

М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама, М.И. Рецкий, С.В. Серeda, С.В. Шабунин

ВЕТЕРИНАРНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ ЭКОЛОГИИ

МОСКВА 2005

Аргунов Муаед Нурдинович, 1951 г.р., доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий отделом токсикологии и экологии Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии, профессор кафедры фармакологии, токсикологии и паразитологии Воронежского ГАУ им К.Д. Глинки. Автор более 150 научных работ, трех монографий и 8 патентов на изобретение. Подготовил 19 докторов и кандидатов наук по специальности ветеринарная фармакология с токсикологией.

Бузлама Виталий Соломонович, 1940 г.р., доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом фармакологии Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии. Им опубликовано более 250 научных статей, имеет 12 патентов на изобретение. Под его руководством защищены 27 кандидатских и докторских диссертаций.

Рецкий Михаил Исаакович, 1947 г.р., доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом клинической биохимии Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии, профессор кафедры физиологии человека и животных Воронежского государственного университета. Им подготовлено 14 кандидатов и 1 доктор наук, имеет более 150 научных работ.

Серeda Сергей Владимирович, 1954 г.р., кандидат ветеринарных наук, заслуженный ветеринарный врач РФ, президент ассоциации практикующих ветеринарных врачей РФ, директор ветеринарной клиники «Центр». Автор более 60 научных работ, изобретений и патентов.

Шабунин Сергей Викторович, 1960 г.р., доктор ветеринарных наук, профессор, директор Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии. Автор более 120 печатных работ, изобретений и патентов. Под его руководством защищены 6 кандидатских и докторских диссертаций.

Учебники и учебные пособия для студентов
высших учебных заведений

М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама, М.И. Рецкий, С.В. Серeda, С.В. Шабунин

ВЕТЕРИНАРНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ ЭКОЛОГИИ

Под редакцией доктора ветеринарных наук,
профессора М.Н. Аргунова

Рекомендовано министерством сельского хозяйства Российской Федерации в
качестве учебника для студентов высших учебных заведений по специаль-
ности 310800 «Ветеринария»

Москва 2005

УДК 619:615.9 (075.8)

ББК 48 73

Ж 87

Редактор:

Рецензенты: профессор кафедры фармакологии, токсикологии, физиологии Белгородской государственной сельскохозяйственной академии, заслуженный деятель науки РФ, почетный работник высшего образования, доктор биологических наук, профессор *Г.И. Горшков*; заведующий кафедры экспериментальной и клинической фармакологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор *В.А. Николаевский*

М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама, М.И. Рецкий, С.В. Серeda, С.В. Шабунин

Ж 87 Ветеринарная токсикология с основами экологии / Под ред. М.Н. Аргунова, М.: Колос с 2005-415 с (18) л, ил: (учебники и учебные пособия для студентов высших учебных заведений).

ISBN 5-9532-0016-1

В учебнике представлены материалы по общей и частной ветеринарной экотоксикологии, включающие последние достижения науки о источниках загрязнения экосистемы села и их влияние на продуктивное здоровье животных, способах ветеринарной защиты и ведения животноводства в зонах загрязнения.

Приведены многолетние результаты исследований ученых и практиков по сочетанному влиянию различных токсикантов на организм животных и стойким органическим загрязнителям (СОЗ).

Отдельный раздел посвящен токсико-экологической оценке новых лекарственных средств, кормовых добавок, предназначенных для ветеринарии.

Представлены современные химико-токсикологические методы исследования и максимально допустимые уровни (МДУ) различных токсикантов и МДУ лекарственных средств в объектах животноводства.

Предназначен для студентов вузов по специальности «Ветеринария» практических ветеринарных врачей, научных сотрудников НИУ профильных специальностей.

УДК 619.615.9 (075.8)

ISBN 5-9532-0016-1

ББК 48 73

Издательство «Колос», 2005

Коллектив авторов, 2005

Оглавление

Раздел I. Общая часть. (М.Н. Аргунов).....	10
1.1 Введение.....	10
1.2 Предмет, основная цель и задачи ветеринарной токсикологии с основами экологии.	11
1.3 Основные этапы развития и современные школы ветеринарной экотоксикологии...	12
Раздел II. Основы ветеринарной экологии.	15
Глава 2. Экосистема села.....	15
2.1 Анализ среды обитания животных. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	17
2.2 Аномалии экосистемы. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	18
2.2.1 Природные аномалии. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	21
2.2.2 Антропогенные аномалии. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	23
2.2.2.1 Биогенные. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	23
2.2.2.2 Информационные. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	24
2.2.2.3 Техногенные аномалии. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	25
2.2.2.3.1 Физические. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	25
2.2.2.3.2 Химические. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама, М.И. Рецкий).....	25
2.3 Токсико-экологическое аудирование объектов животноводства. (М.Н. Аргунов).....	35
2.4 Классификация объектов животноводства по степени опасности.(М.Н. Аргунов)...	45
2.5 Способы ведения животноводства и принципы ветеринарной защиты животных в зонах загрязнения. (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама).....	50
Раздел III. Ветеринарная токсикология. (М.Н. Аргунов, М.И. Рецкий).....	52
Глава 3. Общая токсикология.....	52
3.1 Понятие о токсинах и интоксикации. (М.Н. Аргунов, М.И. Рецкий).....	52
3.2 Классификация токсинов. (М.Н. Аргунов, М.И. Рецкий).....	53
3.3 Токсический процесс. (М.И. Рецкий).....	57
3.3.1 Формы проявления токсического процесса на разных уровнях организации жизни (М.И. Рецкий).....	58
3.3.2 Интоксикация (отравление). (М.И. Рецкий).....	62
3.3.3 Другие формы токсического процесса. (М.И. Рецкий).....	64
3.4 Современное представление о токсикодинамике и токсикокинетике. (М.Н. Аргунов, М.И. Рецкий).....	65
3.5 Общие механизмы токсического действия. (М.И. Рецкий).....	66

