. Фуросемид при одновременной катетеризации мочевого пузыря вводят только при развитии отека легких.

ВСЭ. В случае вынужденного убоя после лабораторных исследований мясо и субпродукты направляют на изготовление вареных колбас или консервов.

Профилактика. Не выпасать животных в местах, где встречается каркут, особенно в период его миграции и спаривания. При массовом размножении каркута на пастбище выгоняют отары накормленных овец, которые, проходя по нему, уничтожают (вытаптывают) пауков.

Отравление животных ядом скорпионов.

Укусы скорпионов могут не редко привести к смертельным исходам преимущественно молодняка. Яд- токсальбумин, содержится в железах хвоста.

Причины отравлений. Скорпионы жалят обычно в темное время суток в местах выпаса животных или работы с ними.

Токсикодинамика. Яд скорпиона содержит 5 нейротоксинов. Он влияет на проведение импульсов в центральной и вегетативной нервной системе, отмечается повышенное выделение ацетилхолина, норадреналина, адреналина.

Клинические признаки. В местах укуса отмечается припухлость, болезненность, через 20-30 минут общее угнетение, саливация, тошнота, рвота, учащение мочеиспускания и дефекации, одышка, тахикардия, опистотонус, мышечные фибрилляции. Гепатопатии. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Нередко отмечают повышение температуры. В тяжелых случаях возможна остановка дыхания. Как правило, все эти явления через 1-2 дня проходят.

Патологоанатомические изменения. Отек легких. Иктеричность (редко).

Диагностика. Комплексная.

Лечение. На место укуса помещают кусочки льда или охлаждают другим путем. Животному обеспечить покой. При выраженному судорожном синдроме хлоралгидрат, барбитураты, натрия оксибутират. Симптоматическое лечение: противогистаминные, анальгетики, антиаритмические, дексаметазон, атропина сульфат, витамины группы В. Для нормализации ритма сердца применяют анаприлирин или обзидан 0,01-0,05 мг/кг внутривенно, в

виде 0,25% раствора в ампулах по 1,0 мл. Показан кальция хлорид с глюкозой внутривенно, или кальциглюк. В тяжелых случаях вводят специфическую сыворотку от сенсибилизованных коз. Возможно введение противокаркауртовой сыворотки или сыворотки «антикобра».

ВСЭ. В случае вынужденного убоя после лабораторных исследований мясо и субпродукты направляют на изготовление вареных колбас или консервов.

Профилактика. Не выпасать и не работать с животными в ночное время в местах массового распространения скорпионов.

Отравление животных ядом рыб.

Токсикологическое значение имеют морской окунь, тетродоны (фугу), мойва, серебристый хек, минтай, мерлуза, килька, сардины, налим и другие.

Причины отравлений. Длительное скармливание рыбы опасной в токсикологическом отношении.

Токсикодинамика. Серебристый хек, минтай, мерлуза и некоторые другие содержат железосвязывающие вещества корма. Они препятствуют усвоению железа и приводят к развитию анемии норок. В сардинах, салаке, мойве, кильке и некоторых других рыбах содержится фермент тиамина, разрушающий витамин В1.

Клинические признаки. При длительном скармливании рыбы содержащей железосвязывающие вещества корма отмечаются желудочно-кишечные расстройства, исхудание, отставание в росте, депигментация меха. При длительном скармливании рыбы содержащей фермент тиамина отмечается истощение, мышечная слабость, нервные явления.

Патологоанатомические изменения. Дистрофические явления паренхиматозных органов.

Диагностика. Комплексная.

Лечение. Применение фероглюкина и других препаратов железа при анемии норок. Применение тиамина бромида или хлорида при авитаминозе В1.

Профилактика. Для профилактики анемии норок применяют железосодержащие препараты парентерально. Для профилактики авитаминоза рыбу необходимо скармливать в проверенном виде или периодически исключать ее из рациона.

4. **Отравление животных токсином Cl. Botulinum - ботулину**сом.

Ботулизм- тяжелейшее заболевание из группы токсицинфекций. Яд термостоек. Выделено 7 типов токсинов (A,B,C,D,E,F,G). Токсины A,B,E,F вызывают ботулизм у человека, C- у большинства животных, D- у КРС, B- у лошадей.

Причины отравлений. Ботулизм развивается после скармливания овощных кормов, мясокостной и рыбной муки или сырой рыбы, которые находились в анаэробных условиях. У водоплавающей птицы – поедание гнилых растений в мелких водоемах. У плотоядных - после употребления в пищу падали, однако данное заболевание не типично для собак и кошек.

Токсикодинамика. Действует нейропаралитически, куареподобно: преимущественно на синапсы двигательных нервов. Токсин снижает выделение ацетилхолина, путем разрушения (протеолиза) синаптического пузырька. Ацетилхолин как правило в свободном виде разрушается ацетилхолинэстеразой. В ответ на деполяризацию аксона ацетилхолин не выделяется.

Клинические признаки. Первые признаки отравления проявляются через 2-36 часов, а иногда и через несколько суток (до 8 дней). У большинства видов животных прогрессирующая атаксию, угнетение, мидриаз, понос или сильный запор, иногда резкий метеоризм с парезом кишечника, залеживание. Температура тела повышенна, приступы удушья, цианоз, вначале брадикардия, затем тахикардия, одышка, сердечная деятельность угнетается и смерть наступает от паралича дыхательного центра.

У лошадей паралич языка, затруднение глотание корма или жидкости, трепор мускулатуры, снижение тонуса хвоста, опущение верхнего века.

У крупного рогатого скота атония рубца, гиперсаливация, снижение тонуса жевательных мышц.

Патологоанатомические изменения. Специфических изменений нет.

Диагностика комплексная, часто затруднена. Дифференцируют от отравления аконитами.

Лечение. Промыть желудок 0,1% раствором калия перманганата. Назначить адсорбенты с последующей дачей солевых слабительных. Ввести антиботулиническую сыворотку с предварительной постановкой внутрикожной пробы. Вначале вводят 0,1 мл, а если в течение 20 минут нет аллергической реакции вводят внутривенно по 10 тыс.МЕ в несколько приемов. Одновременно вводя анатоксин. Внутривенно вводят кальция хлорид, глюкозу. Применяют изотонические растворы натрия хлорида, глюкозы с добавлением преднизолона или дексаметазона, витамина В1 и фуросемида, полиглюкин и гемодез. При сильных болях - анальгетики и спазмолитики. Используют кофеин-бензоат натрия, кордиамин, сульфокамфокайн, цититон, антимикробные препараты из группы пенициллина.

ВСЭ. В случае вынужденного убоя после лабораторных исследований мясо и субпродукты направляют на изготовление вареных колбас или консервов.

Профилактика. Не допускать поедание животными испорченных кормов.

1.15 Лекция № 20 (2 часа).

Тема: Токсикология диоксинов.

1.15.1 Вопросы лекции:

1. Диоксины: экологический и токсикологический аспект проблемы.
2. Источники загрязнения окружающей среды диоксинами.
3. Токсичность. Способность к миграции в системе почва-растения-животное-продукты животноводства-человек.
4. Мониторинг в окружающей среде.

1.15.2 Краткое содержание вопросов:

1. Диоксины: экологический и токсикологический аспект проблемы.

В последнюю четверть века к обширному перечню экологических бедствий, угрожающих цивилизации, добавилось ещё одно: опасность общепланетарного отравления среды нашего обитания диоксинами и их родственными соединениями.

Диоксины - абсолютно уникальные вещества. Специально их никто не производит, они образуются как побочные продукты высокотемпературных химических реакций с участием хлора и попадают в окружающую среду с продукцией или отходами многих технологий. Данные ксенобиотики (вещества, являющиеся чужеродными естественной среде и человеку) представляют собой группу химических соединений, характеризующуюся наличием хлора, связанного с атомами углерода.

В большую группу диоксинов и диоксиноподобных соединений входят как сами трициклические ароматические соединения: полихлорированные дibenзо-r-диоксины (ПХДД) и дibenзофураны (ПХДФ), так и полихлорированные бифенилы (ПХБ), поливинилхлорид (ПВХ) и ряд других веществ, содержащих в своей молекуле атомы хлора.

Отличительной чертой представителей этих соединений является черезвычайно высокая устойчивость к химическому и биологическому разложению; они способны сохраняться в окружающей среде, концентрироваться в биомассе и переноситься по пищевым цепям. Эти вещества являются супертоксикантами, универсальными клеточными ядами, поражающими всё живое.

В настоящее время строго доказано, что диоксины имеют исключительно техногенное происхождение, хотя и не являются целью ни одной из существующих ныне технологий. Поступление диоксинов в окружающую среду происходит преимущественно в виде микропримесей, поэтому на фоне других техногенных выбросов их негативное воздействие на живое вещество планеты долгое время оставалось незамеченным.

Однако из-за необычайных физико-химических свойств и уникальной биологической активности они могут стать одним из основных источников опасного долговременного заражения биосфера. К сожалению, диоксины и диоксиноподобные вещества непрерывно и во все возрастающих количествах генерируются цивилизацией в последние пол-

века, выбрасываются в окружающую среду и накапливаются в ней. В настоящее время ситуация такова, что концентрация диоксинов еще не достигла критического значения, но при отсутствии специальных мер грозит принять необратимый характер.

2. Источники загрязнения окружающей среды диоксинами.

Источники возникновения диоксинов и пути проникновения их в живую и неживую природу весьма разнообразны. Известны попытки объяснить картину появления диоксинов в биосфере лишь лесными и степными пожарами. Это оказалось выраженным упрощением, хотя идея сама по себе не беспочвенна. Загрязнение происходит лишь при условии, что земельная растительность была обработана хлорфенольными пестицидами, а возникший пожар преобразует их в диоксинподобные соединения. Серьёзных доказательств накопления каких-либо количеств диоксинов при пожарах на необработанных территориях не найдено. Не обнаружено и доказательств биогенного образования диоксинов или их предшественников непосредственно в живой природе. Таким образом, подтвердилась теория их исключительно антропогенного происхождения. Появление диоксинов в окружающей среде обусловлено развитием разнообразных технологий, главным образом, в послевоенный период и в основном связано с производством и использованием хлорорганических соединений и утилизацией их отходов.

Для образования диоксинов необходимо сочетание трех условий: органика, хлор и высокая температура. Серьёзной проблемой являются практически все термические процессы, так как термическое разложение технических продуктов, сжигание осадков сточных вод, муниципальных и других небезопасных при сгорании промышленных и бытовых отходов (например, ПХБ и изделия из ПВХ, целлюлозно-бумажная продукция и пластические массы) сопровождаются образованием экологически опасных количеств диоксинов. В особенности это касается аварийной обстановки, в частности, при пожарах на производстве. В результате термодеструкции синтетических материалов при пожарах возможны массовые острые и хронические отравления людей различными выделяющимися ксенобиотиками.

Опубликованы сообщения о возможности образования при сильных пожарах фосфорорганических соединений из негорючих волокон. Имеются данные, что сгорание при пожаре в г. Холмсунде (Швеция) больших количеств поливинилхлорида (ПВХ) и пластиковых ковров привело к загрязнению окружающей среды полихлорированными дibenзодиоксинами (ПХДД) и полихлорированными дibenзодифуранами (ПХДФ) с составом изомеров, близким к выбросам установок по сжиганию отходов.

Одно время казалось, что особенно большие количества ПХДД и ПХДФ образуются при сжигании отходов, в состав которых входят, например, ПВХ или другие широко используемые полимеры, содержащие галогены. По существу этот путь образования диоксинов может быть выражен в виде двустадийного процесса.

Начавшись с возникновения хлорбензолов по реакции, он в дальнейшем сводится к преобразованию в присутствии кислорода при более низких температурах: сначала в фенолы и дифениловые эфиры, а затем в смесь ПХДД и ПХДФ.

Экспериментальных подтверждений реалистичности этой схемы найдено уже достаточно много. Так, ещё в 1974 году было сообщено об образовании различных хлорбензолов при пиролизе ПВХ. В работе было обнаружено образование различных хлорбензолов и ПХБ при термическом разрушении хлоралканов и хлоруглеводородов на воздухе и в инертной атмосфере при 300 – 700°C.

С 1978 года этот процесс был исследован более подробно. В 80-х годах были получены прямые свидетельства превращения ПВХ и других хлорорганических полимеров в смесь ПХДД и ПХДФ как в МСП (мусоросжигающей печи), так и модельных, в том числе пиролитических, условиях. Количество ПХДФ и ПХДД, образующихся в присутствии кислорода, в 10-1000 раз больше, чем в пиролитических условиях. Также выявлено прямое соответствие между количеством ПВХ в МСП и объемом диоксиновых выбросов (ранее предполагалось отсутствие микропримесей ПХДФ и ПХДД при сжигании ПВХ).

Как выяснилось, путей внесения диоксиновых ксенобиотиков только вследствие сжигания чересчур много. При этом в термические процессы, сопровождающиеся возникновением заметных количеств диоксинов, включаются не только хлорароматические (полихлорбензолы, ПХБ, хлорфенолы и их соли, полихлорированные дифениловые эфиры), но и хлоролефиновые соединения. Некоторые из этих путей представлены на рис. 2.

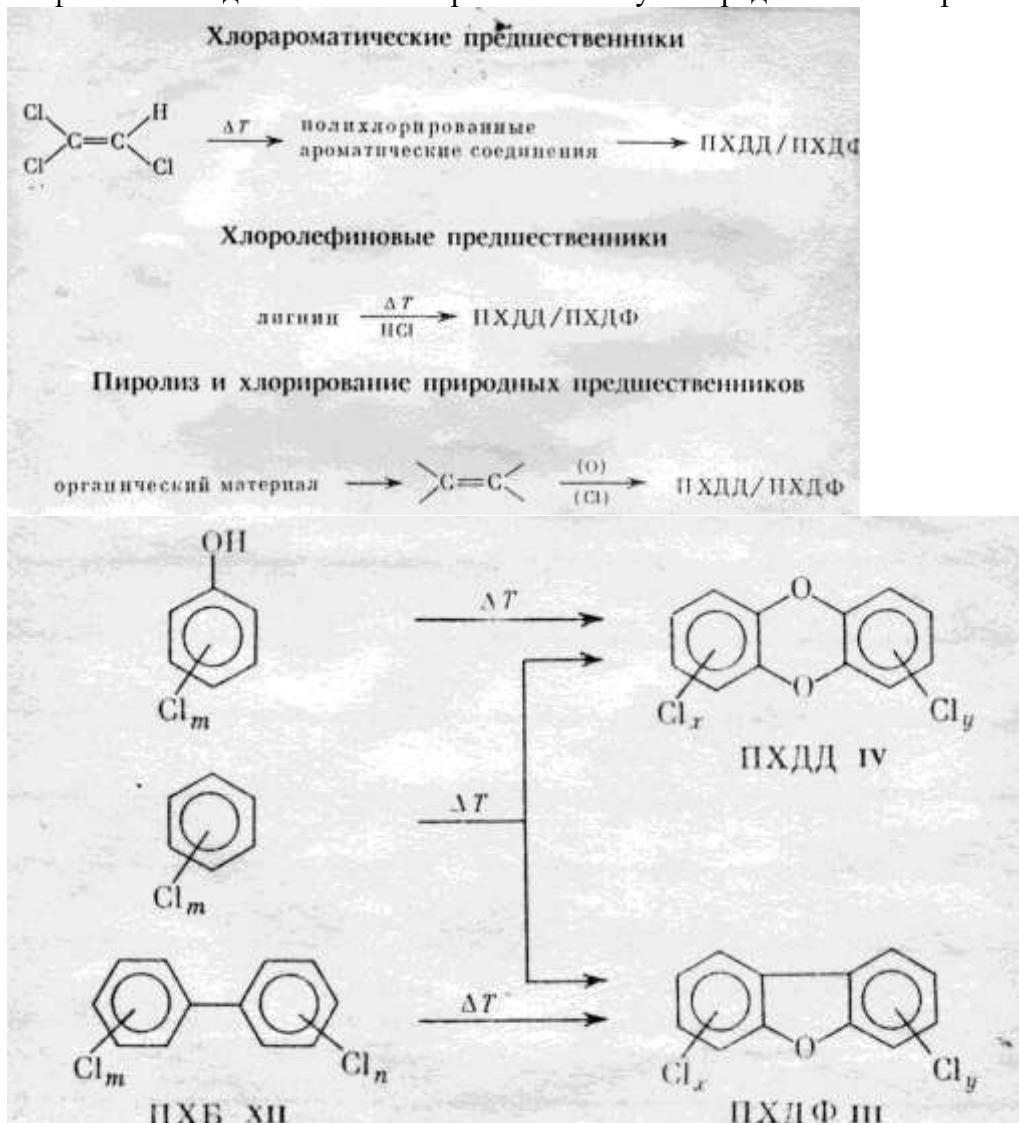


Рис. 2. Механизмы термического образования диоксинов

Как видно из рис. 2, возможно немало экологически опасных путей образования диоксинов, фактически реализующихся как при производстве продукции, так и при ее утилизации. Следует отметить, что сжигание на своем дачном участке или в лесу пластмассовых бутылок, канистр, пакетов из-под сока или молока, старой мебели, пропитанной пентахлорфенолом, тоже "вносит свою лепту" в загрязнение окружающей среды диоксинами. Кроме того, при сжигании образуются и другие небезопасные соединения. Так, термическое уничтожение одноразовой посуды, пищевой пленки, углеводородных пластиков (пакеты и пр.) влечет за собой образование канцерогенных полiarоматических углеводородов (ПАУ); резины - помимо ПАУ, канцерогенно опасную сажу с окислами серы; поролон, нейлон, синтетические ткани и покрытия, полиуретаны - цианиды; горение линолеума (в особенности, антистатического), изоляционных материалов, пластмассовых игрушек, полиэтиленовой тепличной пленки дает в общей сложности до 70 наименований токсических веществ, самые неблагоприятные из которых - диоксины. В целом, сжигание любых ПВХ-композиций влечет за собой выделение большого числа диоксинов.

Существует также классификация способов поступления диоксинов в биосферу. Согласно ей, выделяют три основные группы способов:

функционирование несовершенных, производства продукции химической, промышленности. Для них всех характерны диоксинсодержащие отходы и сточные воды в период регулярной деятельности, а также большие дополнительные выбросы в случае аварийной обстановки;

использование химической или иной продукции, содержащей примеси (диоксинов или их предшественников) и/или производящей их в процессе использования или аварии;

несовершенство и небезопасность технологии уничтожения, захоронения и преобразования отходов.

3. Токсичность. Способность к миграции в системе почва-растения-животное-продукты животноводства-человек.

Спектр физиологического действия диоксинов чрезвычайно широк. Ситуация усугубляется ксенофобностью этих соединений: за миллионы лет эволюции природа с ними не сталкивалась, и организм человека не научился от них защищаться.

Токсикологические характеристики диоксинов и подобных им соединений зависят от положения атомов хлора в молекуле. Особенно токсичны вещества, содержащие галогены в тех же местах, что и в молекуле 2,3,7,8-ТХДД - самого ядовитого из диоксинов. Он более ядовит, чем известный кураре, стрихнин, и сопоставим по отдельным характеристикам с ядами, используемыми в качестве химического оружия, являясь самым смертельным ядом из всех известных человечеству. Но диоксинов по химическому составу много, токсичность у них различная и человечество, сталкиваясь с ними, подвергается воздействию их смесей. Токсичность смесей оценивается по особым системам, где каждому соединению присваивается коэффициент токсичности относительно 2,3,7,8-ТХДД, и общая токсичность смеси выражается в эквивалентном количестве этого соединения (т.н. "диоксиновый эквивалент", ДЭ).

Однако реальное воздействие диоксинов на человека и окружающую среду не адекватно их острой токсичности. Данные последних лет показали, что основная опасность диоксинов заключается не столько в острой токсичности, сколько в кумулятивности действия и отдаленных последствиях хронического отравления малыми дозами.

Наиболее очевидное проявление действия диоксинов - заболевание "хлоракне", рецидивирующее гнойничковое заболевание кожи. Известное еще с начала 20 века как профессиональное заболевание рабочих хлорных производств, оно является специфическим симптомом острой диоксиновой интоксикации. Хлоракне возникает спустя 1-2 месяца после начала контакта с диоксинами в дозах от 0,1 до 3 мг/кг, приводит к тяжелой форме угрей и прогрессирует со временем, если контакт не прекращается.

Кроме того, диоксины вызывают такие кожные заболевания как гиперпигментация кожи (темные пятна), гипертрихоз (избыточный рост волос), актинический кератоз (утолщение кожи), гирсутизм (избыточный рост волос на лице у женщин). Однако данное специфическое проявление, как отмечалось, возникает в основном при профессиональных контактах с диоксинами; у лиц, явно не контактирующих с ними, но подвергающихся косвенному воздействию (например, в силу загрязнения окружающей среды), диоксиновая интоксикация выражается в ряде "скрытых" эффектов неблагополучия.

Установлено, что на территориях, прилегающих к предприятиям по производству хлорорганических веществ, отмечается более высокая заболеваемость вирусным гепатитом, геморрагической лихорадкой, кишечными и другими инфекциями среди населения.

4. Мониторинг в окружающей среде.

Прицельно изучая медико-биологические последствия воздействия диоксина, исследователи утверждают, что нет такого органа или системы, которые не были бы подвержены пагубному влиянию этого суперэкотоксиканта. Он нейротоксичен, поражает эндокринные железы: из-за разрушительных действий в щитовидной, поджелудочной, половых и других железах, диоксины по праву относят к гормональноподобным экотоксикантам. Согласно новым представлениям, токсикологическая агрессия токсиканта в отношении эндокринной системы во многом объясняется молекулярным сходством ТХДД и стероидных

гормонов, что позволяет ему вмешиваться в функционирование системы внутриклеточной сигнализации, осуществляемое этими гормонами. В соответствии с этим, ТХДД вызывает преждевременное старение и ускоряет приближение программированной гибели клеток эндокринных желез.

Проявлению высокой токсичности диоксинов, наряду с их гидрофобностью и высокой стабильностью, способствует также их проникновение в цитоплазму и связывание со специфическим биологическим рецептором. Им является цитозольный белок клеток-мишеней - так называемый Ah-рецептор (aromatic hydrocarbonhydroxilase). Некоторые исследователи называют его диоксиновым, хотя этот вопрос остается дискуссионным. Диоксин и родственные ему соединения обладают исключительно высоким сродством к Ah-рецептору. Эта особенность увеличивает длительность их взаимодействия, и тем самым вероятность проявления токсических эффектов.

Способностью связываться с этим рецепторным белком обладают также некоторые ароматические углеводы с планарной структурой (ПАУ). Однако в сравнительной характеристики их биохимических свойств биоактивность диоксина значительно выше, чем ПАУ. Это объясняется тем, что из-за высокой стабильности диоксина в клетке и стабильности его комплекса с биорецептором каждая его молекула способна многократно участвовать в индукции синтеза окислительных ферментов. Вследствие этого и концентрации диоксина, обеспечивающие биоактивность, на четыре порядка ниже, чем концентрации нециклических ароматических углеводородов.

Рассмотрение патогенеза диоксиновой интоксикации на внутриклеточном уровне повлекло за собой тщательный анализ последовательности событий, инициируемых попаданием токсина *in vitro*. Стало очевидно, что главную роль при этом играет токсикокинетика яда и механизм его действия, то есть параметры, определяемые исключительно его химической структурой. В последнее время была выявлена четкая корреляция между токсичностью и сродством диоксинов к Ah-рецептору.

Считается, что, будучи перенесенным в ядро клетки, комплекс диоксина с цитозольным Ah-рецептором участвует в активации генов, контролирующих синтез гемопротеинов, а также обычно репрессированных генов, приводя к соответствующим токсикологическим последствиям. При формулировании конкретного механизма влияния предполагается, что в ядре комплекс диоксина с Ah-рецептором активирует определенный участок ДНК (Ah-локус), что влечет за собой стимуляцию экспрессии генов, кодирующих структуру микросомальных оксигеназ, зависимых от цитохромов Р1-450, Р2-450, и Р3-450. В результате индуцируются микросомальные оксидазы, главным образом гидроксилазы ароматических углеводородов и определенные формы цитохрома Р-450 (Р-458). Именно эта последовательность событий определяет наблюдаемое при отравлении ТХДД черезвычайно значительное повышение активности в тканях (преимущественно печени) ряда ферментов за счет синтеза *de novo*: глутатионтрансфераз, арилгидроксилаз и других ферментов биотрансформации ксенобиотиков и веществ эндогенного происхождения. S. Safe et al (1989) провели исследование влияния полихлорированных дибензо-*p*-диоксинов, бифенилов и полибромированных дибензо-*p*-диоксинов на индукцию в печени экспериментальных животных гидроксилазы ароматических углеводородов. При этом была выявлена корреляция между индуцирующей эффективностью этих соединений *in vivo* и в культуре клеток печени *in vitro*, а также связь индукции фермента с токсическими проявлениями (потеря массы тела, атрофия тимуса и проч.).

В последствиях индуцирующего эффекта особенно неблагоприятным является вызванное им накопление гемопротеидов (цитохрома Р-448 или Р-450). Вступив в биохимическую реакцию, они катализируют окисление различных ароматических углеводородов, арилалкиловых эфиров, ариламинов и т.д. В рамках этого механизма происходит и превращение в эпоксиды различных непредельных соединений - терпенов, микотоксинов и т.п.

Таким образом, под действием диоксинов в пораженных организмах происходят несколько параллельных процессов - не только разрушение низкомолекулярных гормонов, витаминов, лекарств, метаболитов, но и биоактивация предшественников мутагенов, канцерогенов, нейротоксических ядов. Существуют опасения, что вызываемые диоксином трансформации способны влиять на токсичность природных и синтетических соединений.

1.16 Лекция № 21-22 (4 часа).

Тема: Полигалогенированные ароматические углеводороды. Полихлорированные бифенилы. Хлорированные бензолы.

1.16.1 Вопросы лекции:

1. Полигалогенированные ароматические углеводороды.
2. Полихлорированные бифенилы.
3. Хлорированные бензолы.

1.16.2 Краткое содержание вопросов:

1. Полигалогенированные ароматические углеводороды.

Токсическое действие полигалогенированных ароматических углеводородов в настоящее время во многом связывают с их чрезвычайно высокой активностью, как индукторов ферментов гладкого эндоплазматического ретикулума печени, почек, легких, кожи и других органов (микросомальных ферментов), участвующих в метаболизме чужеродных соединений и некоторых эндогенных веществ. 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД) является самым сильным из известных индукторов, в частности, монооксигеназ. Его эффективная доза составляет 1 мкг/кг массы (в подавляющем большинстве случаев другие ксенобиотики проявляют свойства индукторов данной группы энзимов, действуя в значительно больших дозах - более 10 мг/кг).

Индукция активности предполагает синтез дополнительного количества того или иного энзима (белка) в органах и тканях *de novo*. Поскольку блокаторы синтеза ДНК (гидроксимочевина) не препятствуют индукции микросомальных энзимов диоксином и диоксиноподобными веществами, а ингибиторы синтеза РНК (актиномицин Д) и белка (пуромицин, циклогексимид) блокируют процесс, делается вывод, что феномен индукции реализуется на уровне транскрипции генетической информации клетки.

В соответствие с существующими представлениями механизм действия ПАУ, и в частности ТХДД, состоит во взаимодействии вещества с цитозольными белками-регуляторами активности генов, отвечающих за синтез микросомальных ферментов. В норме, при поступлении ксенобиотиков в организм, а затем и в клетки (печени, почек и т.д.), они образуют в цитоплазме комплексы с белками-регуляторами, которые мигрируют в ядро клетки, где, взаимодействуя с ДНК, вызывают дерепрессию регуляторных генов и, тем самым, активирует синтез того или иного энзима. В случае ТХДД такой рецепторный цитоплазматический протеин-регулятор идентифицирован. В частности установлено, что синтез гидроксилазы ароматических углеводородов (aryl hydrocarbon hydroxylase) в гепатоцитах мышей, чувствительных к ароматическим углеводородам, регулируется локусом единственного доминантного гена (обозначается - Ah) и может быть усилен при проникновении в ядро клетки, образующегося в цитоплазме комплекса ТХДД с определенным протеином. Этот цитозольный белок-регулятор гена получил название Ah-рецепторный протеин.

Индукция, вызываемая полициклическими углеводородами не сопровождается выраженной пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулума, но существенно возрастает активность Р-450-зависимых монооксигеназ, УДФГ-трансферазы, гидроксиолаз и других энзимов.

Поскольку диоксин и диоксиноподобные вещества длительное время сохраняются в организме, наблюдается стойкая индукция микросомальных энзимов. При этом существенно изменяется не только скорость, но и характер биопревращений разнообразных чужеродных веществ, поступающих в организм (ксенобиотиков) и целого ряда эндогенных (прежде всего липофильных) биологически активных веществ, метаболизируемых при участии этой группы

энзимов. В частности, существенно модифицируется метаболизм стероидов, порфиринов и каротиноидов, к числу которых относятся многие гормоны, витамины, коферменты и структурные элементы клеток.

Стойкая активация диоксином биопревращения некоторых ксенобиотиков, поступающих в организм с водой, продовольствием, вдыхаемым воздухом, может приводить к усиленному образованию реактивных промежуточных метаболитов и вторичному поражению ими различных органов и тканей. Модификация обмена стероидов (андрогенов, эстрогенов, анаболических стероидов, кортикосероидов, желчных кислот), порфиринов (простетические группы гемопротеинов, цитохромы, витамин В12 и т.д.), каротиноидов (витамины группы "А"), как известно, сопровождается выраженным нарушением обмена веществ. И тот и другой эффект, в сочетании, проявляются клинической картиной вялотекущего токсического процесса, описание которого дано выше.

Мероприятия медицинской защиты

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи; средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения;

- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, экспертиза воды и продовольствия на зараженность ОВТВ;

- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников;

- обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности.

Специальные профилактические медицинские мероприятия:

- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных;

- подготовка и проведение эвакуации

Медицинские средства защиты

Поскольку клиника острого поражения веществами развивается крайне замедленно факт воздействия веществами, как правило, остается незамеченным. Основная задача медицинской службы, в случае появления признаков поражения у отдельных военнослужащих, сводится к организации тщательного наблюдения за состоянием здоровья всего личного состава подразделения, выявлению пораженных с признаками заболевания, снижающими их военно-профессиональную работоспособность, и их своевременной госпитализации.

Специфические антагонисты (антидоты) токсического действия полигалогенированных ароматических углеводородов отсутствуют.

2. Полихлорированные бифенилы — опасные загрязнители, укрываемые в шахтах и карьерах

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) входят в группу из 12 химических веществ, определяемых как стойкие органические загрязнители (СО₃), подпадающие под действие Стокгольмской Конвенции ООН от 2001 г., когда 90 стран мира, таких как США и члены ЕС, приняли решение о сокращении или прекращении производства, использования и/или недопущения утечки ПХБ. СО₃ являются высокоустойчивыми токсичными органическими соединениями, которые надолго сохраняются в окружающей среде и аккумулируются в жирах. ПХБ являются одним из немногих загрязнителей окружающей среды, действительно глобального масштаба. Их обнаруживали в небольших, но измеримых концентрациях почти во всех морских, растительных и животных организмах (в рыбе, млекопитающих, птицах, птичьих яйцах и в человеческом организме). Они могут попадать в организм через легкие, желудочно-кишечный тракт, кожу и, однажды проникнув в организм с пищей или воздухом, ПХБ циркулируют в нем вместе с кровью и аккумулируются в жировых тканях и некоторых органах, таких как печень, почки, легкие, надпочечники, мозг, сердце и кожа. Люди, постоянно проживающие в США, имеют измеримые концентрации ПХБ в жировых тканях.

Сегодня уже не осталось никаких сомнений в том, что ПХБ представляет угрозу для здоровья человека и окружающей среды даже в самых небольших концентрациях. Оказавшись в организме, ПХБ могут привести к его разрушению. ПХБ получили такое широкое распространение, что Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) сочло необходимым указывать предельно допустимые концентрации ПХБ на коробках и упаковке продуктов питания (рыбы, мяса, молока и яиц). В жировой ткани организмов ПХБ могут аккумулироваться в больших концентрациях даже в тех случаях, когда эти организмы подвергаются небольшому воздействию. В частности, рыба может накапливать ПХБ в своих тканях в 740 тысяч раз превышающих содержание этих веществ в воде, в которой она обитает. Это не считая ПХБ, получаемого рыбой в результате потребления зараженных беспозвоночных. Выяснилось, что радужная форель, питаясь зараженными беспозвоночными, биологическим путем накапливает ПХБ в концентрации, в 10 млн. раз выше концентрации этих веществ в озере Онтарио. Этот процесс биологического аккумулирования привел к закрытию рыбного промысла на Великих Озерах и к выпуску рекомендаций для организаций спортивного рыболовства с указанием концентрации ПХБ при потреблении рыбы, выловленной из 100% Великих Озер, из 71% полосы прибрежных вод, а также из 28% озер и 14% общей протяженности рек 48 штатов, расположенных ниже Великих Озер. Океаны являются крупнейшими «поглотителями стоков» ПХБ, и последствия этого неизвестны. Средние коэффициенты биологической концентрации ПХБ, поступающих из воды в фитопланктон, составляют от 10 тыс. до 1 млн., однако очень редко кто-либо упоминает о том, что фитопланктон является основой пищевой цепи в океане и главным источником атмосферного кислорода.

Кроме того, ПХБ классифицируются Агентством по охране окружающей среды как вероятные канцерогены человека, ухудшающие память и отрицательно сказывающиеся на интеллектуальном развитии детей и взрослых и вызывающие заболевания печени, хлоракне (воспаление сальных желез, вызываемое хлором), и нарушение репродуктивной функции человека. ПХБ являются разрушителями эндокринной системы, а также способствуют росту онкологических заболеваний.

Изготовление ПХБ осуществлялось в США с 1929 г. по 1977 г., когда их производство было добровольно прекращено. В 1978 г. изготовление ПХБ было запрещено официально, а использование и размещение стало строго регулироваться Правилами, подготовленными Агентством по охране окружающей среды США (EPA), в точном соответствии с требованиями Раздела 6(е) Закона о контроле токсических веществ (TSCA). Несмотря на то, что их изготовление было запрещено в США и многих других странах в соответствии с установленными Правилами ПХБ все же разрешено использовать в электрооборудовании, прежде всего в качестве жидкого диэлектрика (или в смесях жидких диэлектриков).

Область применения и свойства ПХБ

ПХБ выгодно отличаются от трансформаторного масла высокой температурой воспламенения и негорючестью, что определило их широкое использование в электрических аппаратах, применяющихся в различных отраслях промышленности, в т.ч. при разработке месторождений полезных ископаемых. Поэтому в настоящее время ПХБ используются в качестве диэлектриков в трансформаторах, трансформаторах регулируемого напряжения, конденсаторах и флуоресцирующих веществах осветительных приборов. В США ПХБ выпускались под торговой маркой Ароклор (Aroclor), до прекращения их производства в 1977 г. Ароклоры представляют собой фракции ПХБ с различными концентрациями хлора, обладающими различными свойствами. Самые распространенные разновидности этой продукции – Ароклор 1254 и Ароклор 1260. Эти продукты смешивались с растворителями, например, с трихлорбензолом, и продавались под торговыми марками, которые указываются на пластинах с заводскими характеристиками электрооборудования, в котором присутствуют ПХБ. Наиболее известны торговые марки диэлектриков, содержащих ПХБ – Pyranol, Inerteen, Elemex, и Chlorextol и др.

Физические и химические свойства, которые определяют промышленную ценность ПХБ, одновременно являются губительными для окружающей среды. ПХБ являются весьма стойкими соединениями, которые не склонны к разрушению под воздействием высоких температур и старению. Однажды проникнув в окружающую среду, они остаются в ней в течение длительного времени, легко циркулируя из воздуха в воду, из воды в почву и обратно. ПХБ в десятки раз лучше растворяются в жирах, чем в воде, поэтому накапливаются в жировых тканях организмов.

Горные предприятия и ПХБ

Горная промышленность является отраслью, в которой наиболее широко применяется электрооборудование, содержащее ПХБ. Использование на шахтах и рудниках электрооборудования, содержащего ПХБ, было документально зафиксировано в ходе проверок, проведенных за последние двадцать лет Агентством по охране окружающей среды США по 8-му Округу, и его можно встретить на шахтах всего мира.

Следует подчеркнуть, что электрооборудование, содержащее ПХБ, может применяться в угольных, рудных и нерудных шахтах и карьерах, а также на ДСФ и ДОФ горных предприятий. Присутствие ПХБ наиболее вероятно в трансформаторах, емкостях с отработанным трансформаторным маслом, конденсаторах и флуоресцирующих веществах осветительных приборов. Трансформаторы и конденсаторы могут располагаться на стационарных электроподстанциях или устанавливаться на рудничных вагонетках. Конденсаторы, содержащие ПХБ, встречались и в электровозах. На угольных шахтах конденсаторы часто используются в передвижных трансформаторных подстанциях с распределительными устройствами. В соответствии с установленными Правилами это оборудование должно маркироваться знаками (наклейками) ПХБ, если оно содержит 500 единиц на миллион (0.05%) и более этих веществ и именоваться как «ПХБ-содержащие трансформаторы и конденсаторы».

В зависимости от соотношения затрат на извлечение и эффективности повторного использования оборудования, при ликвидации шахт часто под землей остается горно-шахтное, горно-транспортное, подъемное или электрическое оборудование. По данным специалистов горной промышленности очень большое количество электрооборудования, содержащего ПХБ, было оставлено под землей еще до принятия Правил, регламентирующих использование и размещение ПХБ.

Здесь особенно следует выделить шахты, так как брошенное под землей электрооборудование, содержащее ПХБ, может стать причиной загрязнения подземных вод, что оказывает негативное влияние на окружающую среду.