3.6 Общие закономерности поступления, распределения, биотрансформации и выделения токсикантов. (М.И. Рецкий).....	84
3.6.1 Основные механизмы резорбции веществ. (М.И. Рецкий).....	85
3.6.2 Резорбция (всасывание) токсикантов. (М.И. Рецкий).....	94
3.6.2.1 Резорбция через легкие. (М.И. Рецкий).....	96
3.6.2.2 Резорбция через желудочно-кишечный тракт. (М.И. Рецкий).....	104
3.6.2.3 Резорбция через кожу. (М.И. Рецкий).....	112
3.6.2.4 Резорбция через слизистую глаз. (М.И. Рецкий).....	116
3.6.2.5 Резорбция из тканей. (М.И. Рецкий).....	117
3.6.3 Распределение и депонирование токсикантов в организме. (М.И. Рецкий).....	119
3.6.4 Метаболизм (биотрансформация) токсикантов. (М.И. Рецкий).....	139
3.6.5 Общие закономерности выделения (экскреции) токсикантов из организма. (М.И. Рецкий).....	168
3.7 Основные признаки нарушения деятельности систем и органов при интоксикации животных. (М.Н. Аргунов, М.И. Рецкий).....	183
3.8 Диагностика и ветеринарная помощь при интоксикации животных. (М.Н. Аргунов).....	184
3.9 Токсикологические термины и их характеристика. (М.Н. Аргунов).....	191
3.10 Токсикологическая оценка лекарственных средств, кормодобавок, пестицидов и др., применяемых в ветеринарии. (М.Н. Аргунов).....	191
Раздел IV. Частная токсикология.....	215
Глава 4. Токсины химической природы. (М.Н. Аргунов).....	215
4.1 Токсикология пестицидов.....	215
4.1.1 Фосforoорганические соединения (ФОС).....	220
4.1.1.1 Общие сведения.....	220
4.1.1.2 Токсикодинамика ФОС.....	223
4.1.1.3 Токсикокинетика ФОС.....	230
4.1.1.4 Метаболизм ФОС.....	233
4.1.1.5 Клиника и патологоанатомические изменения при интоксикации ФОС.....	236
4.1.1.6 Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза.....	239
4.1.2 Хлорогенические соединения (ХОС).....	241
4.1.2.1 Общие сведения.....	241
4.1.2.2 Токсикодинамика и токсикокинетика ХОС.....	242
4.1.2.3 Клиника и патологоанатомические изменения.....	244
4.1.2.4 Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза.....	245

4.1.3 Производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовой кислот.....	246
4.1.3.1 Общие сведения.....	246
4.1.3.2 Токсикодинамика и токсикокинетика.....	247
4.1.3.3 Клиника и патологоанатомические изменения.....	249
4.1.3.4 Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза.....	250
4.1.4 Синтетические пиретроиды.....	252
4.1.4.1 Общие сведения.....	252
4.1.4.2 Токсикодинамика и токсикокинетика.....	253
4.1.4.3 Клиника и патологоанатомические изменения.....	253
4.1.4.4 Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза.....	253
4.1.5 Производные хлорфеноксисукусной и хлорфеноксипропионовой кислот.....	254
4.1.5.1 Общие сведения.....	254
4.1.5.2 Токсикодинамика и токсикокинетика.....	254
4.1.5.3 Клиника и патологоанатомические изменения, лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза.....	255
4.1.6 Гетероциклические соединения.....	255
4.1.6.1 Производные симм-триазинов.....	255
4.1.6.2 Производные дипиридилия.....	256
4.1.7 Токсикология медьсодержащих соединений.....	258
4.1.8 Производные других химических соединений.....	260
4.1.8.1 Неорганические металлсодержащие соединения.....	260
4.1.8.2 Авермектины и ивермектины.....	261
4.2 Токсикология тяжелых металлов.....	262
4.2.1 Общие сведения.....	262
4.2.2 Токсикодинамика и токсикокинетика.....	263
4.2.3 Клиника и патологоанатомические изменения.....	274
4.2.4 Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза.....	279
4.2.5 Препараты мышьяка.....	283
4.2.6 Фторсодержащие соединения.....	284
4.2.7 Соединения меди.....	287
4.2.8 Селенсодержащие соединения.....	289
Глава 5. Кормовые токсикозы.....	291
5.1 Интоксикация животных кормовыми добавками.....	291
5.1.1 Небелковые азотистые добавки.....	291
5.1.2 Минеральные добавки.....	293