Общеизвестно, что большинство закрытых шахт подвергается затоплению и обрушению. При этом оставленное электрооборудование подвергается коррозии под воздействием кислых шахтных вод и/или будет просто разрушено, раздавлено и т.п. Кроме того, горные работы приводят к образованию обширных массивов с высокой степенью трещиноватости. Трещины создают дополнительные каналы, по которым подземные шахтные воды, содержащие жидкие диэлектрики, выпускаемые под торговой маркой ПХБ, из нарушенных участков могут просачиваться сквозь породы всего шахтного пространства и за его пределы. Гидрологи не могут прогнозировать характер движения грунтовых и шахтных вод по трещинам и коэффициенты их разбавления. В любом случае грунтовые воды и открытые источники воды могут подвергнуться загрязнению и представлять опасность для окружающей среды.

Следует иметь в виду, что ПХБ – не единственные искусственные химические вещества, которые применяются под землей, и использование которых регулируется установленными Правилами. Существуют и другие вещества, утечка которых может представлять угрозу для окружающей среды. Подземные ремонтные службы могут использовать растворители для очистки и обезжиривания оборудования, например, трихлорэтан и метиленхлорид. Размещение этих растворителей регулируется Законом об охране и восстановлении ресурсов (RCRA) США, который регламентирует производство, обращение и размещение опасных отходов, за исключением ПХБ. Утечка этих растворителей может по-своему представлять угрозу загрязнения подземных и грунтовых вод. Кроме того, пролитые растворители могут вызывать

мобилизацию ПХБ, ускорив, таким образом, перенос этих веществ и их попадание в грунтовые и подземные воды и открытые водные источники. Некоторые шахты организуют собственные свалки и склады металломолома, в которых складируются и ПХБ и растворители, размещение которых регулируется Законом RCRA.

Обращение с оборудованием, содержащим ПХБ

Первостепенной задачей является инвентаризация всего электрооборудования на предмет строгого обозначения, учета количества и места нахождения оборудования, содержащего ПХБ. Оборудование должно быть маркировано таким образом, чтобы его легко можно было узнать, оно должно иметь соответствующую защиту, и ни в коем случае нельзя допускать небрежности при его размещении и утилизации.

Большое значение имеет письменная отчетность. В зависимости от наличия финансовых средств, второй по важности задачей является замена такого оборудования и его размещение в местах безопасного хранения в соответствии с Правилами.

Третьей задачей является размещение и захоронение. При принятии решений о выборе мест хранения и размещения оборудования чрезвычайно важно иметь в виду ту опасность, которая связана с ПХБ, и продолжительность существования этих веществ в окружающей среде. Сжигание на открытом воздухе может привести к превращению ПХБ в диоксины – еще более опасные яды. Захоронение диэлектриков, содержащих ПХБ, в земле может привести к загрязнению грунтовых и подземных вод. Размещение диэлектриков, содержащих ПХБ, требует применения специальных приемов нейтрализации, которые могут обеспечить разрушение молекулы ПХБ. В некоторых странах отсутствуют соответствующие возможности для их захоронения, поэтому необходимо будет обеспечить их длительное хранение.

Учитывая огромную протяженность выработок крупных шахт можно сделать очевидный вывод о том, что существует возможность незаконного и неправильного размещения опасных отходов в них, и так, что эти отходы вряд ли когда-либо могут быть обнаружены. На многих шахтах, независимо от их величины, есть такие возможности. И только текущие проверки подземных горных предприятий правительственные организациями, в компетенцию которых входит контроль ПХБ, могли бы предотвратить оставление такого оборудования под землей. Не существует никаких соображений безопасности, которые могли бы помешать проведению таких проверок. В этом деле необходимо использовать методы и просвещения, и принуждения. Везде, где проводятся мероприятия по очистке и экологической реабилитации территорий, следует рассматривать и тестировать возможность присутствия ПХБ.

3. Хлорированные бензолы - это группа химических соединений, используемых в качестве органических растворителей, пестицидов, фунгицидов, компонентов химического синтеза. Они представляют собой молекулу бензола, в которой атомы водорода замещены 1 - 6 атомами хлора.

Как правило, воздействию веществами люди подвергаются в производственных условиях, однако в последнее время достаточно высокое количество веществ стали обнаруживать в окружающей среде: воздухе, почве, продовольствии, воде. Чем выше степень хлорирования молекулы, тем ниже растворимость в воде, летучесть веществ.

Токсикокинетика.Хлорированные бензолы - липофильные вещества и потому способны к биоаккумуляции в тканях животных и человека (хотя и в меньшей степени, чем другие хлорированные ароматические углеводороды).

В опытах на животных показано, что вещества, попавшие в организм метаболизируют в печени при участии цитохром-Р-450-зависимых оксидаз до хлорированных фенолов, через стадию ареноксидов. Часть ксенобиотика, попавшего в организм, связывается с клеточными белками и подвергается превращению путем дегалогенирования молекулы. Метаболизм веществ в организме человека практически не изучен. У лиц, подвергшихся воздействию ХБ, метаболиты определялись в крови, жировой ткани, моче, выдыхаемом воздухе.

Хлорированные фенолы выделяются с мочой и калом в основном в форме серусодержащих конъюгатов. Скорость элиминации низка. Полагают, что ХБ могут депонироваться в тканях человека на период до 15 лет (Burton, Bennett, 1987).

Токсикодинамика. Основным проявлением острого токсического действия ХБ является porphyria cutanea tarda. Этот эффект, в частности, развился у лиц, употребивших в пищу зерно, обработанное гексахлобензолом (Турция, 1950).

Данные о других проявлениях поражения ХБ малочисленны и противоречивы. Сообщается, что у лиц, подвергшихся острому воздействию 1,2-дихлорбензола, развились беспокойство, головная боль, чувство слабости, тошнота, раздражение глаз и слизистых дыхательных путей. У обследованных обнаружено повышение числа хромосомных aberrаций в лейкоцитах периферической крови (8,9% против 2% в контроле).

Исследования на животных свидетельствуют о способности веществ (гексахлобензола, дихлорбензола) вызывать карциному печени, почек и аденому паратиroidной железы. Исследования на генотоксичность веществ дают отрицательных результат. Не удалось получить объективных данных о канцерогенности ХБ для человека.

2. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ

2.1 Лабораторная работа №1 (2 часа).

Тема: Техника безопасности и охрана труда при работе в химико-токсикологической лаборатории. Правила отбора, упаковки и пересылки проб патматериала и кормов в лабораторию

2.1.1 Цель работы: освоить схему и порядок химико-токсикологического исследования.

2.1.2 Задачи работы:

1. Изучить схему и порядок химико-токсикологического исследования.

2.1.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:
сопроводительными документами, упаковки с материалом.

2.1.4 Описание (ход) работы:

Перед началом исследований химик-токсиколог обязан детально ознакомиться с сопроводительными документами и убедиться в достоверности присланного материала путем осмотра целостности упаковки, надписей и печатей. Иногда есть необходимость выяснить, исключены ли инфекционные заболевания.

После осторожного вскрытия упаковок проводят внешний осмотр проб, результаты которого подробно заносят в рабочий журнал.

Обычно присланный материал ориентировочно разделяют на три части (особенно при массовых отравлениях):

одну часть опечатывают для хранения не менее 6 мес;

две части используют для качественного и количественного определения ядовитых веществ.

С целью предотвращения химического превращения их материал необходимо исследовать в день поступления, особенно в случаях прижизненного подтверждения диагноза.

Анализ начинают с составления плана исследований, который определяется результатами изучения сопроводительных документов и внешнего осмотра проб. От правильности составленного плана во многом зависит оперативность и точность исследований. При этом необходимо учитывать, что объекты анализа в большинстве случаев неповторимы.

Ориентирами в выборе направления исследований могут быть: специфический запах (чеснока при отравлении фосфидом цинка, аммиака — карбамидом, миндаля — цианидами, мышиной мочи — болиголовом пятнистым), окраска (сине-зеленая содержимого кишечника при отравлении солями меди; серовато-черная — соединениями свинца, желтая — пикриновой или азотной кислотами, соединениями хрома), реакция материала - кислая (при отравлении кислотами, солями сильных кислот и тяжелых металлов), щелочная (при отравлении щелочами, солями аммония и карбамидом, карбонатами и силикатами), наличие посторонних включений (кристаллы солей и пестицидов, кусочки свинца, семена и другие части ядовитых растений), которые осторожно отбирают и тщательно изучают при помощи лупы, иногда микроскопа и химических реакций.

Каждый присланный объект исследуют отдельно при помощи чувствительных и специфических методов и реакций, которые предварительно со всеми тонкостями освоены токсикологом. Иногда целесообразно провести параллельно контрольное исследование с чистым веществом, наличие которого предполагается в объекте. Но во всех случаях ставят «холостой» опыт с теми же реактивами и последовательностью реакций, но без определяемого вещества. В случае появления каких-либо отклонений необходимо реактивы подвергнуть дополнительной очистке.

В зависимости от степени чистоты различают химические реактивы следующих квалификаций: чистый — ч. (с этикеткой или полосой на этикетке красного цвета), чистый для анализа — ч. д. а. (синего цвета), химически чистый — х. ч. (зеленого цвета), особой чистоты — ос.ч. (желтого цвета) и прочие реактивы (светло-коричневого цвета). На посуде с ядовитыми реактивами наклеена дополнительная желтая этикетка с надписью «Яд», с огнеопасными —

красная с надписью «Огнеопасно»; взрывоопасными — голубая с надписью «Взрывоопасно», несовместимыми с водой — зеленая с надписью «Беречь от воды».

В случае отсутствия каких-либо сведений о предполагаемой причине отравления животных химик-токсиколог должен проводить анализ по предполагаемой примерной схеме: выявление металлических ядов и мышьяка, изолируемых минерализацией; алкалоидов и сапонинов в кормах; цианидов, изолируемых отгонкой с водяным паром; нитратов, нитритов, карбамида и натрия хлорида; соединений фтора; ТМТД и ртутьорганических проправителей зерна; ФОС и ХОС.

Иногда при отсутствии специфических методов обнаружения яда проводят биопробу на животных, рыbach или насекомых.

Все химические исследования по каждой экспертизе выполняет от начала до конца один химик-токсиколог. В случае качественного обнаружения яда проводят затем количественное определение, желательно несколькими методами. Все выполняемые операции и реакции в хронологической последовательности тщательно заносят в рабочий журнал, а при количественном определении и расчеты.

Каждое полное исследование заканчивают составлением экспертизы или акта химико-токсикологического исследования по утвержденным формам, которые являются юридическим документом. В заключение указывают, обнаружены или не обнаружены ядовитые вещества (перечислить) и в каких концентрациях. На основании результатов исследований приводятся рекомендации по профилактике отравления животных.

Диагноз же отравления ставят не специалисты лаборатории, а практический врач или же его ставят комиссионно с учетом всех имеющихся данных (анамнеза, симптомов отравления, результатов вскрытия и химико-токсикологических (бактериологических и гистологических) исследований, иногда биопробы на живых объектах).

2.2 Лабораторная работа № 2 (2 часа).

Тема: Общая схема и порядок химико-токсикологического исследования. Методы извлечения ядовитых веществ из кормов и патматериала.

2.2.1 Цель работы: освоить схему и порядок химико-токсикологического исследования.

2.2.2 Задачи работы:

1. Изучить схему и порядок химико-токсикологического исследования.

2.2.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

сопроводительными документами, упаковки с материалом,

химическая посуда, колба Кельдаля, воду дистиллированная, ацетон, хлороформ, н-гексан и другие органические растворители, пробы корма и патматериала.

2.2.4 Описание (ход) работы:

Перед началом исследований химик-токсиколог обязан детально ознакомиться с сопроводительными документами и убедиться в достоверности присланного материала путем осмотра целостности упаковки, надписей и печатей. Иногда есть необходимость выяснить, исключены ли инфекционные заболевания.

После осторожного вскрытия упаковок проводят внешний осмотр проб, результаты которого подробно заносят в рабочий журнал.

Обычно присланный материал ориентировочно разделяют на три части (особенно при массовых отравлениях):

одну часть опечатывают для хранения не менее 6 мес;

две части используют для качественного и количественного определения ядовитых веществ.

С целью предотвращения химического превращения их материал необходимо исследовать в день поступления, особенно в случаях прижизненного подтверждения диагноза.

Анализ начинают с составления плана исследований, который определяется результатами изучения сопроводительных документов и внешнего осмотра проб. От

правильности составленного плана во многом зависит оперативность и точность исследований. При этом необходимо учитывать, что объекты анализа в большинстве случаев неповторимы.

Ориентирами в выборе направления исследований могут быть: специфический запах (чеснока при отравлении фосфидом цинка, аммиака – карбамидом, миндаля – цианидами, мышиной мочи – болиголовом пятнистым), окраска (сине-зеленая содержимого кишечника при отравлении солями меди; серовато-черная – соединениями свинца, желтая – пикриновой или азотной кислотами, соединениями хрома), реакция материала – кислая (при отравлении кислотами, солями сильных кислот и тяжелых металлов), щелочная (при отравлении щелочами, солями аммония и карбамидом, карбонатами и силикатами), наличие посторонних включений (кристаллы солей и пестицидов, кусочки свинца, семена и другие части ядовитых растений), которые осторожно отбирают и тщательно изучают при помощи лупы, иногда микроскопа и химических реакций.

Каждый присланный объект исследуют отдельно при помощи чувствительных и специфических методов и реакций, которые предварительно со всеми тонкостями освоены токсикологом. Иногда целесообразно провести параллельно контрольное исследование с чистым веществом, наличие которого предполагается в объекте. Но во всех случаях ставят «холостой» опыт с теми же реактивами и последовательностью реакций, но без определяемого вещества. В случае появления каких-либо отклонений необходимо реактивы подвергнуть дополнительной очистке.

В зависимости от степени чистоты различают химические реактивы следующих квалификаций: чистый – ч. (с этикеткой или полосой на этикетке красного цвета), чистый для анализа – ч. д. а. (синего цвета), химически чистый – х. ч. (зеленого цвета), особой чистоты – ос.ч. (желтого цвета) и прочие реактивы (светло-коричневого цвета). На посуде с ядовитыми реактивами наклеена дополнительная желтая этикетка с надписью «Яд», с огнеопасными – красная с надписью «Огнеопасно»; взрывоопасными – голубая с надписью «Взрывоопасно», несовместимыми с водой – зеленая с надписью «Беречь от воды».

В случае отсутствия каких-либо сведений о предполагаемой причине отравления животных химик-токсиколог должен проводить анализ по предполагаемой примерной схеме: выявление металлических ядов и мышьяка, изолируемых минерализацией; алкалоидов и сапонинов в кормах; цианидов, изолируемых отгонкой с водяным паром; нитратов, нитритов, карбамида и натрия хлорида; соединений фтора; ТМТД и ртутьорганических проправителей зерна; ФОС и ХОС.

Иногда при отсутствии специфических методов обнаружения яда проводят биопробу на животных, рыбах или насекомых.

Все химические исследования по каждой экспертизе выполняет от начала до конца один химик-токсиколог. В случае качественного обнаружения яда проводят затем количественное определение, желательно несколькими методами. Все выполняемые операции и реакции в хронологической последовательности тщательно заносят в рабочий журнал, а при количественном определении и расчеты.

Каждое полное исследование заканчивают составлением экспертизы или акта химико-токсикологического исследования по утвержденным формам, которые являются юридическим документом. В заключение указывают, обнаружены или не обнаружены ядовитые вещества (перечислить) и в каких концентрациях. На основании результатов исследований приводятся рекомендации по профилактике отравления животных.

Диагноз же отравления ставят не специалисты лаборатории, а практический врач или же его ставят комиссионно с учетом всех имеющихся данных (анамнеза, симптомов отравления, результатов вскрытия и химико-токсикологических (бактериологических и гистологических) исследований, иногда биопробы на живых объектах).

Основные методы извлечения ядов – экстракция жидкостями, изоляция минерализацией и отгонкой с водяным паром.

В зависимости от растворимости ядовитых веществ для экстракции используют воду, ацетон, хлороформ, н-гексан и другие органические растворители.

Минерализацию осуществляют серной кислотой и пергидролем, соляной кислотой и калия хлоратом, а также методом сухого озоления.

Для минерализации серной кислотой и пергидролем берут 20-25 г патматериала в колбу Кельдаля на 500 мл, заливают 10-12,5 мл пергидроля, тщательно смешивают и добавляют 6-7 мл концентрированной серной кислоты. После ослабления бурной реакции содержимое колбы осторожно подогревают на газовой горелке или электроплите, периодически добавляя по 1-2 мл пергидроля до тех пор, пока оно не станет прозрачным и не будет темнеть при дальнейшем нагревании.

В полученном минерализате можно экспресс-методом обнаружить ртуть, медь, цинк и мышьяк.

Для минерализации соляной кислотой и калия хлоратом (бертолетовой солью) берут 20-25 г патматериала в колбу Кельдаля, заливают соляной кислотой, подогревают и добавляют небольшими порциями калия хромат до тех пор, пока жидкость не станет прозрачной. В минерализате экспресс-методом можно обнаружить свинец и барий.

Отгонку с водяным паром применяют для извлечения синильной кислоты, формальдегида, фенола, некоторых ХОС, ФОС и других веществ.

Перегонный аппарат состоит из парообразователя (круглодонная колба со стеклянной трубкой в пробке), отгонной колбы с двумя трубками в пробке (одна идет почти до дна от парообразователя, другая – короткая соединена с холодильником), водяного холодильника и приемной колбы. Навеску измельченного материала помещают в отгонную колбу, подкисляют виннокаменной или щавелевой кислотой и подключают кипящий парообразователь, после чего начинают подогревать отгонную колбу. Дистиллят собирают в приемную колбу. В первых его порциях можно определять синильную кислоту, в последующих – другие вещества.

Для количественного определения берут точную навеску материала и отгонку продолжают до тех пор, пока перестанет проявляться специфическая качественная реакция на ядовитое вещество. Полученный дистиллят объединяют, замеряют его объем и количественно определяют содержание вещества.

2.3 Лабораторная работа № 3-4 (4 часа).

Тема: Общие принципы профилактики отравлений. Химико-токсикологический контроль качества кормов, пастбищ и воды.

2.3.1 Цель работы: освоить методы химико-токсикологического контроля качества кормов, пастбищ и воды.

2.3.2 Задачи работы: провести исследования

2.3.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе: сопроводительными документами, упаковки с материалом, химическая посуда, колба Кельдаля, воду дистиллированная, ацетон, хлороформ, н-гексан и другие органические растворители, пробы корма и патматериала.

2.3.4 Описание (ход) работы:

Общие принципы профилактики отравлений животных, птиц, рыб и полезных насекомых. Химико-токсикологический контроль за качеством кормов, пастбищ и воды для животных

В условиях широкой химизации сельскохозяйственного производства предотвращение отравлений животных, в том числе и птиц, рыб и полезных насекомых, – важнейшая профессиональная обязанность ветеринарных и зоотехнических специалистов. Почти все пестициды и минеральные удобрения ядовиты для человека и животных, требуют осторожного и грамотного обращения с ними, с тем чтобы гарантировать сохранность животных, не допускать загрязнения продуктов животноводства, обеспечить сохранность здоровья обслуживающего персонала при обработке животных.