5.1.3 Кормовые добавки микробного синтеза.....	296
5.1.4 Премиксы.....	296
5.2 Фитотоксины.....	297
5.2.1 Общие сведения и классификация токсинов растительного происхождения.....	297
5.2.2 Растительные нейротоксины.....	308
5.2.2.1 Растительные токсины, возбуждающие центральную нервную систему.....	308
5.2.2.2 Растительные токсины, угнетающие центральную нервную систему.....	315
5.2.3 Токсины растений, действующие на центральную нервную и другие системы....	319
5.2.4 Гепатотропные растительные токсины.....	322
5.2.5. Растительные токсины, действующие на органы дыхания и пищеварения.....	324
5.2.6 Кардиотропные растительные токсины.....	328
5.2.7 Растения, образующие цианиды.....	330
5.2.8 Растения, содержащие фотосенсибилизаторы.....	333
5.2.9 Растительные токсины, вызывающие нарушения солевого обмена.....	337
5.2.10 Растительные токсины, вызывающие геморрагический диатез.....	338
5.2.11 Токсические растения, содержащие эфирные масла.....	340
5.2.12 Растительные токсины смешанного действия (содержащие сапонин-гликозиды).....	341
5.2.13 Растительные токсины, влияющие на технологические свойства и биологическую ценность животноводческой продукции.....	343
Глава 6. Токсины биологического происхождения.....	346
6.1 Микотоксины.....	346
6.1.1 Общая характеристика и классификация грибов-продуцентов микотоксинов.....	346
6.1.2 Афлотоксины.....	347
6.1.3 Дезоксиниваленол.....	349
6.1.4 Зеараленан.....	350
6.1.5 Охратоксины.....	352
6.1.6 Т-2 токсин.....	353
6.1.7 Стахиботриотоксины.....	355
6.2 Токсины животного происхождения.....	356
6.2.1 Токсины змей.....	356
6.2.2 Токсины пауков.....	361
6.2.3 Токсины насекомых. (пчел и ос).....	363
Глава 7. Боевые токсические вещества (БТВ).(С.В. Шабунин).....	365
7.1 Общая характеристика и классификация боевых токсических веществ (БТВ).....	365

7.2 БТВ общего действия.....	365
7.3 Нервно-паралитические БТВ.....	368
7.4 БТВ кожно-нарывного действия.....	373
7.5 Удушающие и слезоточивые БТВ.....	381
7.6 Психолитические и раздражающие БТВ.....	385
Глава 8. Диоксины (полихлордифенилы, ПХДД). (В.С. Бузлама).....	387
Глава 9. Интоксикация животных лекарственными средствами. (С.В. Шабунин, С.В. Се- реда).....	395
9.1 Интоксикация наркотическими средствами.....	395
9.2 Интоксикация препаратами, возбуждающими центральную нервную систему.....	400
9.3 Интоксикация жаропонижающими, болеутоляющими и противовоспалительными нестероидными средствами.....	403
9.4 Интоксикация сердечными гликозидами.....	407
9.5 Интоксикация антибиотиками.....	408
9.6 Интоксикация сульфониламидами.....	409
9.7 Интоксикация нитрофуранами.....	411
9.8 Интоксикация препаратами, действующими на периферическую нервную систе- му.....	412
9.9 Интоксикация антикоагулянтами.....	419
9.10 Интоксикация витаминными препаратами.....	420
9.11 Интоксикация гормональными препаратами.....	422
Глава 10. Основные antidotes и лекарственные средства симптоматической терапии при интоксикациях. (С.В. Шабунин).....	422
Глава 11. Экспресс-методы химико-токсикологического исследования. (С.В. Се- реда).....	434
Приложения.....	452
Предметный указатель.....	479
Использованная литература.....	484

РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

1.1. Введение

Взяться за написание настоящего учебника побудило три обстоятельства, которые на наш взгляд на сегодня имеют чрезвычайное значение при подготовке ветеринарного врача:

- все большее глобальное ухудшение состояние окружающей среды и в том числе экосистемы села;
- снижение случаев острой интоксикации, резкое увеличение подострой и особенно хронической интоксикации животных;
- не совсем правильный подход при оценке роли и значения ветеринарной токсикологии в процессе подготовки и практической деятельности врача, где ничтожно мало отводилось часов в учебном плане, не учитывалась контаминация экосистемы села различными токсинами, безопасность и безвредность среды обитания

Около 30 лет занимаясь вопросами токсикологии и экологии стало очевидно, что в большинстве случаев причиной снижения продуктивного здоровья и падежа животных являются аномальные содержания в объектах животноводства токсических веществ.

К великому сожалению в учебниках ветеринарной токсикологии эти вопросы мало или вообще не представлены.

В учебнике представлены новые разделы по экотоксикологии, значительно расширены материалы по токсикокинетике, токсикодинамике, сочетанному, комбинированному действию различных токсикантов на организм животных, токсикологической оценке новых лекарственных средств, кормовых добавок.

Авторы далеки от мысли, что данный труд является совершенным и не отвергают ранее изданные учебники. Мы будем благодарны за замечания, предложения по улучшению содержания и формы учебника.