Потенциальную опасность для животных и человека предоставляют стойкие пестициды, которые мигрируют по цепи: почва – растение – корма – животное – продукты животного происхождения – человек. Поэтому есть необходимость строго выполнять утвержденную

инструкцию по технике безопасности при хранении, транспортировке и применении пестицидов в сельском хозяйстве. Выпас скота на обработанных пестицидами участках разрешается через 25 дней после обработки, а для чрезвычайно высокоопасных и стойких пестицидов сроки указывают в специальных инструкциях по применению. Запрещается скармливать скоту сорняки, выполотые с обработанных пестицидами полей. Запрещается в водоохранной зоне рыбохозяйственных водоемов (не менее 2000 м от берегов) и не ближе 200 м от жилья помещений, животноводческих и птицеводческих ферм, водоисточников, мест концентрации животных и птиц, строительство складов для хранения пестицидов, устройство площадок для проправления семян и приготовления отравленных приманок, рабочих растворов и заправка ими машин, аппаратуры, мест обезвреживания техники и тары из – под пестицидов, взлетно–посадочных площадок.

Нужно заблаговременно (не менее 2 суток до проведения химических обработок) руководство оповещает население, санитарно – эпидемиологическую и ветеринарную службу, а в случае применения на территории, прилегающей к рыбохозяйственным водоемам, и органы рыбоохраны о местах и сроках обработки, используемых препаратах и методах применения. Пчеловодов о необходимости принятия мер по охране пчел. Также запрещается проводить опрыскивание с самолетов, а аэрозольные обработки посевов, находящихся ближе 1000 м от населенных пунктах, усадеб, скотных дворов, птичников, источников водоснабжения и ближе 2000 м от берегов рыбохозяйственных водоемов.

Применение в рыбохозяйственных водоемах пестицидов для уничтожения водной растительности, локализации карантинных объектов и очагов саранчовых в водоохраняемой зоне может допускаться только с разрешением Управления защиты растений и Главного ветеринарного управления. Категорически запрещается использовать проправленное зерно для пищевых целей, на корм животным, птице, промывать, проветривать, очищать от пестицидов проправленное зерно, смешивать его с непроправленным, сдавать на хлебоприемные пункты или реализовывать другими путями. Контроль осуществляется согласно утвержденным методическим указаниям. Контроль бывает сплошной и выборочный. Чаще осуществляется выборочный контроль. Химико-токсический контроль в ветеринарной токсикологии имеет решающее значение. При установлении диагноза на отравление, изучении миграции токсических веществ в объемах окружающей среды и организме животных, проведении ветеринарно-санитарной оценки кормов и продуктов питания используют только химико-аналитические методы исследования.

2.4 Лабораторная работа №5 (2 часа).

Тема: Токсиканты биологического происхождения. Бактериальные токсины.

2.4.1 Цель работы: освоить метод тонкослойной хроматографии.

2.4.2 Задачи работы: провести исследования

2.4.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

ацетон, н-гексан, петролейный эфир, бензол, хлороформ или их смеси, спирты, хлороформ, этилацетат, пластиинки с тонким слоем сорбента, пробы корма и патматериал.

2.4.4 Описание (ход) работы:

1. Понятие о бактериальных токсинах
2. Классификация токсинов по механизму действия
3. Группы факторов патогенности

1. Кроме ферментов агрессии и защиты микроорганизмы, размножаясь, могут вырабатывать биологически активные вещества, повреждающие клетки и ткани макроорганизма - токсины. Некоторые токсины (дифтерийный, столбнячный, ботулинический) являются ведущими факторами развития соответствующих заболеваний. Действие других (гемолизины стафилококка, лейкоцидины) более ограничено.

Силу токсинов, как и вирулентность самих возбудителей, измеряют DLM или LD₅₀-По своим свойствам токсины делятся на 2 группы:

- эндотоксины - липополисахариды; термостабильны, продуцируются, как правило, грамотрицательными бактериями, обладают общетоксическим действием, являются слабыми антигенами, не переходят в анатоксин;
- экзотоксины - белки; термолабильны, продуцируются, как правило, грамположительными бактериями, обладают специфичностью действия, сильные антигены, при специальной обработке переходят в анатоксины.

Наиболее значимыми для медицинской практики продуцентами экзотоксинов являются возбудители:

- среди грамположительных бактерий - дифтерии, ботулизма, столбняка, газовой гангрены, некоторые виды стафилококков и стрептококков;
- среди грамотрицательных - холерный вибрион, некоторые виды псевдомонад, шигелл.

Экзотоксины в зависимости от прочности их соединения с микробной клеткой подразделяются:

- на полностью секретируемые (собственно экзотоксины) в окружающую среду;
- частично секретируемые;
- несекретируемые.

Последние освобождаются только в процессе разрушения бактериальных клеток, что делает их сходными по этому свойству с эндотоксинами.

2. По механизму действия на клетки макроорганизма бактериальные токсины делятся на несколько типов, хотя это деление достаточно условно и некоторые токсины могут быть отнесены сразу к нескольким типам:

- 1-й тип - мембранотоксины (гемолизины, лейкоцидины);
- 2-й тип -функциональные блокаторы, или нейротоксины (тета-носпазмин, ботулинический токсин), - блокируют передачу нервных импульсов в синапсах (в клетках спинного и головного мозга);
- 3-й тип - термостабильные и термолабильные энтеротоксины — активизируют клеточную аденилатциклазу, что приводит к нарушению энтеросорбции и развитию диарейного синдрома. Такие токсины продуцируют холерный вибрион (холероген), энтеротоксигенные кишечные палочки;
- 4-й тип - цитотоксины - токсины, блокирующие синтез белка на субклеточном уровне (энтеротоксин золотистых стафилококков, дерматонекротоксины стафилококков, палочек сибирской язвы, сине-зеленого гноя и возбудителя коклюша); сюда же относят антиэлонгаторы - препятствующие элонгации (наращиванию) или транслокации, т. е. передвижению РНК вдоль рибосомы, и тем самым блокирующие синтез белка (дифтерийный гистотоксин, токсин синегнойной палочки);
- 5-й тип - эксфолиатины, образуемые некоторыми штаммами золотистого стафилококка, и эритрогенины, продуцируемые пиогенным стрептококком группы А. Они влияют на процесс взаимодействия клеток между собой и с межклеточными веществами и полностью определяют клиническую картину инфекции (в первом случае возникает пузырчатка новорожденных, во втором — скарлатина).

Многие бактерии образуют не один, а несколько белковых токсинов, которые обладают разным действием - нейротоксическим, цитотоксическим, гемолитическим: стафилококк, стрептококк.

В то же время некоторые бактерии могут одновременно образовывать как белковые экзотоксины, так и эндотоксины: кишечная палочка, холерный вибрион.

3. Все факторы патогенности по их функции принято подразделять на 4 группы:

- 1-я - бактерии с эпителием соответствующих экологических ниш (биотопов);
- 2-я -интерферирующие с клеточными и гуморальными защитными механизмами хозяина и обеспечивающие размножение возбудителя *in vivo*;
- 3-я - бактериальные модулины, индуцирующие синтез некоторых цитокинов и медиаторов воспаления, приводящих к им-муносупрессии;

- 4-я - токсины и токсические продукты, оказывающие повреждающее действие, связанное, как правило, со специфическими патоморфологическими изменениями различных органов и тканей организма.

2.5 Лабораторная работа № 6 (2 часа).

Тема: Токсикология минеральных ядов. Экспресс-методы обнаружения токсичных металлов и мышьяка.

2.5.1 Цель работы: освоить метод тонкослойной хроматографии.

2.5.2 Задачи работы: провести исследования

2.5.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

ацетон, н-гексан, петролейный эфир, бензол, хлороформ или их смеси, спирты, хлороформ, этилацетат, пластиинки с тонким слоем сорбента, пробы корма и патматериала.

2.5.4 Описание (ход) работы:

В основе метода лежит разделение ядовитых веществ (хроматография), выполняемое на слое адсорбента, который нанесен на подложку (стеклянную пластиинку). Это один из простых, достаточно чувствительных и доступных для практических лабораторий методов. К тому же он не требует дорогостоящих, сложных приборов и дает возможность производить качественное и количественное определение многих пестицидов, ядов растительного и микробного происхождения.

Основные этапы тонкослойной хроматографии включают экстракцию (извлечение) ядовитых веществ из корма и патматериала, очистку экстрактов от посторонних примесей, концентрирование их, разделение на пластиинке, проявление и количественное определение.

Экстракция - это процесс переноса растворенного вещества из одной жидкой фазы в другую (несмешивающуюся с ней). В качестве экстрагирующего растворителя берут обычно органические вещества, в которых хорошо растворяется яд. Например, для экстракции ХОС используют ацетон, н-гексан, петролейный эфир, бензол, хлороформ или их смеси; для ФОС – спирты, хлороформ, этилацетат.

Берут навеску измельченного объекта, заливают растворителем и проводят экстракцию в аппарате Соксклете, при помощи смесителей, в шуттель-аппарате или путем простого настаивания в течение 12-14 ч.

Очистку экстрактов проводят методом омыления, сульфирования, распределения между двумя несмешивающимися жидкостями, осаждения жиров, восков и белков, колоночной хроматографии. Точность исследования зависит от правильно подобранного в каждом конкретном случае метода очистки экстрактов.

Омыление применяют при определении устойчивых к щелочному гидролизу препаратов. Например, нельзя омылять ГХЦГ, ДДТ, производные мочевины, некоторые ФОС.

Сульфирование осуществляют в делительной воронке, где н-гексановый экстракт осторожно встрихивают с концентрированной серной кислотой или насыщенным раствором безводного сульфата натрия в концентрированной серной кислоте (100 г Na_2SO_4 в 1 л H_2SO_4). Органический слой обрабатывают до тех пор, пока раствор сульфата натрия в серной кислоте не будет бесцветным.

Метод распределения между двумя несмешивающимися жидкостями основан на различии коэффициентов распределения ядовитых веществ и сопутствующих веществ между двумя несмешивающимися растворителями. С этой целью обычно берут н-гексан и диметилформамид или ацетонитрил.

Осаждение жиров и восков основано на плохой их растворимости в холодном ацетоне, для чего экстракт вымораживают в холодильнике или в приготовленных охлаждающих смесях со льда (снега) и различных солей (хлорида натрия, сульфата и карбоната натрия, нитрата аммония и натрия).

Осаждение белков осуществляют коагулирующей смесью, состоящей из 5 г аммония, 10 мл 85 %-ного раствора ортофосфорной кислоты и до 1 л дистиллированной воды.

Колоночная хроматография проводится при помощи стеклянных колонок, заполненных силикагелем или диоксидом кремния.

Концентрирование экстрактов осуществляют при помощи вакуум-ротационного испарителя, испарением с капилляром под вакуумом на водяной бане и в токе воздуха на водяной бане. Самые низкие потери препаратов бывают при использовании ротационного испарителя. В остальных случаях необходимо руководствоваться требованием: не повышать температуру водяной бани выше 40°C и не упаривать досуха очищенные экстракты.

Разделение ядовитых веществ, содержащихся в концентрированном экстракте, проводят на 10 пластинках с тонким слоем сорбента в хроматографических камерах с подвижным растворителем.

Стеклянные пластинки размером 9x12, 13x18 или 20x20 см тщательно моют раствором кальцинированной соды, затем хромовой смесью, водопроводной и дистиллированной водой, затем сушат в вертикальном положении. Перед нанесением сорбционного слоя обрабатывают спиртом и эфиром.

Сорбционную массу готовят из силикагеля или окиси алюминия, которые закрепляют на пластинках крахмалом или гипсом.

Подготовка силикагеля. Очищенный от примесей силикагель заливают на 18-20 ч разведенной (1:1) соляной кислотой, после слиивания которой силикагель промывают водой и кипятят 2-3 ч в разбавленной (1:1) азотной кислоте. После промывания водопроводной, затем дистиллированной водой до нейтральной реакции силикагель сушат при 130 °C в течение 4-6 ч, дробят на шаровой мельнице, просеивают через сито 100 меш (1600 отверстий на 1 см²) и хранят в склянке с притертой пробкой.

Подготовка гипса. Гипс (CaSO₄· 2H₂O) прокаливают в сушильном шкафу при 160 °C в течение 6 ч, растирают в ступке и просеивают через сито 100 меш.

Приготовление сорбционной массы.

1. Силикагель с крахмалом. На 15 пластинок (9x12 см) берут 40 г силикагеля марки ШСК или КСК-2, 1 г растворимого крахмала и 125 мл воды; 40 г силикагеля марки КСС-3, 1,5 г крахмала и 110 мл воды. Крахмал заваривают в 15 мл воды, доливают остальную воду, засыпают силикагель и хорошо перемешивают.

2. Силикагель с гипсом. На 10 пластинок (9x12 см) 35 г силикагеля КСК и 2 г гипса растирают в фарфоровой ступке, прибавляют 90 мл воды и размешивают до однородной массы.

3. Оксид алюминия с гипсом. На 10 пластинок (9x12 см) 50 г оксида алюминия, просеянного через сито 100 меш, и 5 г гипса тщательно смешивают в фарфоровой ступке, переносят в колбу, добавляют 75 мл воды и встряхивают до образования однородной массы.

Для получения слоя сорбента стандартной толщины используют специальные приборы или берут две чайные ложки сорбционной массы, наносят на пластинку (9x12 см) и покачиванием равномерно распределяют по поверхности. Пластинки сушат при комнатной температуре и хранят в эксикаторе.

В качестве хроматографических камер используют стеклянные сосуды с плотно закрывающейся крышкой или эксикаторы, на дно которых наливают подобранный для каждого ядовитого вещества подвижный растворитель (например, для разделения ХОС берут н-гексан, петролейный эфир, бензол, гептан и их смеси; для ФОС - хлороформ, гексан, ацетон и их смеси).

Для обнаружения пятен ядовитых веществ на хроматограммах готовят проявляющие реагенты, которые образуют с ними цветные комплексы. Обычно пластинки опрыскивают раствором реагента при помощи стеклянного пульверизатора.

Ход анализа. На стартовую линию пластинки (1,5 см от края) наносят в виде точек анализируемые пробы и известные количества стандартных растворов предполагаемых ядовитых веществ при помощи шприца на 1 мл, микропипетки или специального микрометрического шприца. Размер пятна на слое сорбента в диаметре не должен превышать 1 см.

За 1 ч до анализа в хроматографическую камеру заливают подвижный растворитель, уровень которого не должен превышать 0,5 см. Помещают пластиинки в растворитель и закрывают плотно камеру. После поднятия растворителя по сорбенту на высоту 10 см пластиинки вынимают, отмечают верхнюю границу подъема растворителя (линию фронта), высушивают на воздухе и обрабатывают проявляющим реагентом.

Качественная идентификация ядовитых веществ проводится по величине R_f (отношение расстояния от линии старта до центра пятна к расстоянию от линии старта до линии фронта), которая для каждого яда постоянна. Количественный анализ основан на измерении площадей пятен исследуемого вещества и известного количества стандартного вещества.

Обнаружение цинка

1-2 мл минерализата разбавляют водой (1:1), после чего 2-3 капли нейтрализуют 25 %-ным раствором аммиака (по лакмусу) и одну каплю наносят на сухую фильтровальную бумагу, пропитанную ранее насыщенным раствором тиомочевины. После выдерживания в течение одной минуты над отверстием банки с 25 %-ным раствором аммиака бумагу высушивают на воздухе и опрыскивают из пульверизатора свежеприготовленным раствором дитизона в бензоле (5 мл дитизона растворяют в 10 мл бензола). При наличии цинка появляется красно-малиновое пятно.

Обнаружение меди

Каплю минерализата, обработанного как описано выше, наносят на полоску фильтровальной бумаги, пропитанной ранее 4 %-ным раствором натрия силиката, выдерживают одну минуту над раствором аммиака, высушивают и опрыскивают спиртовым раствором рубеановодородной кислоты (0,1 г в 10 мл спирта). При наличии меди появляется темно-зеленое пятно.

Обнаружение ртути

На беззольный фильтр наносят каплю суспензии йодистой меди (5,3 г калия йодида растворяют в 10-15 мл воды), добавляют 40 мл 10 %-ного раствора меди сульфата; образованный осадок фильтруют, промывают до полного обесцвечивания и смывают водой в мерную колбу на 50 мл; суспензия пригодна в течение 6 мес и через 2-3 мин на то же место помещают каплю разбавленного минерализата. При наличии ртути появляется красное или красно-оранжевое пятно.

Обнаружение бария

Каплю минерализата, обработанного как при обнаружении цинка, наносят на сухую полоску фильтровальной бумаги, пропитанной ранее 4 %-ным раствором натрия тартрата, подсушивают на воздухе и опрыскивают из пульверизатора свежеприготовленным раствором натрия родизоната (0,05 г натрия родизоната в 10 мл воды), затем буферным раствором с pH 2,8 (1,52 мл раствора натрия гидрофосфата (35,628 г $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ и до 1 л воды) смешивают с 8,42 мл раствора лимонной кислоты (21,008 г до 1 л воды)). При наличии бария появляется оранжево-красное пятно, которое исчезает после нанесения капли 10 %-ного раствора натрия сульфата.

Обнаружение свинца

Каплю горячего нейтрализованного минерализата наносят на полоску фильтровальной бумаги, пропитанной 4 %-ным раствором натрия тартрата, далее поступают так, как при обнаружении бария. При наличии свинца появляется пятно от красно-оранжевого до фиолетового цвета, не исчезающее после нанесения капли 10 %-ного раствора натрия сульфата.

Определение мышьяка по Зангеру-Блеку

Производится в приборе Зангера-Блека, состоящем из редукционной колбы, насадки со шлифом и камеры для свинцовой ваты, газоотводной трубки, которая состоит из двух пришлифованных трубок (между ними помещается реактивная бумажка).

В редукционную колбу вносят минерализат в объеме, соответствующем известному количеству патматериала, 1-2 г гранулированного цинка, не содержащего мышьяка, 5-10 мг (на кончике скальпеля) олова хлорида, 40-50 мл 15-20 %-ного раствора серной кислоты и быстро присоединяют насадку со свинцовой ватой, пропитанной 5 %-ным раствором ацетата свинца и

реактивной бумажкой - фильтровальная бумага, пропитанная ранее 5 %-ным спиртовым раствором ртути бромида. По окончании реакции (через 1-11/2 ч) определяют количество мышьяка путем сравнения интенсивности окраски (от желтой до темно-коричневой) бромнорутной бумажки со стандартной шкалой, заранее приготовленной по этому же методу.

2.6 Лабораторная работа № 7 (2 часа).

Тема: Токсикология поваренной соли. Определения натрия хлорида аргентометрическим методом (метод Мора).

2.6.1 Цель работы: освоить определение натрия хлорида аргентометрическим методом.

2.6.2 Задачи работы: 1. Изучить токсикологию поваренной соли.

2.6.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

ацетон, н-гексан, петролейный эфир, бензол, хлороформ или их смеси, спирты, хлороформ, этилацетат, пластиинки с тонким слоем сорбента, пробы корма и патматериала.

2.6.4 Описание (ход) работы:

Принцип метода основан на извлечении натрия хлорида из корма или патматериала дистиллированной водой с последующим титрованием иона хлора раствором нитрата серебра в присутствии хромата калия как индикатора. После связывания иона хлора серебром избыток нитрата серебра реагирует с хроматом калия, образуя хромат серебра красно-кирпичного цвета.

Ход определения: 10 г измельченного корма или патматериала (слизистой оболочки желудка или печени) помещают в мерную колбу на 100 мл, заливают до 3/4 объема водой, хорошо встряхивают и нагревают на водяной бане до 80 °C. Через 30 мин охлаждают до комнатной температуры, периодически встряхивая, доводят водой до метки, встряхивают и фильтруют через складчатый бумажный фильтр в сухой стакан.

Если вытяжка окрашена интенсивно, можно взятую навеску подсушить на водяной бане, затем в тигле обуглить до легко распадающейся золы, количественно перенести в мерную колбу на 100 мл и поступать далее, как описано выше.

20 мл фильтрата переносят в коническую колбу, приливают 1 мл 10 %-ного раствора калия хромата и титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра до появления неисчезающего кирпично-красного окрашивания.

Содержание натрия хлорида вычисляют по формуле:

$$x = \frac{a - 0,005844 \cdot v_1 \cdot 100}{c \cdot v_2} ,$$

где X - содержание натрия хлорида, %; a - количество раствора нитрата серебра, пошедшее на титрование, мл; v₁ - объем вытяжки, взятый для титрования, мл; v₂ - общий объем вытяжки, мл; c - навеска объекта, г; 0,005844 - количество NaCl (г), связывающегося 1 мл 0,1 н. раствора AgNO₃.

2.7 Лабораторная работа № 8-9 (4 часа).

Тема: Токсикология ФОС, ХОС

2.7.1 Цель работы: освоить ферментный метод определения ФОС.

Освоить определение пестицидов в кормах, тканях животных и молоке методом тонкослойной хроматографии (ХОС).

2.7.2 Задачи работы: 1. Изучить токсикологию ФОС, ХОС

2.7.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

Раствор № 1. Берут 200 мг бромтимолового синего и растирают в ступке с 20 мл 0,1 н. раствора едкого натра до растворения. Синий раствор из ступки переносят в литровую мерную колбу. В нее вливают 50 мл 0,1 М раствора борной кислоты в 0,1 М растворе хлористого калия и доводят дистиллированной водой до 1 л. Раствор должен иметь интенсивно-синюю окраску и pH 8,4.

Раствор № 2. К 9,75 мл раствора № 1 добавляют 0,25 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. Раствор должен иметь желтое окрашивание и pH 3,5.

Раствор №3. К 1,8 мл раствора № 1 добавляют 0,2 мл 1 %-ного раствора ацетилхолинхлорида (9:1).

ацетон, н-гексан, петролейный эфир, бензол, хлороформ или их смеси, спирты, хлороформ, этилацетат, пластиинки с тонким слоем сорбента, пробы корма и патматериала.

2.7.4 Описание (ход) работы:

Принцип метода основан на определении интенсивности угнетения активности ацетилхолинэстеразы при инкубации нормальной сыворотки крови лошади, экстракта из патматериала и раствора ацетилхолинхлорида. Степень угнетения фермента устанавливают по изменению окраски бромтимолового синего под воздействием образующейся уксусной кислоты от синей до зеленовато-желтой.

Ход анализа. К 25 г измельченной навески добавляют 25 мл бензола и экстрагируют при помешивании в течение 1 ч. 0,025 мл экстракта микропипеткой вводят в уленгутовскую пробирку. Туда же добавляют 0,025 мл лошадиной сыворотки крови и 2 мл раствора № 3. Одновременно готовят колориметрический стандарт (раствор № 2) и контроль. В контрольную пробирку вместо экстракта заливают дистиллированную воду. По скорости изменения окраски от интенсивно-синего до желтого в пробирке с исследуемым экстрактом по сравнению с контролем определяют наличие или отсутствие фосфорорганического пестицида в пробе.

Этот метод используют для определения остатков ДДВФ, диброма, циодрина; после концентрирования экстрактов - хлорофоса и амидофоса.

Определение гексахлорциклогексана в комбикормах 40 г комбикорма увлажняют 60 мл воды и оставляют на ночь, после чего переносят в делительную воронку и 2 раза экстрагируют сначала 50 мл, затем 100 мл гек-сана-ацетона (1:1). Промывают 50 мл воды. После разделения водный слой сливают и снова 3 раза экстрагируют 40 мл гексана. Затем экстракты объединяют, сушат, испаряют до 30 мл и очищают концентрированной серной кислотой.

Подвижный растворитель - н-гексан. Проявляющий реагент - аммиачно-ацетоновый раствор нитрата серебра в ацетоне (0,5 г нитрата серебра растворяют в 5 мл воды, добавляют 5 мл аммиака и доводят объем ацетоном до 100 мл). После опрыскивания пластиинки облучают УФ-лучами под лампой ПРК-4. Гексахлорциклогексан проявляется в виде черных пятен на белом фоне с величиной Rf на окиси алюминия для гамма-изомера 0,3; для альфа-изомера 0,34.

2.8 Лабораторная работа № 10 (2 часа).

Тема: Токсикология мочевины, производных карбаминовой кислоты, 2,4 Д

2.8.1 Цель работы: освоить определение пестицидов в кормах, тканях животных и молоке методом тонкослойной хроматографии.

2.8.2 Задачи работы: 1. Изучить токсикологию мочевины, производных карбаминовой кислоты, 2,4 Д.

2.8.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

ацетон, н-гексан, петролейный эфир, бензол, хлороформ или их смеси, спирты, хлороформ, этилацетат, пластиинки с тонким слоем сорбента, пробы корма и патматериала.

2.8.4 Описание (ход) работы: Определение производных фенилмочевины в зерне 40 г измельченного зерна заливают 15 мл концентрированной серной кислоты на 2 ч, затем осторожно добавляют 100 мл воды и подщелачивают 40 мл 50 %-ного раствора едкого натра. Смесь экстрагируют трижды н-гексаном по 25 мл. Экстракт объединяют и испаряют досуха. Сухой остаток растворяют в небольшом количестве диэтилового эфира и наносят на пластиинку.

Сорбент - окись алюминия с гипсом. Подвижный растворитель - гексан-ацетон (3:1).

Пластиинку подсушивают и помещают на 1 ч в сушильный шкаф при 160-170 °C. После охлаждения опрыскивают реактивом № 1 (к 46 мл воды добавляют 4 мл концентрированной соляной кислоты и 1 г нитрита натрия), затем сразу же реактивом № 2 (к 50 мл воды добавляют 2,8 г едкого кали и 0,1 г L-нафтола).

Rf для монурона - 0,43, для диурона - 0,41, для линурона - 0,42, для нибурона - 0,27, для которана - 0,53, для паторана - 0,48, для фенурона - 0,45, для тенорана - 0,32, для солана - 0,70, для дикрила - 0,44.

2.9 Лабораторная работа № 11 (2 часа).

Тема: Определение нитратов и нитритов в кормах и других биологических объектах.

2.9.1 Цель работы: ознакомиться с методами определения нитратов и нитритов в кормах.

2.9.2 Задачи работы: 1. Изучить токсикологию нитратов и нитритов.

2.9.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

Приготовление реактива Грисса. Реактив Грисса состоит из двух растворов: 1) 0,5 г сульфаниловой кислоты растворяют в 150 мл 12 %-ного раствора уксусной кислоты; 2) 0,1 г альфа-нафтиламина растворяют в 20 мл кипящей воды, фильтруют через бумажный фильтр и смешивают с 150 мл 12 %-ного раствора уксусной кислоты.

Растворы хранят на холодае отдельно в бутылках темного стекла. Перед применением их смешивают в равных объемах.

2.9.4 Описание (ход) работы:

Принцип метода извлечение нитратов и нитритов из проб 2 %-ным раствором уксусной кислоты, на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью и взаимодействии последних с реактивом Грисса.

Ход анализа. 10 г средней пробы измельченного корма заливают 200 мл 2 %-ного раствора уксусной кислоты и добавляют на кончике скальпеля порошок активированного угля. Смесь, периодически помешивая, настаивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего фильтруют через простой бумажный фильтр.

Для определения нитритов в пробирку с 10 мл фильтрата вносят 0,5 мл реактива Грисса, а в контрольную 0,5 мл 12 %-ного раствора уксусной кислоты. После тщательного смешивания при наличии нитритов появляется розовое окрашивание, интенсивность которого определяют с помощью ФЭК-М через 15 мин при зеленом светофильтре (длина волны 536 мкм) в кюветах с шириной рабочих граней 10 мм против контрольной пробы.

Концентрацию нитритов определяют по заранее подготовленному калибровочному графику из стандартных растворов нитрита натрия, содержащих в 1 мл от 0,05 до 0,6 мкг NO_2 .

Для определения суммы нитратов и нитритов в пробирки (опытную и контрольную) с 6 мл фильтрата вносят по 2 мл 10 %-ного раствора уксусной кислоты и на кончике скальпеля цинковую пыль (1 г порошка металлического цинка тщательно в фарфоровой ступке смешивают с 10 г сульфата марганца). Пробирку встряхивают в течение 60 с, после чего вносят 1 мл реактива Грисса и перемешивают. В контрольную пробу вместо реактива Грисса вносят 1 мл 12 %-ного раствора уксусной кислоты. Интенсивность розовой окраски определяют так же, как и в случае с нитритами.

Концентрацию нитратов определяют по калибровочному графику, приготовленному из растворов калия нитрата, содержащих от 6 до 30 мкг NO_3 . При этом необходимо вычесть содержание нитритов (полученную концентрацию нитритов умножить на коэффициент 1,348).

2.10 Лабораторная работа № 12 (2 часа).

Тема: Фитотоксикозы.

2.10.1 Цель работы: изучить основные фитотоксикозы.

2.10.2 Задачи работы: провести исследования.

2.10.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

водяная баня, 10 %-ный раствор серной кислоты, хлороформ, патологоанатомический материал (содержимое желудка или рубца, мочи, внутренние органы, мышцы), широкогорлые колбы емкостью 750 мл, виннокаменная или щавелевая кислоты.

2.10.4 Описание (ход) работы: Ветеринарно-токсикологическое значение ядовитых растений. Ядовитыми растениями называются такие, при поедании которых в организме животных развивается патологический процесс различной степени. Различают собственно ядовитые растения, для которых токсичность является постоянным или времененным признаком, свойственным определенному виду (белена, дурман, болиголов, вех ядовитый и др.) и растения, которые становятся токсичными при наличии определенных специфических условий (лен,

клевер, кукуруза - накапливают синильную кислоту; гречиха и зверобой сенсибилизируют организм к солнечному свету у непигментированных животных)

Токсикология ядовитых растений имеет очень важное значение в ветеринарии.

Для травоядных и частично всеядных животных растения составляют основной вид корма (в зеленом состоянии, в виде сена, соломы, силоса, сенажа, зерна, жмыхов и т.д.) Значительная часть кормовых отравлений животных обусловлена именно этим фактором. Ущерб, который может возникнуть вследствие переболевания или гибели животных от поедания в кормах ядовитых растений, требует проведения определенных профилактических мероприятий. В частности, в условиях пастбищного содержания животных, имеет значение иногда не только наличие ядовитого растения в травостое, но и его количество или, точнее, степень "засоренности" им пастбища. Это в свою очередь вызывает необходимость проводить работу по определению степени такой засоренности.

Токсические вещества (действующие начала) некоторых ядовитых растений, выделяясь из организма с молоком, могут изменять не только органолептические (запах, вкус, цвет), но и химические свойства молока (кислотность, жирность, белковый, минеральный и витаминный состав). Вследствие этого снижается товарная ценность молока. Иногда такое молоко становится опасным в плане токсикозов у человека.

Условия влияющие на токсичность растений.

Ядовитые растения одного и того же вида могут отличаться по содержанию действующих начал. Это определяется целым рядом различных условий: географическим ареалом распространения, местом произрастания (составом почвы), климатом (количеством света, тепла, влаги) и периодом вегетации. Количество ядов в различных частях развивающегося растения также не бывает одинаковым.

Известно, что чемерица произрастающая на Алтае не обладает токсическими свойствами и используется в корм животным, оконит в северных регионах распространения (Норвегия) также не ядовит. На почвах, содержащих больше азота многие растения увеличивают свою токсичность. Описаны данные, что клевер, лен, вика в засушливые годы накапливают больше цианогенных гликозидов, чем в дождливые годы и наоборот, дурман, красавка, оконит содержат меньше алкалоидов в дождливые годы.

Содержание действующих начал в ядовитых растениях не остается постоянным на протяжении всего периода их развития. Наиболее высоким оно бывает обычно на определенной стадии вегетации. Например, из наземных частей чемерицы наиболее ядовиты молодые нераспустившиеся побеги, молодые побеги дурмана содержат алкалоидов больше, чем вызревшие, растения содержащие тиогликозиды токсичными становятся только после цветения и т.д.

Распределение действующих начал в различных частях растений также не бывает равномерным: у веха ядовитого, чемерицы, аконитов больше алкалоидов содержится в корневище; у болиголова, куколя, рапса, хлопчатника - в семенах; у наперстянки в листьях.

Классификация ядовитых растений.

Ядовитые растения очень многочисленны (всего более 10000, а в Белоруссии 120 видов) и разнообразны, поэтому существует несколько классификаций этих растений. Наиболее простой является ботаническая классификация (классификация по семействам), но она не раскрывает сущности действия ядовитых растений на организм животных и не имеет практического значения для работников ветеринарии. Существует клиническая классификация ядовитых растений по А.И.Гусынину, которая основывается на преимущественном влиянии их на те или другие системы организма животного. Согласно этой классификации известные ныне ядовитые растения делятся на следующие основные группы:

1. *Растения с преимущественным действием на центральную нервную систему*, которое проявляется в виде повышенного возбуждения, усиления кровообращения и дыхания, появления судорог или, наоборот, затрудненности произвольных движений, понижения общей чувствительности и т.д. (отравления дурманом, беленой, полынью, вехом, плевелом опьяняющим, пикульником).

2. *Растения с преимущественным действием на желудочно-кишечный тракт и одновременно на центральную нервную систему и почки.* Происходит опухание слизистых оболочек, гиперемия и даже ограниченные кровоизлияния. В одних случаях токсическое действие таких растений носит характер местного поражения пищеварительного тракта и мало затрагивает иные органы и системы. В ряде других - влияет также резорбтивно, и тогда одновременно с поражением пищеварительного аппарата или вслед за этим возникают расстройства некоторых органов и систем, главным образом центральной нервной системы и почек (отравление молочаями, гликозидными, сапонин- и соланинсодержащими растениями).

3. *Растения с преимущественным действием на пищеварительный тракт и органы дыхания.* В этом случае учащается дыхание, появляются одышка, беспокойство, истечение пенистой жидкости из ноздрей, кашель. Отравление чаще бывает от группы растений семейства капустных (крестоцветных).

4. *Растения с преимущественным действием на сердце.* В результате отравления ими учащаются сердечные сокращения, изменяется ритм, появляются симптомы слабости, иногда полностью останавливается сердечная деятельность (отравление растениями из рода наперстянка).

5. *Растения с преимущественным действием на печень.* В этом случае клиническими признаками являются нарушения пищеварения, желтуха, расстройства мочеиспускания, сердечной деятельности, органов дыхания (отравления люпинами, крестовниками, гелиотропами).

6. *Растения, вызывающие признаки геморрагического диатеза.* Заболевание проявляется в виде множественных кровоизлияний в различных тканях и органах и тяжелых общих расстройствах (отравления донником). Чаще страдает от этого крупный рогатый скот.

7. *Фотосенсибилизирующие растения*, повышающие чувствительность животных к действию солнечного света, особенно имеющих светлую масть и находящихся под прямыми солнечными лучами. Наиболее часто это заболевание проявляется у овец и свиней, меньше - у лошадей и крупного рогатого скота (отравление клевером, зверобоем, гречихой). Нередко у заболевших животных возникают и общие нарушения, расстройство пищеварения, отек легких, сильное возбуждение, бесцельные движения с последующим развитием паралича.

8. *Растения, вызывающие нарушение солевого обмена.* У животных появляются воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте и почках, и они погибают из-за накопления в крови оксалата кальция, причем он занимает место калия, а это, в свою очередь, вызывает судороги, нарушает работу сердца, ухудшает свертываемость крови. Оксалаты кальция способен откладываться в мочевых канальцах, что приводит к их закупорке, вызывая задержку мочи (отравления щавелем и кислицей).

9. *Растения, поражающие преимущественно сердечно-сосудистые, нервные центры и сердце.* Клинически это выражается сначала замедлением, затем учащением сердечных сокращений. При отравлениях (наперстянкой, ландышем, вороньим глазом, будрой плющевидной) у животных могут появиться понос и другие заболевания.

10. *Растения, поражающие преимущественно почки и мочевыделительные пути* (ластовень ласточки, лютики). Они вызывают тяжелые расстройства мочевыделительной системы - почек, мочевого пузыря, характеризующиеся частым выделением мочи в небольших количествах. При отравлении названными растениями овцы становятся вялыми, с шаткой походкой, отстают от стада, часто пьют воду, быстро слабеют и в ряде случаев погибают от истощения.

11. *Растения, нарушающие процессы тканевого дыхания* (лен посевной, клевер в молодом виде, лядвенец рогатый в период цветения, манник плавающий, бухарник шерстистый и др.). При определенных условиях и в определенное время (чаще в жаркое и сухое) они накапливают значительное количество синильной кислоты, которая и вызывает отравление животных на пастбищах или при скармливании свежескошенной зеленой массы. Бывают случаи отравления и при скармливании животным сорго, суданской травы, вики и других культурных растений.

12. *Растения, вызывающие заболевания с явлениями витаминной недостаточности* (хвощи, папоротник-орляк). Они содержат фермент тиаминазу, который в организме животных разрушает витамин В₁ (тиамин), что и влечет указанное заболевание.

13. *Растения, вызывающие нарушения половой деятельности у животных* (клевер ползучий при определенных условиях, паслен черный, воробейники). В молодом виде они богаты эстрагенами (эстрон, эстирол), которые вызывают у самок усиленные сокращения матки, что часто приводит беременных животных к abortam.

14. *Растения, вызывающие солевые отравления и расстройства желудочно-кишечного тракта* (многие виды солянок, лебеда бородавчатая, лебеда татарская, различные виды щириц и др.). В большинстве своем они произрастают в степной и полупустынной зонах, некоторые (щирицы, лебеда) встречаются в лесной и лесостепной зонах. Отличаются обилием солей, поступающих в организм животных при поении.

15. *Растения, недостаточно изученные в токсикологическом отношении* (дурнишник, звездчатка, качим метельчатый, василистники, астрагалы и др.) Они содержат различные ядовитые вещества (порой даже неизвестные ветеринарной науке), которые способны вызывать отравления и даже смерть крупного рогатого скота, лошадей, овец и коз.

16. *Растения, вызывающие травматизацию (поражение) слизистой оболочки ротовой полости, кишечника и даже кожи животных* (липучка обыкновенная, люцерна малая, щетинник зеленый, ячмень, прицепник липучковый). В лесной и лесостепной зонах чаще встречаются щетинник зеленый, прицепник липучковый.