1.2. Предмет, основные цели и задачи ветеринарной токсикологии с основами экологии

Очень важным моментом на наш взгляд является правильное определение с самого начала предмета, основной цели и задачи ветеринарной токсикологии.

Существуют разные определения как в медицине, так и ветеринарии что такое токсикология – наука о ядах или изучающая действие ядовитых веществ на организм и др. Нужно отметить, что понятие яды, ядовитые вещества на сегодня уже не соответствуют достижениям современной науки и требованиям практики, снижают смысл ветеринарной экотоксикологии при отсутствии комплексного подхода к изучению данной проблемы.

Наиболее приемлемым определением является ветеринарная токсикология с основами экологии – наука о токсинах, токсических веществах, интоксикациях.

Основной целью ветеринарной токсикологии с основами экологии является обеспечение безвредного, безопасного производства животноводческой продукции и функционирования экосистемы села. Основная цель достигается решением следующих задач:

- определение источников контаминации токсинами объектов животноводства;
- установление приоритетных загрязнителей;
- изучение токсикокинетики и токсикодинамики токсинов;
- разработка методов индикации;
- разработка способов и методов детоксикации, антидотов;
- токсикологическая оценка новых лекарственных средств, кормовых добавок.

Ветеринарная токсикология в решении своих задач опирается на смежные научные дисциплины: фармакологию, биохимию, неорганическую, органическую, аналитическую химию, ботанику, зоологию, зоогигиену, паразитологию, кормопроизводство, физиологию, клиническую диагностику,

ветеринарно-санитарную экспертизу, поскольку все эти науки используют целый ряд общих методов и принципов для согласованного заключения о безопасности и безвредности воды, почвы, кормов и других объектов животноводства.

Государственный ветеринарно-токсикологический контроль в стране по предотвращению загрязнения кормов, сырых животных продуктов и других объектов ветеринарного надзора осуществляется через систему ветеринарных производственных лабораторий, включающую Центральную ветеринарную лабораторию (Москва).

1.3. Основные этапы развития и современные школы ветеринарной токсикологии с основами экологии

Ветеринарная токсикология с основами экологии, наверное, является одной из первых наук, освоенной человеком. В древние времена первобытные люди догадались использовать различные токсины как оружие для умерщвления сперва животных, а затем и людей. Позже, токсикология как наука об интоксикациях человека и животных появляется в трудах древней медицины Абу-Али-ибн-Сина (Авиценна, 980–1037), Парацельса (1493–1541) и долгое время не разделялось на ветеринарную и медицинскую. Ветеринарная дисциплина приобрела самостоятельность с появлением трудов французского ученого Ш. Корневена (1846–1897). В России пионером в преподавании ветеринарной токсикологии был профессор Ф.Т. Попов (1857–1921). Он создал первую кафедру ветеринарной токсикологии и токсикологический музей в Харьковском ветеринарном институте, издал книгу «Краткий курс судебной ветеринарии» (1907) и монографию «Методы экспертизы сена» (1914), провел исследования токсичности ядовитых растений и создал уникальный для того времени Музей ветеринарной токсикологии и судебной ветеринарии.

В Казани в течение ряда лет самостоятельный курс ветеринарной токсикологии читал профессор Ф.В. Караулов, а затем профессор Н.А. Сошественский (1876–1941). На базе этого курса в некоторых институтах

были созданы курсы ветеринарной токсикологии, изучавшее и кормовые интоксикации.

В течение двух десятилетий студенты и ветеринарные специалисты пользовались 4 изданиями «Ветеринарной токсикологии» (1951–1970), написанной профессором С.В. Баженовым.

Исследованиями растительных токсикозов во Всесоюзном институте экспериментальной ветеринарии занимался профессор И.А. Гусынин (1899–1971), описавший в фундаментальной монографии «Токсикология ядовитых растений» свыше 800 видов. Изучение пестицидов там же проводили профессора И.Н. Гладенко, Д.Д. Полоз, Н.И. Жаворонков. В этом направлении исследования проводили М. Климмер, Л.М. Кречетович, А.К. Голосницкий. Существенный вклад в изучение ветеринарной токсикологии кормовых отравлений внес профессор А.М. Вильнер, издавший монографию «Кормовые отравления сельскохозяйственных животных» (1948).

Интенсивному развитию исследований фосфорорганических соединений послужили работы Михаэлиса и А.Е.Арбузова, в 1906 году А. Е.Арбузов открыл новый способ получения ФОС.

Приоритет в изучении микотоксикозов принадлежит отечественным ученым (П.Д. Ягель, В.И. Билай, А.Х. Саркисов, Н.А. Спесивцев), которые впервые выяснили причину таких заболеваний как стахиботриотоксикоз, фузариотоксикоз, дендродохиотоксикоз и другие. В плане разработки методов определения токсичности кормов и патогенеза микотоксикозов большой вклад внесли ученые И.А. Курманов, Х.А. Джалавян, В.В. Рухляда, В.В. Костин и другие.

Изучению токсикологии тяжелых металлов посвятили свои работы Х. Зигель, А. Альберт, А.А. Покровский, Л.А. Тиунов, Е.А. Лужников, И.М. Трахтенберг.

Что касается ветеринарной экотоксикологии, то до сегодняшнего дня она не приобрела свою самостоятельность как в учебном процессе при подготовке ветеринарных специалистов, так и в науке и практике.

Серьезные исследования проводятся во Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте (г. Казань); Всероссийском научно-исследовательском институте ветеринарной вирусологии и микробиологии (г. Покров) исследования по изучению влияния диоксинов на продуктивное здоровье животных и методах диагностики, лечения и профилактики; Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте патологии, фармакологии и терапии (г. Воронеж) по токсико-экологическому аудированию объектов животноводства и изучению сочетанного действия на организм различных токсикантов; по пестицидам и тяжелым металлам во Всероссийском научно-исследовательском институте ветеринарной санитарии, гигиены и экологии (г. Москва), Уральском институте ветеринарной медицины (г. Троицк).

До настоящего времени к сожалению в системе образования нет отдельных самостоятельных кафедр по ветеринарной экотоксикологии, в лучшем случае существуют кафедры агроэкологии, что в значительной степени снижает значимость и эффективность подготовки ветеринарных врачей по данной специальности. Нужно отметить, что одной из первых кафедра экологии была создана в Ставропольской ГСХА (профессор Н.А. Уразаев.). В России такое начинание не приобрело динамизма и развитие и этот процесс приостановлен.

С учетом того, что основу научной школы составляют не только направление и значимость исследований, но и наличие и рост кадров докторов науки, профессоров в том или ином регионе, имеющие специальность 16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

В настоящее время по этим признакам можно выделить следующие школы; Белгородская (Г.И. Горшков, Е.Г. Яковлева), Воронежская (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама, И.В. Жуков, Н.П. Мещеряков, С.В. Шабунин), Казанская (М.Я. Трemasов, А.Ф. Исмаилова, К.Х. Попуниди), Краснодарская (В.А. Антипов, А.Н. Турченко, А.Г. Щипицын), Санкт-Петербургская (Н.Л. Андреева, В.Д. Соколов), Московская (В.И. Дорожкин, В.Н. Жуленко, О.В.

Мерзленко, Г.А. Таланов, С.Н. Преображенский, Д.Н. Уразаев), Уральская (Л.К. Герунова, М.И. Рабинович). Допускаем, что представлены не все фамилии ученых, которые вполне достойны, причина тому только отсутствие о них информации.

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что токсикология является экстремальной наукой, дисциплиной, где требуется от врача-токсиколога точного и быстрого принятия решений по диагностике, лечению и профилактике токсикозов.

РАЗДЕЛ II. ОСНОВЫ ВЕТЕРИНАРНОЙ ЭКОЛОГИИ

ГЛАВА 2. Экосистема села

Ветеринарная экология является частью экосистемы села, города и планеты, подчиняется тем же законам природы и требует понимания и бережного отношения к себе.

Всеобщее беспокойство о кризисном состоянии природы звучит на различных международных форумах, на которых развивается позиция «мыслить глобально», воплощается в конкретных делах в области экологического образования – реализуется идея «действовать локально». Правительственными структурами, творческими коллективами и отдельными энтузиастами создаются программы экологического образования и воспитания детей, учащихся, студентов и взрослых, повышающих свою профессиональную квалификацию. Реализация программ на практике меняет мышление людей, их взгляд на природу, на взаимодействие каждого и всего общества с ней, ведет к пониманию идеи устойчивого развития на планете.

О теоретических подходах к экологическому образованию, которые реализуются в конкретных программах экологов США, можно судить по материалам статьи П. Блейз Коркорана и Э. Сиверза, преподавателей Суортморского колледжа с экологическим направлением (штат Пенсильвания, США). В ней представлена методологическая значимость пяти направлений образования людей в области окружающей среды.

Первое направление – глубинная экология. Она помогает людям обрести биоцентрический взгляд на жизнь, понимание ее ценности независимо от ее формы. Глубинная экология утверждает: человек – это неотъемлемая часть всего живого, и поэтому он не более ценен, чем все другие виды жизни. Выживаемость, а не размер мозга или сознание, является единственным критерием в эволюционном процессе – достойны жизни и ее сохранения все, кто сумел выжить на Земле. Глубинная экология противостоит традиционной западной идее о привилегированности человека.

Второе направление – биология сохранения, возникшая в среде биологов, уже в 1970-е годы наблюдавших быстрое вымирание видов в результате интенсивной антропогенной деятельности. Биология сохранения в 1990-е годы превратилась во влиятельную научную дисциплину, которая исповедует следующее: биологическое разнообразие – важнейшая ценность на планете. На практике это направление воплощается в различные мероприятия, которые сочетают в себе теорию биоразнообразия и практические действия.

Третье направление – биорегионализм – концентрируется в непосредственном природном и культурном окружении, на богатстве и ограниченности каждого конкретного места. Такой подход учит понимать возможности природных систем, частью которых являются люди; сближению человека с природой, в которой проживает, почтительному отношению к ней, учету ее возможностей. Биорегиональное направление призывает людей вникнуть во взгляды аборигенов на природу, их гармоничное взаимоотношение с ней в прошлом. Практическое воплощение учебного плана позволяет учащимся увидеть связи в природе, связь деятельности человека с природными циклами, что заставляет переосмыслить свое место в существующей реальности.