17. *Растения, вызывающие закупорку желудочно-кишечного тракта*. К этой группе растений относятся клевер пашенный, бодяк огородный и выюнок полевой (березка), которые произрастают в лесной зоне. При поедании этих растений в сычуге животных (чаще у ягнят, у телят и жеребят) образуются так называемые фитобезоары - плотные шарики величиной с голубиное или утиное яйцо. Фитобезоары препятствуют прохождению пищи в кишечнике, и животные погибают, спасти их можно только путем хирургического вмешательства. Чтобы не допустить названного заболевания, важно ограничить время выпаса животных на пастбищах, где в травосмеси много растений, вызывающих образование у животных фитобезоаров.

18. *Растения, засоряющие шерсть у овец и коз* (дурнишники, люцерна малая, ковыль-тырса, лопух войлочный, череда трехраздельная, липучки и др.). Дурнишники, лопухи и липучки чаще всего встречаются в лесной зоне. Засоряя шерсть животных, эти растения тем самым снижают ее качество, в результате хозяйства, сдающие шерсть и пух на перерабатывающие предприятия, несут из-за этого значительные потери.

19. *Растения, вызывающие порчу молока*. К этой группе в первую очередь относятся растения, которые содержат химические вещества - так называемые гликозиды, аллилово-горчичные и эфирные масла, способные в организме животного изменять как органолептические (запах, цвет, вкус), так и физико-химические свойства молока у дойных коров (кислотность, жирность и др.). Такими растениями являются полынь, лютик, молочай, многие виды капустных (крестоцветных) растений (редька, рапс), ромашка, тысячелистник, щавель кислый, дикий лук и чеснок. Так, например, различные виды полыни, дикая редька, рапс, горчица, ярутка полевая и др. придают молоку определенный привкус (чаще горький) и запах; лютиковые - желтовато-красный оттенок и травянисто-горький привкус; молочай - розовую окраску с горьковатым вкусом; подмаренники - красный цвет; горец перечный (водяной перец) - синий; марьянники - голубоватый; хвоши - синеватый цвет, причем молоко быстро скисает; от щавеля оно становится кислым, быстро свертывается и плохо сбивается в масло.

2.11 Лабораторная работа № 13 (2 часа).

Тема: Токсикология растений, содержащих алкалоиды. Лабораторная диагностика отравлений растениями, содержащими алкалоиды.

2.11.1 Цель работы: Освоить методы диагностики отравления растениями, содержащими алкалоиды.

2.11.2 Задачи работы: провести исследования.

2.11.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

водяная баня, 10 %-ный раствор серной кислоты, хлороформ, патологоанатомический материал (содержимое желудка или рубца, мочи, внутренние органы, мышцы), широкогорлые колбы емкостью 750 мл, виннокаменная или щавелевая кислоты.

2.11.4 Описание (ход) работы: При подозрении на отравление животных алкалоидсодержащими растениями в лабораторию направляют пробы корма, отобранные в соответствии с требованиями Ветеринарного законодательства РК, патологоанатомический материал (содержимое желудка или рубца, мочи, внутренние органы, мышцы).

Обнаружение и идентификация алкалоидов осуществляется в три этапа: изоляция, обнаружение в изолированном остатке и хроматографическая идентификация.

1. Изоляция алкалоидов. 100 г измельченного корма заливают дистиллированной водой в соотношении 1:4 для сочных и 1:10 для сухих. При постоянном помешивании содержимое подкисляют 10 %-ным раствором серной кислоты до pH 3, после чего выдерживают на водяной бане в течение 2 ч при температуре 40 °C. Вытяжку из сочных кормов сразу, из сухих через 24 ч настаивания сцеживают, фильтруют в делительную воронку и обрабатывают 2 раза 30 мл хлороформа.

После отделения хлороформа водную вытяжку подщелачивают 10 %-ным раствором аммиака до pH 9 и 3 раза обрабатывают хлороформом по 50, 30 и 20 мл, сливая после отделения в одну емкость. Затем фильтруют ее через смоченный хлороформом бумажный фильтр и оставляют в вытяжном шкафу. Для обнаружения алкалоидов используют полученные из щелочного водного извлечения хлороформенные вытяжки.

2. Изоляция алкалоидов из патматериала. Навески измельченного патматериала до 100 г помещают в широкогорлые колбы емкостью 750 мл, заливают водой в соотношении 1:4 (кроме мочи) и подкисляют винной, виннокаменной или щавелевой кислотами до pH 3 (по индикаторной бумажке). После тщательного смешивания содержимого колбы ставят в водяную баню при температуре 40°C на 1 ч. После 2-часового остывания жидкость фильтруют через ватный фильтр в делительную воронку и 3 раза обрабатывают хлороформом по 25 мл в течение 10 мин. Если отделение хлороформенного слоя затруднено ввиду образования эмульсии, то ее центрифугируют в течение 10 мин при 3-4 тыс. об/мин.

После отделения хлороформа водную вытяжку подщелачивают (лучше на холода) 10 %-ным раствором аммиака до pH 9 и обрабатывают так же, как и при изоляции алкалоидов из кормов.

3. Обнаружение алкалоидов в изолированном остатке. С этой целью предложено несколько способов, но наибольшее распространение получило обнаружение при помощи реактива Драгендорфа.

Для ускорения испарения хлороформа в изолированном остатке целесообразно содержимое химического стакана продувать с помощью вентилятора.

После сгущения вытяжку каплями при помощи капилляров наносят на заранее подготовленные полоски размером 3Х7 см из чистой хроматографической бумаги марки «М» или беззольного фильтра с синей полосой в центре. Вытяжку наносят в четыре точки, помечая их карандашом 1, 3, 5 и 15, что соответствует числу наносимых капель (очередную каплю в одно место наносят после испарения предыдущей).

После высыхания бумагу проявляют в одном из реактивов, приготовленных заранее по прописи:

реактив 1:8,5 г основного висмута нитрата растворяют в 400 мл воды, после чего добавляется 100 мл уксусной кислоты. Отдельно 80 г калия йодида растворяется в 200 мл воды. Оба раствора смешивают и выдерживают в темноте в течение месяца. Реактив для проявления готовят из 20 мл основного раствора, 20 мл уксусной кислоты в 100 мл воды. Чувствительность реакции 3-5 мкг;

реактив 2:200 г винной кислоты и 17 г основного висмута нитрата растворяют в 800 мл воды; 160 г калия йодида растворяют в 400 мл воды. Оба раствора смешивают и хранят в темном месте.

Реактив для проявления готовят из 10 мл основного раствора, 10 г винной кислоты и 50 мл воды. Чувствительность реакции 1-3 мкг.

При наличии алкалоидов в извлечениях на бумаге появляются красные или малиновые пятна, которые особенно хорошо видны после отмывания бумаги водой до полного обесцвечивания фона. При высоком содержании алкалоидов пятно появляется после первой капли, при меньшем - после последующих. Это дает возможность судить о примерном количественном содержании яда в исследуемом объекте.

Хроматографическая идентификация алкалоидов проводится на бумаге или в тонком слое. Эти методы требуют наличия эталонных образцов чистых алкалоидов или смеси их, выделенной из заведомо известного растения.

2.12 Лабораторная работа № 14 (2 часа).

Тема: Токсикология растений, содержащих гликозиды, эфирные масла, сапонины.

2.12.1 Цель работы: изучить основные фитотоксикозы. Освоить метод качественного определения сапонинов в растительном материале.

2.12.2 Задачи работы: провести исследования.

2.12.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

5 %-ной взвеси эритроцитов, физраствор, марля, центрифуга, пробы муки или отрубей.

2.12.4 Описание (ход) работы: метод основан на гемолизе эритроцитов. Для приготовления 5 %-ной взвеси эритроцитов берут кровь от любого животного, дефибринируют ее круговым помешиванием деревянной палочки в течение 10-15 мин, затем процеживают через два слоя марли и смешивают фильтрат с 2-3 объемами физраствора, после чего центрифугируют 10-15 мин. После отсасывания жидкости к осадку снова добавляют физраствор и снова центрифугируют. Так повторяют до получения прозрачной жидкости над эритроцитами. К 1 мл осадка отмытых эритроцитов добавляют 19 мл физраствора.

Ход анализа. К 1 мл измельченного растительного материала добавляют 10 мл физраствора, после чего колбочку ставят на 10 мин в кипящую водяную баню, периодически помешивая (пробы муки или отрубей экстрагируют 15 мин при комнатной температуре). После фильтрации через простой бумажный фильтр к 2 мл фильтрата добавляют 0,5 мл 5 %-ной взвеси эритроцитов и осторожно встрихивают. При наличии сапонинов в течение 10 мин наступит гемолиз эритроцитов. В контрольной пробе с 2 мл физраствора гемолиз эритроцитов отсутствует.

Чувствительность пробы 1:50 000.

2. Обнаружение гossипола в кормах растительного происхождения. Метод основан на извлечении из растительного материала в виде гossиполята натрия, очистке экстракта от коэкстрактивных веществ, переводе гossиполята натрия всвободный гossипол, извлечении его хлороформом, отгонке хлороформа с последующим анализом сухого остатка цветной реакцией на гossипол. Количественное определение проводят способом хроматографии в тонком слое.

Ход анализа

5 г измельченной и просеянной через сито пробы переносят в колбу на 250 мл, заливают 80 мл экстрагирующей смеси (70 мл а с 30 мл) и вносят стеклянные бусинки. Колбу закрывают и оставляют на 24 ч в вытяжном шкафу для настаивания при частом взбалтывании, после чего экстракт фильтруют через бумажный фильтр в делительную воронку. Содержимое колбы дважды промывают 15-20 мл экстрагирующей смеси и фильтруют. В делительную воронку вносят 20 мл петролейного эфира и перемешивают; после отстаивания нижний слой сливают в химический стакан, а верхний отбрасывают. Очистку нижнего слоя повторяют 3 раза, а при наличии травяной муки - 5-6 раз.

Очищенную экстракционную жидкость переносят в делительную воронку, куда добавляют 50 мл 2 %-ного водного раствора серной кислоты. Смесь выдерживают 15 мин,

после чего госсипол трижды переэкстрагируют хлороформом в объеме 15, 10 и 10 мл. Хлороформенный экстракт фильтруют через бумажный фильтр в стеклянный низкий бюкс и ставят для испарения в вытяжной шкаф. Сухой остаток хранят в закрытом бюксе в темном сухом месте. Для исследования сухой остаток растворяют в 1 мл хлороформа.

Качественная реакция обнаружения госсипола.

0,1 мл хлороформенного раствора сухого остатка наносят на полоску хроматографической бумаги (10Х4 см) с левой стороны, отступая от края 3 см. На расстоянии 3 см от пробы наносят 0,1 мл стандартного госсипола (5 мг госсипола растворяют в 50 мл хлороформа). После высыхания места нанесения растворов проявляют путем проводки через раствор проявителя (20 г фтороглюцина, 100 мл этилового спирта, 10 мл концентрированной соляной кислоты). При появлении в исследуемой пробе красного или малинового пятна (как и в стандартном растворе госсипола) дают заключение о наличии госсипола в пробе. В дальнейшем проводят хроматографический анализ.

2.13 Лабораторная работа № 15-16 (4 часа).

Тема: Формирование ксенобиотического профиля. Источники поступления поллютантов в среду.

2.13.1 Цель работы: изучить принципы оценки токсичности веществ.

2.13.2 Задачи работы: провести исследования.

2.13.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

5 %-ной взвеси эритроцитов, физраствор, марля, центрифуга, пробы муки или отрубей.

2.13.4 Описание (ход) работы:

Персистирование (стойкость в окружающей среде)

Экотоксикокинетика – раздел экотоксикологии, рассматривающий судьбу ксенобиотиков (экополлютантов) в окружающей среде: источники их появления; распределение в абиотических и биотических элементах окружающей среды; превращение ксенобиотика в среде обитания; элиминацию из окружающей среды.

Многочисленные процессы, происходящие в окружающей среде, направлены на элиминацию (удаление) экополлютантов. Многие ксенобиотики, попав в воздух, почву, воду, приносят минимальный вред экосистемам, поскольку время их воздействия ничтожно мало. Вещества, оказывающиеся резистентными (устойчивыми) к процессам разрушения и вследствие этого длительно персистирующие в окружающей среде, как правило, являются потенциально опасными экотоксикантами.

Постоянный выброс в окружающую среду персистирующих поллютантов приводит к их накоплению, превращению в экотоксиканты для наиболее уязвимого (чувствительного) звена биосистемы. После прекращения выброса персистирующего токсиканта он еще длительное время сохраняется в среде. Так, в воде озера Онтарио в 90-е годы определяли высокие концентрации пестицида «Мирекс», использование которого было прекращено еще в конце 70-х годов. В водоемах испытательного полигона ВВС США во Флориде, где в 1962–1964 годах был с исследовательскими целями распылен Оранжевый Агент, спустя 10 лет ил содержал 10–35 нг/кг ТХДД (при норме, по стандартам США – 0,1 пкг/кг, России – 10 пкг/кг).

К числу веществ, длительно персистирующих в окружающей среде, относятся тяжелые металлы (свинец, медь, цинк, никель, кадмий, кобальт, сурьма, ртуть, мышьяк, хром), полициклические полигалогенированные углеводороды (полихлорированные дibenзодиоксины и дibenзофураны, полихлорированные бифенилы и т.д.), некоторые хлорорганические пестициды (ДДТ, гексахлоран, алдрин, линдан и т.д.) и многие другие вещества.

Трансформация

Подавляющее большинство веществ подвергаются в окружающей среде различным превращениям. Характер и скорость этих превращений определяют их стойкость.

Абиотическая трансформация. На стойкость вещества в окружающей среде влияет большое количество процессов. Основными являются фотолиз (разрушение под влиянием света), гидролиз, окисление.

Фотолиз. Свет, особенно ультрафиолетовые лучи, способен разрушать химические связи и тем самым вызывать деградацию химических веществ. Фотолиз проходит главным образом в атмосфере и на поверхности почвы и воды. Скорость фотолиза зависит от интенсивности света и способности вещества его поглощать. Ненасыщенные ароматические соединения, например полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), наиболее чувствительны к фотолизу, т.к. активно поглощают энергию света. Свет ускоряет и другие процессы деградации веществ: гидролиз и окисление. В свою очередь наличие в средах фотооксидантов, таких как озон, окислы азота, формальдегид, акролеин, органические перекиси, существенно ускоряет процесс фотолиза других поллютантов (показано для ПАУ).

Гидролиз. Вода, особенно при нагревании, быстро разрушает многие вещества. Эфирные связи, например, в молекулах фосфорорганических соединений, высокочувствительны к действию воды, чем определяется умеренная стойкость этих соединений в окружающей среде. Скорость гидролиза сильно зависит от pH.

В результате превращения химических веществ в окружающей среде образуются новые вещества. При этом их токсичность иногда может быть выше, чем у исходного агента. Например, в результате фотоокисления паратиона в среде может образовываться параоксон. Токсичность последнего для млекопитающих в несколько десятков раз выше, чем у исходного вещества.

Фотохимические превращения в окружающей среде 2,4,5-трихлорфеноксикусной кислоты, известного гербицида, могут привести к образованию опасного экополлютанта 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-p-диоксина.

Еще один хорошо известный пример: образование нитрозосоединений. Так, по данным ученых США, в почве (в кислой среде) легко вступают в соединение с нитритами целый ряд пестицидов. Среди них диалкилтиокарбаматы, тиокарбамоилдисульфины, соли феноксикусной кислоты и др. Образующиеся нитрозосоединения рассматриваются в настоящее время как возможные канцерогены.

Биотическая трансформация. Абиотическое разрушение химических веществ обычно проходит с малой скоростью. Значительно быстрее деградируют ксенобиотики при участии биоты, особенно микроорганизмов (главным образом бактерий и грибов), которые используют их как питательные вещества. Процесс биотического разрушения идет при участии энзимов. В основе биопревращений веществ лежат процессы окисления, гидролиза, дегалогенирования, расщепления циклических структур молекулы, отщепление алкильных радикалов (деалкилирование) и т.д. Деградация соединения может завершаться его полным разрушением, т.е. минерализацией (образование воды, двуокиси углерода, других простых соединений). Также возможно образование промежуточных продуктов биотрансформации веществ, обладающих порой более высокой токсичностью, чем исходный агент. Так, превращение неорганических соединений ртути может приводить к образованию более токсичных ртутьорганических соединений, в частности метилртути. Подобное явление имело место в Японии на берегах бухты Минамато в 1950–60-х годах.

Процессы элиминации, не связанные с разрушением

Некоторые процессы, происходящие в окружающей среде, способствуют элиминации ксенобиотиков из региона, изменяя их распределение в компонентах среды. Загрязнитель с высоким значением давления пара может легко испаряться из воды и почвы, а затем перемещаться в другие регионы с током воздуха. Это явление лежит в основе повсеместного распространения относительно летучих хлорорганических инсектицидов, таких как линдан и гексахлорбензол.

Перемещение ветром и атмосферными течениями частиц токсикантов или почвы, на которых адсорбированы вещества, также важный путь перераспределения поллютантов в окружающей среде. В этом плане характерен пример полициклических ароматических

углеводородов (бензпириены, дибензпириены, бензантрацены, дибензантрацены и др.). Бензпирен и родственные ему соединения как естественного (главным образом вулканического), так и антропогенного происхождения (выброс металлургического, нефтеперерабатывающего производств, предприятий теплоэнергетики и т.д.) активно включаются в биосферный круговорот веществ, переходя из одной среды в другую. При этом, как правило, они связаны с твердыми частицами атмосферной пыли. Мелкодисперсная пыль (1–10 мкм) длительно сохраняется в воздухе, более крупные пылевые частицы достаточно быстро оседают на почву и в воду в месте образования. При этом, чем выше выброс, тем на большее расстояние рассеиваются поллютанты.

Сорбция веществ на взвешенных частицах в воде с последующим осаждением приводит к их элиминации из толщи воды, но накоплению в донных отложениях. Осаждение резко снижает биодоступность загрязнителя.

Перераспределению водорастворимых веществ способствуют дожди и движение грунтовых вод. Например, гербицид атразин, используемый для защиты широколиственных растений в сельском и парковом хозяйствах США, повсеместно присутствует там в поверхностных водах. По некоторым данным, до 92% исследованных водоемов США содержат этот пестицид. Поскольку вещество достаточно стойкое и легко растворимо в воде, оно мигрирует в грунтовые воды и там накапливается.

2.14 Лабораторная работа № 17-18-19 (6 часов).

Тема: Микотоксикозы.

2.14.1 Цель работы: освоить метод определения токсичности патогенных грибов.

2.14.2 Задачи работы: провести исследования

2.14.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

Лабораторные животные (белые мыши, крысы, кролики, голуби, котята), микроскоп, фильтр Зейца, шприцы, инъекционные иглы, пробирки и др.

2.14.4 Описание (ход) работы: В дифференциальной диагностике микотоксикозов важнейшую роль играет определение токсичности ядов. С этой целью выращенную на агаре культуру патогенных грибов с их ядовитыми продуктами скармливают животным тех видов, среди которых выявлено заболевание. Часто биологическую пробу ставят на лабораторных объектах.

Сначала готовят экстракти из выращенных на плотных средах культур. Пленку гриба помещают в пробирку, заливают водопроводной водой и оставляют на 24 ч при температуре 4–10 °C.