Экофеминизм – четвертое направление образования в области окружающей среды – соотносит жизненные проявления Земли с организмом женщины. Земля, так же как и женщина, является продолжательницей рода, естественные ритмы женского организма синхронны ритмам Земли. Экофеминизм прославляет роль матери, восхищается интуитивными способностями

ми женщины, помогает освободиться от мужского доминирования в экологическом образовании, помогает обрести ответственность за здоровье природы.

Последнее направление – социально-критический анализ – вскрывает важный, объективно существующий пробел в мировоззрении людей, большинство из которых (и даже экологов) принимают существующий социально-экономический строй как данность, не видит в нем причину, которая порождает экологические проблемы. Обозначенное направление экологического образования выдвигает необходимость критики социальной системы развитого капитализма, идеологии расточительной экономики и расточительного бытия.

2.1. Анализ среды обитания животных

Для анализа среды обитания животных предлагается модель, как формализованное описание процесса на основе объективных и субъективных данных, которая позволяет сконцентрировать внимание на главных элементах внешней среды, их взаимосвязи и выявить влияние на здоровье и продуктивность животных.

Модель условно можно разделить на следующие составные: историко-географические, производственно-экономические, социально-экологические (рис.1).



Рис.1. Модель анализа среды обитания животных (по М.Н. Аргунову)

Историко-географические аспекты среды обитания животных берут свое начало с 16 века, когда создавались города-крепости, остроги на месте вырубленных лесов. До настоящего времени сохранилось бессистемное размещение сельскохозяйственных объектов в пределах городской черты, особенно малых, чередование производственных и жилых территорий, которые пронизаны автомобильными и железнодорожными магистралями. В силу этого нет четкого функционального зонирования территории. Стоит учитывать исторически сложившиеся способы ведения животноводства, районирование отдельных видов и пород животных.

Производственно-экономические аспекты являются определяющими, ибо основными источниками антропогенного загрязнения являются промышленно развитые регионы и если они экономически слабо развиты, то природно-охранные мероприятия не проводятся или проводятся в недостаточной степени.

Социально-экологические аспекты включают вопросы воспитания отношения государственных структур и населения зоны в целом к экологии.

К факторам, ухудшающим здоровье животных относятся все, что связано с деятельностью человека, усугубляющие кризис экосистемы села.

Факторы, улучшающие здоровье животных носят больше профилактический характер и направлены на уменьшение прессинга экосистемы села.

Факторы оздоровления направлены на снижение отрицательных последствий негативного влияния на организм животных.

2.2. Аномалии экосистемы села

Экос - от греческого – дом. Экология – наука о доме, в котором мы живем вместе с нашими продуктивными животными. Экологическая система – это то же дом: маленький (ферма, село, район); средний (область, регион); большой (государство, континент); и, наконец, самый большой (весь земной шар). В этом доме много живых и неживых, постоянно взаимодействующих друг с другом составляющих, которые в своем динамическом единении под-

держивают надежное существование всего дома не только в нормальных условиях, но и при неблагоприятных воздействиях на него извне.

Экологическая система села как и любая другая, включает три основные составляющие: биотоп, биоценоз и человека.

К биотопу относят неживые элементы среды обитания животного сообщества – биоценоза. Основными элементами биотопа сельской экологической системы являются земля, вода, воздух, физические, климатогеографические факторы, возведенные человеком объекты, здания, сооружения, дороги, трубопроводы, линии электропередачи и др.

В каждой экологической системе есть главные элементы биотопа, без которых она не может существовать: земля, вода, воздух, свет, здания, сооружения для получения, выращивания и использования продуктивных животных. Есть и второстепенные, специфические, без которых экосистема нормально функционирует, например, различные строения и сооружения, вынужденно вписанные человеком в сельскую экосистему.

Биоценоз сельской экологической системы очень сложен и многообразен. Он представлен большим разнообразием сообществ живых организмов. Одни из них – сельскохозяйственные животные и растения – характеризуют сельскую экосистему как искусственную, сформированную человеком. Другие – дикие животные, растения, насекомые, микроорганизмы – являются трансформировавшимися, приспособившимися представителями природных экологических систем.

С позиции эколого-адаптационной стратегии защиты здоровья и продуктивности сельскохозяйственных животных очень важно подчеркнуть, что в сформированном биоценозе стабильно функционирующей, надежной сельской экологической системы каждое сообщество занимает и активно удерживает свою нишу. Свободных ниш не бывает. Их появление знаменует нарушение экосистемы, сопровождающееся неблагоприятными последствиями для продуктивных животных.

Человек – особая составляющая сельской экологической системы. Удельная значимость человека в функционировании и сохранении надежности экологических систем города, села и дикой природы существенно различается. Если городская экосистема практически полностью зависит от человека, то природная экосистема существовала и еще может существовать без присутствия и участия человека.