Через сутки на предметное стекло наносят одну каплю, взвеси простейших (парамециум каудатум) и две капли исследуемого экстракта, после чего наблюдают в течение 2 ч, периодически просматривая объект исследования под малым увеличением микроскопа. Высокотоксичные экстракти патогенных грибов убивают парамеций в первые 3 мин. Токсичные экстракти губительно воздействуют на парамеций в течение 8–10 мин, слаботоксичные грибы ни морфологических изменений, ни гибели парамеций не вызывают.

Широко известен способ определения токсичности грибов на животных. Для этого необходимо приготовить стерильные экстракти из культур гриба, для чего берут навеску культуры и заливают ее стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:3, выдерживают 1 ч при постоянном помешивании. Полученный экстракт отжимают через несколько слоев марли и фильтруют через фильтр Зейца.

Лабораторным животным (белым мышам, крысам, кроликам, голубям, котятам) его вводят подкожно в объеме 0,5–3 мл, внутрибрюшно – 0,5–20 мл. За животными наблюдают в течение 2 нед. Если культура гриба токсична, то у них развивается токсикоз (общее угнетение, тремор, парезы). При подкожном введении возможна местная воспалительная реакция, при внутрибрюшном – перитонит.

Из химических методов обнаружения ядов патогенных грибов доступны для практики пробы с соляной и трихлоруксусной кислотами.

В пробирку берут несколько капель эфирного экстракта из культуры гриба и добавляют 1-2 капли кислоты. При положительной реакции на токсины грибов из рода фузариум содержимое пробирки приобретает ярко-красный цвет при добавлении соляной кислоты и зеленый цвет при добавлении трихлоруксусной кислоты.

Важное значение имеют методы определения токсичности кормов. Наиболее известна для этих целей кожная проба. Для приготовления экстракта берут 50 г корма, измельчают, если нужно подсушивают, затем в аппарате Соксклете экстрагируют токсины эфиром в течение 6 ч. Экстракт упаривают до 10-15 мл. Токсины можно извлекать в стеклянных колбах или банках. Берут 100 г сена, измельчают, заливают 200 мл эфира, настаивают в течение 24 ч при комнатной температуре и упаривают на водяной бане до густой консистенции.

После этого на выстриженный участок кожи кролика дважды с интервалом в одни сутки наносят полученный экстракт, принимая меры, чтобы кролик не смог слизать исследуемый экстракт. Учет реакции проводят в течение 3-7 дней.

По степени токсичности различают:

первую степень - покраснение кожи, повышение чувствительности, шелушение;

вторую степень - покраснение, болезненность, шелушение, утолщение кожи, мелкая сыпь в виде пузырьков темноватого окрашивания;

третью степень - покраснение, выраженное утолщение кожи, болезненность и складчатость, поверхностный некроз, образование струпа;

четвертую степень - покраснение, сильный отек в виде валика на нижней границе участка, сухой некроз, сплошной толстый струп.

Токсичность кормов устанавливают также биопробой на животных по клиническим признакам и данным патологоанатомических изменений. Это достигается путем скармливания белым мышам испорченного корма с предварительной выдержкой их на голоде или введением под кожу экстрактов исследуемых кормов. Иногда проводят пробу на бородках кур. Исследуемый экстракт вводят в одну из бородок, а вторая служит контролем. Степень воспалительной реакции бородки служит показателем токсичности экстракта.

В настоящее время получил широкое распространение метод тонкослойной хроматографии. Он дает возможность определить состав и количество ядов микозного происхождения.

2.15 Лабораторная работа № 20-21 (4 часа).

Тема: Токсикозы, вызываемые ядами животного происхождения.

2.15.1 Цель работы: освоить методы диагностики токсикозов

2.15.2 Задачи работы: провести исследования

2.15.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

2.15.4 Описание (ход) работы:

1. Отравление животных и птиц пчелиным ядом.

Пчела медоносная (*Apis mellifera*) и оса-перепончатокрылые насекомые, распространены на всех континентах мира; среди них и среднерусские расы. С древнейших времен используется человеком для получения меда и других продуктов пчеловодства. Кроме «одомашненных» пчел встречаются и дикие семьи, гнездящиеся в дуплах, расселинах скал. В нашей стране пчела медоносная широко распространена, за исключением районов Крайнего Севера. У жалоносных перепончатокрылых (пчелы, осы) яйцеклад превращен в жало, которое служит для защиты и нападения. В момент ужаления яд поступает в ранку. Вместе с ядом пчела вводит в ранку смесь изоамилацетата, изоамилпропионата и изоамилбутират, являющихся аттрактантами, привлекающими к жертве других пчел. После удаления пчела пытается улететь, оставляя в коже жало вместе с ядовитыми железами и последним ганглием нервной цепочки, и погибает. Яд пчел и ос – прозрачная бесцветная жидкость горьковатого вкуса с ароматическим запахом. При ужалении пчела выделяет 0,2-0,3 мг яда. Пчелиный яд быстро разрушается

окислителями, протеолитическими ферментами желудочно-кишечного тракта и адсорбируется животным адсорбированным углем. К пчелиному яду наиболее чувствительны лошади, устойчивы медведи, ежи и цапли.

Причины отравлений. Выпасание животных вблизи пасек. Случайное проглатывание пчел и ос утками и гусями.

Токсикодинамика. В состав яда входят ферменты (фосфолипаза, гиалуронидаза, фосфатаза, α -глюкозидаза, β -галактозидаза), токсические полипептиды (мелиттин, апамин, МСД-пептид, тертиапин, секапин), биогенные амины (серотонин, гистамин, катехоламины). Фосфолипаза разрушает мембранные эритроцитов и тучных клеток, нарушает высвобождение медиаторов в области нервных окончаний. Гиалуронидаза и фосфолипаза – главные антигены пчелиного яда. Гиалуронидаза повышает проницаемость кровеносных сосудов, что ускоряет всасывание и общее действие пчелиного яда на организм. Яд обладает ганглиоблокирующими свойствами, в основном обусловленным деполяризующим эффектом мелиттина на мембрану нервных клеток. Мелиттин – основной, до 50% компонент яда. Вызывает прямой гемолиз эритроцитов и высвобождает гистамин из тучных клеток. МСД-пептид вызывает дегрануляцию базофилов, тучных клеток и высвобождает из них гистамин, увеличивается проницаемость сосудов. Апамин обладает нейротропным действием и вызывает трепет скелетных мышц. Пчелиный яд оказывает выраженное действие на сердечно-сосудистую систему, в результате чего снижается кровяное давление. Он обладает антикоагулирующими свойствами, блокируя ферментную активность тромбокиназы печени. Яд ос действует на организм аналогично. LD₅₀ апамина для крыс 4 мг/кг при внутривенном введении.

Клинические признаки. Выраженность симптомов у животных зависит от количества пчелиного яда, попавшего в организм, и их чувствительности. На ужаленных местах появляется болезненная припухлость, что вызывает возбуждение животных. Одиночные ужаления вызывают лишь ограниченную местную болевую и воспалительную реакцию, характеризующуюся чувством жжения и боли, гиперемией, отечностью (особенно выражен отек при ужалении в области морды, языка, шеи, слизистую оболочку рта). Общетоксические явления отсутствуют и слабо выражены (озноб, тошнота, сухость во рту). Все более тяжелые поражения связаны не с интоксикацией как таковой, а с повышенной чувствительностью (аллергией) к насекомым и их ядам. Аллергические (гиперергические) реакции на ужаления чрезвычайно опасны, быстро развиваются и могут служить причиной скоропостижной смерти. Гиперергическая реакция на ужаление может быть как локальной и проявляться выраженным местным отеком кожи и подкожной клетчатки (зона отека в диаметре более 5 см), так и общей, и смешанной с преобладанием местных или общих нарушений. Общая гиперергическая реакция может быть: а) кожной или кожно-суставной (крапивница, артрит), б) циркуляторной (анафилактический шок), в) отечно-асфиксической (отек Квинке, отек гортани, асфиксия), г) бронхоспастической или астматической (эспираторная одышка, сухие свистящие хрипы), д) смешанной. Любой из этих синдромов может развиться в первые минуты после ужаления, но может быть и отсроченным на 30 мин - 2 ч. Хотя большинство смертей при аллергических реакциях на яды насекомых наступает в течение первого часа после ужаления, интенсивное наблюдение за пострадавшими должно продолжаться не менее 3 ч. Первое появление любого из перечисленных выше аллергических симптомов или синдромов даже в легкой форме!, служит сигналом для проведения интенсивной терапии. Последняя должна быть начата и в том случае, если предыдущие укусы сопровождались какими-либо аллергическими проявлениями.

Патологоанатомические изменения. У ужаленных животных на слизистых оболочках отмечают геморрагии, несвернувшаяся кровь, гиперемия и отек легких.

Диагностика. Комплексная.

Лечение. После удаления жала пораженные места кожных покровов обмыть холодной водой, смочить эфиром, спиртом или раствором аммиака, сделать инфильтрационную анестезию 0,5% раствором новокаина и приложить к нему холод. Внутривенно ввести 40% раствор глюкозы и 10% раствор кальция хлорида. При множественных ужалениях подкожно

ввести 0,01-0,02 мг/кг массы адреналина гидрохлорида в виде 0,1% раствора или 0,002-0,004 г/кг эфедрина гидрохлорида в виде 5% раствора. Парентерально ввести антигистаминные препараты: димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил. Их обычно сочетают с анальгетиками и жаропонижающими: анальгин, барапгин, трамадол, амидопирин. При тяжелом состоянии внутривенно ввести 5% раствор глюкозы в дозе 20 мл/кг массы с преднизолоном 0,002-0,004 г/кг или дексаметазоном (0,16 мг/кг и более). В капельницу можно ввести также адреналина гидрохлорида или эфедрина гидрохлорида в дозах указанных выше. При развитии полной асфиксии из-за отека языка и горлани в них дополнительно ввести 0,001-0,0025 г/кг эфедрина гидрохлорида. При отсутствии эффекта произвести трахеотомию. При судорогах применяют нейролептики (аминазин, галоперидол, ветранквил), барбитураты (тиопентал натрия, гексенал, этаминал натрий), ксилазин. Лошадям внутривенно ввести хлоралгидрат в виде 7% раствора в дозе 200,0-300,0 мл, коровам 50,0-70,0 мл. При нарушении сердечной деятельности применить кордиамин, кофеин. Используют витамины С, РР, К и др.

ВСЭ. При убое ужаленных пчелами или осами животных провести бактериологические исследования и при положительных результатах места отеков зачистить и утилизировать, мясо направить на промпереработку.

Профилактика. Не допускать выпаса животных вблизи пчеловодческих пасек. Соблюдать осторожность пастбища животных или работы с ними в местах обитания диких пчел и ос.

2. Отравление животных змеиным ядом.

На земле обитает около 400 видов ядовитых змей. В странах СНГ живет 58 видов змей и только 10 из них ядовиты и опасны. В лесной зоне встречается гадюка обыкновенная (*Viperaberus*), в степной и лесостепной- гадюка степная (*V.ursini*), на Кавказе - гадюка кавказская (*V.kaznakowi*), гадюка рогатая или песчаная (*V.ammodytes*), и гадюка Радде (*V.raddei*), в Закавказье и на юге Средней Азии- гюрза (*V.lybetina*), на Дальнем Востоке- щитомордник восточный (*Ancrisrodonblomhoffi*), в республиках Средней Азии - щитомордник Палласа, или обыкновенный (*A.chalys*), эфа песчаная (*Echiscarrinatus*), серая кобра (*Najaoxiana*). В Республике Беларусь обитает гадюка обыкновенная. Окраска ядовитых змей разнообразная – серая, серо-желтая, красно-коричневая и черная; длина тела от 35 до 120-250 см. Ядовитые змеи живут очагами, обитая главным образом в кустарниках, траве, под камнями, норах и на деревьях. Укусы животных гадюками обыкновенной, кавказской, рогатой или песчаной, а также щитомордниками чаще бывают весной при выпасах на болотах, лесных полянах и в других местах; гадюка степная кусает весной и осенью. Кусают змеи, как правило в область морды, конечностей и вымени. В зависимости от глубины укуса яд попадает под кожу, внутримышечно и в исключительных случаях в кровеносный сосуд. Яд представляет собой вязкую, бесцветную, желтоватую или зеленоватую жидкость без запаха и вкуса. Он быстро разрушается в хлороформе, этаноле, эфире, растворах калия перманганата, амиака, бриллиантового зеленого, метиленового синего и др. LD₅₀ для мышей цельного яда 0,08-0,55 мг/кг при внутривенном введении.

Причины отравлений. Выпасание или работа с животными в местах обитания ядовитых змей.

Токсикодинамика. Яд змей содержит ферменты фосфолипазу, гиалуронидазу, фосфодиэстеразу, оксидазу α -аминокислот, нуклеотидазу, ацетилхолинэстеразу и др., а также муцин, муциноподобные тела и бактерии ротовой полости. В состав аспидов и морских змей входят нейротоксины, нарушающие нейромышечную передачу. В яде гадюковых и ямкоголовых змей (щитомордников) присутствуют протеолитические ферменты, которые повышают проницаемость сосудов. Развиваются геморрагические отеки, выражен гемолиз эритроцитов, понижается артериальное давление. Яд гюрзы, эфы, щитомордников и кобры может вызвать внутрисосудистое свертывание крови. Нейротоксин преобладает в яде у кобры, геморрагин у гадюк.

Клинические признаки. Действие змеиного яда зависит от змеи, количество поступившего яда, места и глубины укуса. На месте укуса две черные точки. Яд гадюковых

змей первоначально вызывает возбуждение животного, а затем угнетение. Отмечается жажда, одышка, тахикардия, кровяное давление резко падает. Место укуса сильно отекает; вокруг него появляются геморрагические пузыри, под которыми ткани некротизируются. Яд эфи в месте укуса вызывает сильную боль, беспокойство животного, отек быстро распространяется, наступает общая интоксикация. Смерть наступает от остановки дыхания в результате паралича дыхательного центра, сердце продолжает работать еще 5-15 минут. Яд кобры оказывает нейротропное, гемолитическое и гепатотоксическое действие. У укушенных животных быстро снижается кровяное давление, после общего возбуждения отмечается адинамия, угнетение дыхания, релаксация межреберных мышц, паралич дыхательного центра. При укусах щитомордника отмечается сильная боль, беспокойство животного, покраснение и припухлость на непигментированных участках тела. Сужение, с последующим расширением капилляров, повышение их проницаемости. Отмечается геморрагический отек. Угнетение и смерть животного от паралича диафрагмы и остановки дыхания.

Патологоанатомические изменения. Трупное окоченение развивается медленно, легкие гиперемированы и отечны. Жировая дистрофия печени и почек с отдельными участками некроза. Дистрофия миокарда. Гиперемия селезенки с точечными кровоизлияниями.

Диагностика. Комплексная.

Лечение. Вводят моновалентные противозмеиные сыворотки «Антигюрза», «Антикобра» и «Антиэфа» и поливалентной сыворотки против ядов кобры, гюрзы и эфи. Сыворотку вводят в ткани вокруг укуса по 10-20 мл. Внутривенно сыворотку вводят по Безредко под контролем антигистаминных препаратов. Место укуса обрабатывают 5% раствором йода. В зону укуса вводят гепарин в дозе 5-10 тыс. ЕД. Применяют бензилпенициллин, эфедрина гидрохлорид, адреналина гидрохлорид, стероидные гормоны (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон), антиферментные препараты (контрикал, трасилол, овомин). Внутривенно вводят натрия тиосульфат, кальция хлорид, глюкозу, изотонический раствор натрия хлорида и другие заменители плазмы, витамины В1, В2, В6, С, строфантин или коргликон в 40% растворе глюкозы. При возбуждении применяют аминазин, натрия оксибутират, дизепам; при угнетении кофеин-бензоат натрия. При выраженным болевом синдроме используют промедол, трамадол, баралгин и другие аналгетики которые комбинируют с антигистаминными препаратами. При снижении артериального давления назначают эфедрина гидрохлорид, адреналина гидрохлорид, кордиамин. Помощь при поражениях нейротоксическими ядами включает в себя внутривенное введение раствора атропина сульфата, внутривенное введение прозерина или галантамина гидробромида, чем ослабляется куареподобный эффект яда, в том числе и парез дыхательной мускулатуры. При необходимости введение прозерина или галантамина гидробромида можно повторить. Категорически противопоказано наложение жгута выше места укуса, назначение алкоголя и сосудорасширяющих средств, нежелательны разрезы и прижигания места укуса, так как в таких случаях образуются долго не заживающие язвы и в них проникает вторичная инфекция.

ВСЭ.Мясо вынужденно убитых животных после бактериологических исследований направляют на промышленную переработку или изготовление вареных колбас и консервов. В случае убоя после полного выздоровления место укуса зачищают, мясо выпускают без ограничений.

Профилактика. Не следует выпасать животных в местах обитания ядовитых змей.

3.Отравление животных ядом пауков, скорпионов, рыб.

Каракурт (*Lathzodectustredicigumattatus*) – членистоногое насекомое, ядовитый паук. Обитают обычно в степи. Наиболее чувствительны к яду каракурта верблюды, лошади и крупный рогатый скот. Смертность среди верблюдов составляет 32%, лошадей 16%, и среди КРС 12%. Малочувствительны собаки, овцы, свиньи и кролики.

Причины отравлений. Выпасание или работа с животными в местах обитания каракурта.

Токсикодинамика. Яд каракурта содержит нейротоксины белковой природы и ферменты гиалуронидаза, фосфодиэстераза, холинэстераза и киназа. Нейротоксин – а-латротоксин действует в области пресинаптических нервных окончаний, где токсин прочно взаимодействует

с белком рецептора. Комплекс нейротоксин-рецептор образует канал для Ca^{+2} , который входит внутрь нервного окончания и запускает процесс высвобождения нейромедиаторов: ацетилхолина и норадреналина. Происходит лавинообразное высвобождение нейромедиаторов, что приводит (через 30-50 мин) к резкому уменьшению его в синапсе и развитию блоку нервно-мышечной передаче возбуждения. DL_{50} цельного яда составляет для морской свинки - 205,0 и мыши-220,0 мкг/кг. DL_{50} α -латротоксина составляет 45 мкг/кг для мышей. Яд разрушает спирт, эфир и кипячение.

Клинические признаки. У белоокрашенных животных на месте укуса через 2-3 мин образуется красное пятнышко, которое через 15-30 мин достигает 8 мм в диаметре. Через час появляется беспокойство, отказ от воды и корма. Наблюдают фибриллярные подергивание скелетных мышц, обильное слюнотечение, потливость, адинамия, зрачки расширены, цианоз слизистых, пульс частый, одышка, сердечный толчок ослаблен, кровяное давление повышается. Задержка мочеиспускания и дефекации, повышение температуры тела. Симптомы отравления продолжаются 2-7 часов после укуса, затем клинические признаки постепенно проходят, если не наступает смерть.

Патологоанатомические изменения. Отек легких. Кровоизлияния в паренхиматозных органах.

Диагностика. Комплексная.