С сельской же экологической системой дело обстоит сложнее. С одной стороны, она еще достаточно близка к природной, а с другой – сформирована человеком с главной задачей – обеспечить себя продовольствием. Данная особенность делает сельскую экологическую систему более подвижной и менее устойчивой. Недостаточное знание законов ее функционирования является одной из главных причин ветеринарного неблагополучия современного животноводства.

В валовом продукте человеческого общества доля села составляет не менее четверти. Поэтому глобальный экологический кризис глубоко затронул и экологическую систему села как наиболее ранимую. Основные элементы и аномалии села представлены на рисунке 2.

В плане ухудшения продуктивного здоровья животных в условиях общего кризиса экосистемы негативное наибольшее влияние оказывают природные и антропогенные аномалии. Таковыми считаются многократные количественные или качественные изменения элементов биотопа и биоценоза экологической системы, которые оказывают стрессогенное влияние, в частности, на сельскохозяйственных животных.

Источники загрязнения можно подразделить на стационарные (постоянные) – все, что не двигается (рудники, заводы, фабрики и др.) и передвижные – все, что двигаются (автомобильный, железнодорожный, воздушный транспорт, тайфуны, вулканические выбросы, дождь, снег, дымы).

2.2.1. Природные аномалии

К природным источникам загрязнения экосистемы села относятся в первую очередь вулканические выбросы, поверхности океанов, морей, рек, осадки, тайфуны и др. в отличие от антропогенных они возникают стихийно, их сила и агрессивность воздействия не предсказуема. Примером такой аномалии является извержение вулкана Везувий и гибель города Помпея с людьми и животными и не столько от того, что они попали под лавы извержения, а сколько от интоксикации.

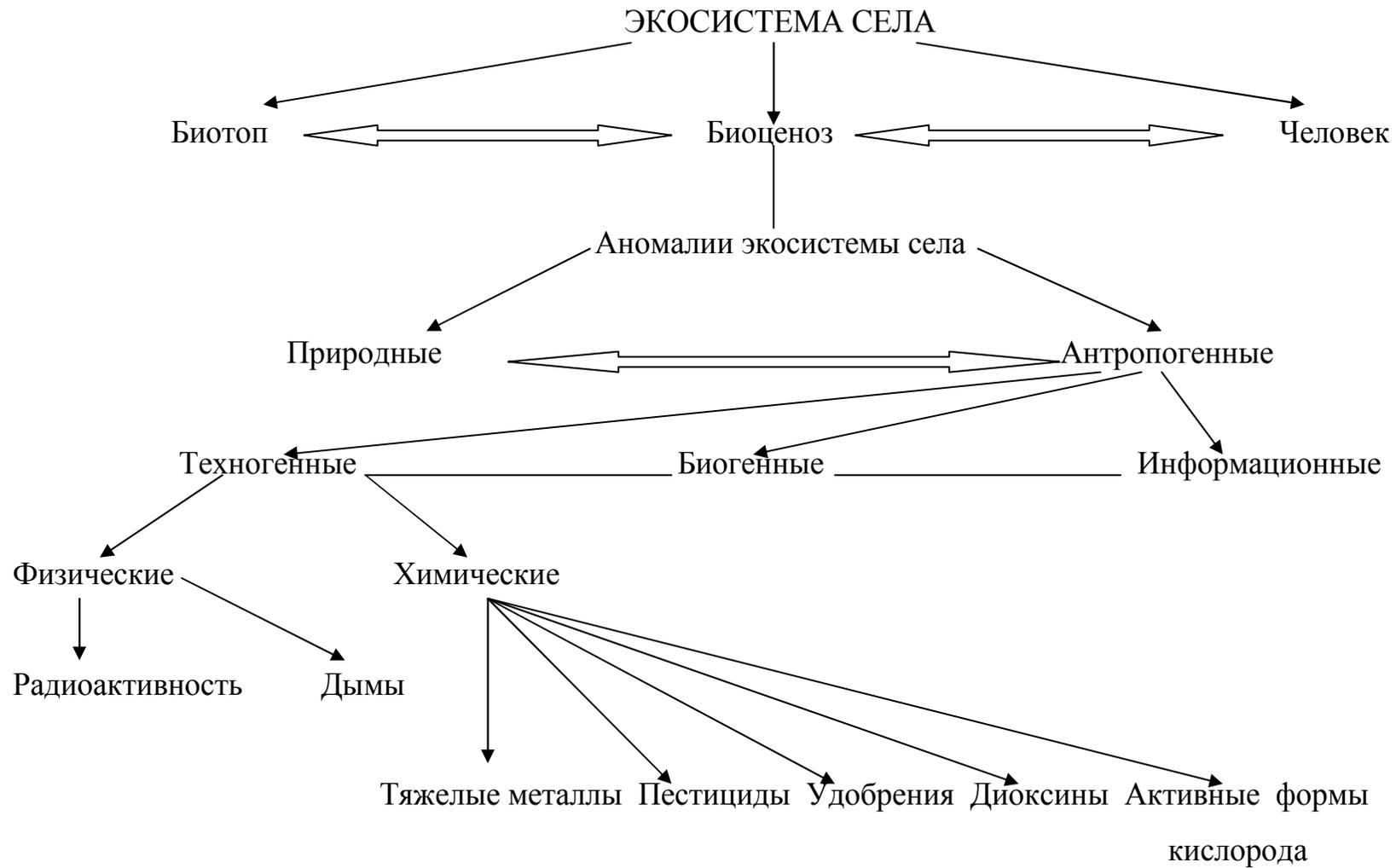


Рис.2. Основные элементы и аномалии экосистемы села

2.2.2. Антропогенные аномалии

Можно выделить три типа антропогенных аномалий экосистемы:

1. Биогенные аномалии;
2. Информационные аномалии;
3. Техногенные аномалии.