Лечение. Укушенным животным вводят противокаркауртовую сыворотку внутримышечно или внутривенно. Внутривенно вводят кальция хлорид, новокаин и магния сульфат. При преобладании болей и напряжения мышц несколько более выраженный эффект оказывает кальция хлорид, при артериальной гипертонии и задержке мочи - магния сульфат. При угнетении сердечной деятельности- кофеин-бензоат натрия. Следует избегать назначения мочегонных средств и избыточного введения жидкости в связи с выраженным нарушением мочеотделения. Фуросемид при одновременной катетеризации мочевого пузыря вводят только при развитии отека легких.

ВСЭ. В случае вынужденного убоя после лабораторных исследований мясо и субпродукты направляют на изготовление вареных колбас или консервов.

Профилактика. Не выпасать животных в местах, где встречается каркаурт, особенно в период его миграции и спаривания. При массовом размножении каркаурта на пастбище выгоняют отары накормленных овец, которые, проходя по нему, уничтожают (вытаптывают) пауков.

4. Отравление животных токсином Cl.Botulinum- ботулином.

Ботулизм- тяжелейшее заболевание из группы токсикоинфекций. Яд термостоек. Выделено 7 типов токсинов (A,B,C,D,E,F,G). Токсины A,B,E,F вызывают ботулизм у человека, C- у большинства животных, D- у КРС, B- у лошадей.

Причины отравлений. Ботулизм развивается после скармливания овощных кормов, мясокостной и рыбной муки или сырой рыбы, которые находились в анаэробных условиях. У водоплавающей птицы – поедание гнилых растений в мелких водоемах. У плотоядных - после употребления в пищу падали, однако данное заболевание не типично для собак и кошек.

Токсикодинамика. Действует нейропаралитически, куареподобно: преимущественно на синапсы двигательных нервов. Токсин снижает выделение ацетилхолина, путем разрушения (протеолиза) синаптического пузырька. Ацетилхолин как правило в свободном виде разрушается ацетилхолинэстеразой. В ответ на деполяризацию аксона ацетилхолин не выделяется.

Клинические признаки. Первые признаки отравления проявляются через 2-36 часов, а иногда и через несколько суток (до 8 дней). У большинства видов животных прогрессирующая атаксию, угнетение, мидриаз, понос или сильный запор, иногда резкий метеоризм с парезом кишечника, лежачее положение. Температура тела повышена, приступы удушья, цианоз, вначале брадикардия, затем тахикардия, одышка, сердечная деятельность угнетается и смерть наступает от паралича дыхательного центра. У лошадей паралич языка, затруднение глотание корма или жидкости, дрожание мускулатуры, снижение тонуса хвоста, опущение верхнего века.

У крупного рогатого скота атония рубца, гиперсаливация, снижение тонуса жевательных мышц.

Патологоанатомические изменения. Специфических изменений нет.

Диагностика комплексная, часто затруднена. Дифференцируют от отравления аконитами.

Лечение. Промыть желудок 0,1% раствором калия перманганата. Назначить адсорбенты с последующей дачей солевых слабительных. Ввести антиботулиническую сыворотку с предварительной постановкой внутристальной пробы. Вначале вводят 0,1 мл, а если в течение 20 минут нет аллергической реакции вводят внутривенно по 10 тыс.МЕ в несколько приемов. Одновременно вводя анатоксин. Внутривенно вводят кальция хлорид, глюкозу. Применяют изотонические растворы натрия хлорида, глюкозы с добавлением преднизолона или дексаметазона, витамина В1 и фуросемида, полиглюкин и гемодез. При сильных болях - анальгетики и спазмолитики. Используют кофеин-бензоат натрия, кордиамин, сульфокамфокайн, цититон, антимикробные препараты из группы пенициллина.

ВСЭ. В случае вынужденного убоя после лабораторных исследований мясо и субпродукты направляют на изготовление вареных колбас или консервов.

Профилактика. Не допускать поедание животными испорченных кормов.

2.16 Лабораторная работа № 22-23-24 (6 часов).

Тема: Токсикология диоксинов.

2.16.1 Цель работы: освоить методы диагностики токсикозов

2.16.2 Задачи работы: провести исследования

2.16.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

Микрошлизы хроматографические на 10 мкл, ценой деления 0,1 мкл, автоматические дозаторы переменного объема, аппарат для встряхивания проб, микроизмельчитель тканей, гкаф сушильный, пипетки 1-2-1, 2-2-5, цилиндры мерные, стаканы мерные, колбы круглодонные.

2.16.4 Описание (ход) работы:

Образцы рыбы и морепродуктов хранят замороженными при температуре минус 20 °С не более двух месяцев. Для анализа отбирают из каждой партии рыбы не менее трех тушек общей массой 0,5-1,0 кг, при необходимости размораживают образцы при комнатной температуре. Примечание — Если экземпляры рыбы имеют массу свыше 1 кг, допускается использовать для анализа серединную часть тушки от трех экземпляров рыбы общей массой 1 кг. Отделяют голову и внутренности рыбы и гомогенизируют тушку на шнековой мясорубке с диаметром отверстий измельчителя не более 3 мм. Полученный фарш пропускают через мясорубку повторно. Отбирают для анализа образец фарша массой 50 г, остаток замораживают при минус 20°С и хранят в стеклянной таре до завершения анализа. Печень рыбы размораживают, гомогенизируют образец массой не менее 100 г на шнековой мясорубке. Если рыба не разделана, размораживают тушки и извлекают печень не менее чем от трех экземпляров, так чтобы масса образца была не менее 100 г. Неочищенные щупальца кальмара размораживают, отбирают пробу массой 0,5-1 кг, гомогенизируют на шнековой мясорубке с диаметром отверстий измельчителя не более 3 мм. Полученный фарш пропускают через мясорубку повторно. Отбирают для анализа образец фарша массой 50 г, остаток замораживают при минус 20 °С и хранят до завершения анализа. У мелких ракообразных (креветок) отделяют голову и кишечный канал, гомогенизируют не очищенные от панциря тушки так, чтобы масса пробы составляла не меньше 100 г. Пробы рыбьего жира используют без подготовки.

2.17 Лабораторная работа № 25-26-27 (6 часов).

Тема: Полигалогенированные ароматические углеводороды. Полихлорированные бифенилы. Хлорированные бензолы.

2.17.1 Цель работы: освоить методы диагностики токсикозов

2.17.2 Задачи работы: провести исследования

2.17.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

Натрий серноватистокислый, 0,1 н., МРТУ 6-09-1678-64 (фиксанал). Стандартный раствор, содержащий 100 мкг/мл сероводорода, готовят из 0,1 н. раствора тиосульфата натрия путем разбавления 3 мл этого раствора в мерной колбе 0,5-процентным раствором карбоната аммония до объема 100 мл. Готовят перед анализом. Поглотительный раствор готовят из арсенита натрия или мышьяковистого ангидрида. В первом случае растворяют 2 г арсенита натрия в 100 мл 5-процентного раствора карбоната аммония и объем раствора доводят до 1 л водой. Аспирационное устройство. Поглотительные приборы Рихтера

2.17.4 Описание (ход) работы:

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ).

К наиболее активным канцерогенам относят 3, 4 – бенз(а)пирен, который был идентифицирован в 1933 году как канцерогенный компонент сажи и смолы, а также холантрен, перилен и дibenз(а)пирен.

К малотоксичным ПАУ относят антрацен, фенантрен, пирен, флуорантен.

Канцерогенная активность реальных сочетаний полициклических ароматических углеводородов на 70-80% обусловлена бенз(а)пиреном. Поэтому по присутствию бенз(а)пирена в пищевых продуктах и других объектах можно судить об уровне их загрязнения ПАУ и степени онкогенной опасности для человека.

Основными природными источниками ПАУ являются залежи угля, нефти, вулканическая деятельность. Еще больше – за счет техногенных источников. Образуются ПАУ в процессах сгорания нефтепродуктов, угля, дерева, мусора, пищи, табака, причем, чем ниже температура, тем больше образуется ПАУ. Эти вещества также имеются в жареной пище.

В пищевом сырье, полученном из экологически чистых растений, концентрация бенз(а)пирена 0,03-1,0 мкг/кг. Условия термической обработки значительно увеличивают его содержание до 50 мкг/кг и более. Полимерные упаковочные материалы могут играть немаловажную роль в загрязнении пищевых продуктов ПАУ, например, жир молока экстрагирует до 95% бенз(а)пирена из парафино-бумажных пакетов или стаканчиков.

С пищей взрослый человек получает бенз(а)пирена 0,006 мг/год. В интенсивно загрязненных районах эта доза возрастает в 5 и более раз.

ПДК бенз(а)пирена в атмосферном воздухе – 0,1 мкг/100м³, в воде водоемов – 0,005 мг/л, в почве – 0,2 мг/кг.

Бенз(а)пирен обнаружен в хлебе, овощах, фруктах, маргарине, растительных маслах, в обжаренных зернах кофе, копченостях, жареных мясных продуктах.

Структура отдельных представителей полициклических ароматических углеводородов:

Полигалогенированные полициклические углеводороды. Это галогенпроизводные некоторых ароматических углеводородов, например, диоксина, дibenзофурана, бифенила, бензола и др.

Галогенированные токсиканты, содержащие один атом кислорода в молекуле, называют дibenзофуранами, два атома – диоксинами, если вещества не содержит кислорода – это бифенилы (рис. 2.5). Атомы галогенов (хлора или брома) замещают один и более атомов водорода, входящих в структуру бензольных колец.

Вещества могут образовываться при взаимодействии хлора с ароматическими углеводородами в кислородной среде, в частности, при хлорировании питьевой воды.

К другим источникам веществ относятся: термическое разложение различных химических продуктов, сжигание осадков сточных вод и других отходов, металлургическая промышленность, выхлопные газы автомобилей, возгорание электрического оборудования, лесные пожары и производство некоторых видов продукции, например, хлорированные фенолы применяются для сохранения древесины.

Среди этой группы необходимо отдельно рассмотреть диоксины.

Диоксины – не промышленный продукт, его выбрасывают в воздух и в воду химические производства и целлюлознобумажные комбинаты, но главные выбросы дают мусоросжигательные заводы.

Диоксины всегда образуются при высоких температурах в присутствии атомов хлора. Исключение составляет только производство целлюлозы, где диоксины образуются при не очень высоких температурах.

Разнообразие химической структуры диоксинов определяется числом атомов и типом галогена, возможностью изомерии. В настоящее время насчитывается несколько десятков семейств этих ядов, а общее число соединений превышает тысячу. При оценке токсичности 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-пара-диоксина (ТХДД) выявляются значительные межвидовые различия.

ТХДД - самый токсичный представитель группы. Примером неблагоприятного воздействия на экосистемы ТХДД является химическая война во Вьетнаме, где американцы и их союзники применили не менее 100 тыс. тонн гербицидов. При этом в окружающую среду поступило 200-500 кг диоксина (более 109 смертельных доз для приматов). ТХДД представляет собой кристаллическое вещество. Хорошо растворяется в липидах и органических растворителях, особенно в хлорбензоле. В воде не растворим. Практически не летуч. Вещество отличается необычайной стойкостью, накапливается в объектах внешней среды, организмах животных, передается по пищевым цепям. Во внешней среде ТХДД абсорбируются на органических, пылевых и аэрозольных частицах, разносятся воздушными потоками, поступают в водные экосистемы. В донных отложениях стоячих водоемов яд может сохраняться десятки лет. В почве возможна медленная микробная деградация диоксинов. Период полуыведения из почвы определяется конкретными климато-географическими условиями и характером почвы. В Российской Федерации установлен единый регламент на содержание полихлорированных дibenzo-пара-диоксинов и дibenзофуранов в почве - 0,133 пг/г.(10–12 грамма) Ежесуточное предельно допустимое поступление диоксина в организм человека в разных странах определено по-разному: от 1 до 200 пг/кг массы.

Токсикокинетика. Диоксины, поступившие в организм с зараженной пищей или ингаляционно, подвергаются медленной биотрансформации. Значительная часть токсикантов накапливается в жировой ткани. Период полуыведения ТХДД у представителей разных видов не одинаков. Он составляет: у мышей, хомяков (в днях) - 15; крыс - 30; морских свинок - 30-94; обезьян - 455; у человека - 2120 (5-7 лет).

Токсикодинамика. Для токсического процесса характерен продолжительный скрытый период. После введения яда в летальных дозах грызунам гибель развивается спустя 3 и более недель. У крупных животных этот период еще более продолжителен. Течение даже острого поражения крайне вялое и растягивается на месяцы.

У разных биологических видов выявляются особенности проявления токсического процесса вследствие пораженности диоксином. У человека и приматов внешне это выражается в потере веса, отеках, внутренне может наблюдаться поражении печени, атрофия тимуса. Характерно эмбриотоксическое, тератогенное, канцерогенное действие.

У людей, подвергшихся воздействию диоксинов, искажены иммунные, компенсаторные механизмы организма, биохимические характеристики, проявляются неадекватные реакции организма, например, на лекарственные препараты. Установлено, что даже при отсутствии диоксинов в крови «диоксиновый фактор» продолжает действовать. По данным 1995 г. диоксиновое отравление вызывают более 19 болезней.

Диоксины поражают в первую очередь женщин и детей.

Журналистское прозвище диоксинов – химический СПИД.

Полихлорированные бифенилы (ПХБ)

ПХБ это класс синтетических хлорсодержащих полициклических соединений, используемых в качестве инсектицидов. В США для этой цели они производились с 1929 по 1977 год. Кроме того, ПХБ широко использовались при производстве электрооборудования, в частности, трансформаторов и усилителей (охлаждающие жидкости), а также в качестве

наполнителей при производстве красителей и пестицидов, смазочных материалов для турбин, гидравлических систем, текстиля, бумаги, флуоресцентных ламп, телевизионных приемников.

Такое широкое использование ПХБ было обусловлено их высокой термостойкостью, химической стабильностью, диэлектрическими свойствами. В 1979 году производство веществ в США было запрещено.

Токсикокинетика. В организм млекопитающих и человека ПХБ могут проникать через кожу, легкие и желудочно-кишечный тракт. На производстве основной способ поступления веществ - через кожные покровы, в то время как в повседневной жизни большее количество веществ поступает в организм с загрязненной пищей. Попав в кровь, вещества быстро накапливаются в печени и мышцах, откуда затем, перераспределяются в жировую ткань. ПХБ метаболизирует в основном в печени с образованием гидроксилированных фенольных соединений, возможно дегалогенирование соединений. Основные пути выведения: с желчью в содержимое кишечника и через почки с мочой. В зависимости от строения изомеров период полуыведения ПХБ из организма человека колеблется от 6 -7 до 33 - 34 месяцев.

Токсикодинамика. Наибольшую опасность представляют подострые и хронические воздействия ПХБ, которые приводят к падению веса, выпадению волос, отекам, инволюции тимуса и лимфоидной ткани, угнетению костного мозга, нарушению репродуктивных функций и т.д. Изменения иммунного статуса не однозначны: отмечается как иммуносупрессивное, так и активирующее действие ПХБ.

Хлорированные бензолы (ХБ) - это группа химических соединений, используемых в качестве органических растворителей, пестицидов, фунгицидов, компонентов химического синтеза. Они представляют собой молекулу бензола, в которой атомы водорода замещены 1 - 6 атомами хлора.

Как правило, воздействию веществами люди подвергаются в производственных условиях, однако в последнее время достаточно высокое количество веществ стали обнаруживать в окружающей среде: воздухе, почве, продовольствии, воде. Чем выше степень хлорирования молекулы, тем ниже растворимость в воде, летучесть веществ.

Токсикокинетика. Хлорированные бензолы - липофильные вещества и потому способны к биоаккумуляции в тканях животных и человека. В опытах на животных показано, что вещества, попавшие в организм метаболизируют в печени до хлорированных фенолов. Часть ксенобиотика, подвергается дегалогенированию. Метаболизм веществ в организме человека практически не изучен. У лиц, подвергшихся воздействию ХБ, метаболиты определялись в крови, жировой ткани, моче, выдыхаемом воздухе. Скорость элиминации низка. Полагают, что ХБ могут депонироваться в тканях человека на период до 15 лет.

При производстве ПХБ в промышленных масштабах в 30-х гг. XX в. у рабочих отмечались отдельные случаи профессиональных заболеваний, основными проявлениями которых были угревидные высыпания на коже. Летом 1968 г. в Японии была зарегистрирована значительная группа больных, которые употребляли в пищу рисовое масло. Это масло было загрязнено ПХБ, попавшими в него из теплообменника в процессе рафинирования. Поражение, носившее характер эпидемической вспышки, получило название болезни Юшо. Первыми признаками отравления были отек век, повышенная секреция мейбалиевых желез, пигментация слизистых оболочек и ногтей. Дальнейшими характерными симптомами для болезни Юшо можно назвать гипертрофию кожных фолликулов, гиперкератоз и др. Как правило, кожные поражения осложнялись присоединившейся стафилококковой инфекцией. В последующие годы появились сообщения о том, что часть детей, употреблявших загрязненное масло, отставали в росте от сверстников (это оказались исключительно мальчики).

Поверхностно-активные вещества (ПАУ)

В последние годы общемировое производство ПАВ сильно возросло и составляет, по оценкам специалистов, около десятка миллионов тонн в год.

Области применения:

Моющие средства.

Косметика.

Текстильная промышленность.
 Кожевенная промышленность.
 Лакокрасочная промышленность.
 Бумажная промышленность.
 Металлургия.
 Защита растений.
 Пищевая промышленность.
 Нефтедобыча.
 Строительство.
 Медицина

Будучи амфи菲尔ными соединениями, ПАУ хорошо растворимы в воде и, следовательно, могут эффективно переноситься с водными массами на большие расстояния. Большинство ПАВ обладают чрезвычайно широким диапазоном отрицательного влияния как на организм человека и водные экосистемы, так и на качество вод. Прежде всего они придают воде стойкие специфические запахи и привкусы, а некоторые из них могут стабилизировать неприятные запахи, обусловленные другими соединениями. Так, содержание в воде ПАВ в количестве 0,4-3,0 мг/дм³ придаёт ей горький привкус, а 0,2 -2,0 мг/дм³ - мыльно керосиновый запах.

ПАВ делятся на те, которые быстро разрушаются в окружающей среде и те, которые не разрушаются и могут накапливаться в организмах в недопустимых концентрациях. Один из основных негативных эффектов ПАВ в окружающей среде — понижение поверхностного натяжения. Например, в океане изменение поверхностного натяжения приводит к снижению показателя удерживания CO₂ и кислорода в массе воды. Только немногие ПАВ считаются безопасными (алкилполиглюкозиды), так как продуктами их деградации являются углеводы. Однако при адсорбировании ПАВ на поверхности частичек земли/песка степень их деградации снижаются многократно. Так как почти все ПАВ, используемых в промышленности и домашнем хозяйстве, имеют положительную адсорбцию на частичках земли, песка, глины, при нормальных условиях они могут высвобождать (десорбировать) ионы тяжёлых металлов, удерживаемые этими частичками, и тем самым повышать риск попадания данных веществ в организм человека.

Экотоксикологическая опасность этих веществ связана с модифицирующим воздействием на биологические мембранны, в первую очередь на их транспортно-барьерные свойства; при высоких концентрациях ПАВ наблюдаются более сильные эффекты - разрушение мембранны.