2.2.2.1. Биогенные аномалии

Их опасность выше, чем техногенных аномалий.

Биогенные аномалии являются прямым результатом стихийной, научно малообоснованной деятельности человека при использовании сельской системы для получения продуктов питания и промышленного сырья. Биогенные аномалии в сельской экосистеме опаснее техногенных по ряду причин. Прежде всего, аномальные элементы биоценоза способны к самовоспроизводству, самосохранению и выходу из-под контроля человека.

В современной экологической системе села, биогенные аномалии представлены тремя типами:

- 1 - вписавшиеся в экосистему и ставшие постоянными представителями биоценоза;
- 2 - спонтанно возникающие без видимых причин;
- 3 - возникающие в результате непродуманной деятельности человека.

Учитывая, что сущностью любой биогенной аномалии в экосистеме является увеличение численности особей одного из видов и выход за пределы своей ниши, ее динамика подчиняется тем же законам, что и энзоотия (эндемия, энфитония), эпизоотия (эпидемия, эпифитония), панзоотия (пандемия, панфитония). Например, классический характер во всем мире имеют биогенные аномалии микотоксикозов животных. Они носят прямой антропогенный характер и ежегодно воспроизводятся по одной цепи: выращивание для грибов – продуцентов микотоксинов восприимчивых растений (источник питания грибов) – селекция с помощью протравителей резистентных к внешним неблагоприятным факторам.

приятным факторам вариантов грибов – сохранение маточного начала возбудителей в семенном материале.

В современном продуктивном животноводстве диагностируются микотоксикозы, и с ними ведется определенная борьба. Однако микотоксикозный фон, вносящий существенный вклад в синдромастику заболеваний (гепатодистрофии, гипогликемии, иммунодефициты), не принимается во внимание, хотя наносит значительный ущерб здоровью и продуктивности. Практически любой из микотоксинов относится к первому классу токсичности и вызывает гибель животных – 50 % в дозах 3-5 мг/кг.

К биогенным аномалиям сельских экосистем прямого антропогенного происхождения относят, так называемые, факторные инфекции. Высокая концентрация сельскохозяйственных животных (пищевых резервуаров для возбудителей) на ограниченных площадях, практически не выполнимое стремление к девастации мало изученных популяций, периодическое освобождение ниш путем слабо обоснованных дезинфекционных мероприятий и другие прямые или косвенные действия человека, выполняющие селекционную роль, обеспечивают аномальные всплески численности самых различных патогенных и условно патогенных микроорганизмов.

К безусловным биогенным аномалиям антропогенного происхождения, относятся всплески численности саранчи, колорадского жука, грызунов. Все они, так или иначе, в той или иной степени вносят вклад в кризис, напряжение сельских экологических систем. А это незамедлительно неблагоприятно отражается на здоровье и продуктивности сельскохозяйственных животных.

2.2.2.2. Информационные аномалии

Информационный голод или перегрузка оказывают на организм такое же неблагоприятное влияние, как и другие факторы. Сельскохозяйственные животные по сравнению с дикими страдают от недостатка информации, они лишены свободы передвижения, выбора корма, воды, сообщества, света, воздуха. Информационный голод вызывает пугливость, агрессивность, повышенную раздражительность, с одной стороны. С другой – извращаются и

снижаются аппетит и усвояемость корма, ухудшаются защитно-приспособительные реакции на другие неблагоприятные воздействия. Этот вид аномалий недостаточно изучен, находится в стадии зарождения, хотя может представлять не меньшую угрозу для здоровья животных, чем остальные.

2.2.2.3. Техногенные аномалии

2.2.2.3.1. Физические аномалии

Имеют физическую и химическую природу. Среди аномалий физической природы, оказывающих особенно значимое неблагоприятное влияние на экосистему села, выделяют радиоактивность и дым.

Многочисленные испытания ядерного оружия, аварийные выбросы, утечки и просто повседневные выделения радионуклидов на различных производствах создали аномалии двух типов: концентрированные по следу радиоактивного облака и равномерные фоновые. Глубокие длительные и разносторонние исследования последствий Чернобыльской аварии показали, что неблагоприятные воздействия аномальной радиоактивности на экосистему села и, в частности, на сельскохозяйственных животных затрагивают в первую очередь иммунную и репродуктивную системы, генетический аппарат. Дымы, как таковые, без отношения к их химическому составу, также высокоактивны в качестве экологических стрессогенов. Они изменяют состояние элементов биотопа (вода, воздух, земля) и биоценоза. Здесь – неспецифическое раздражающее действие, изменение восприятия света, тепла. Для дымов также характерны рассеянный и следовой эффекты. Их специфическое неблагоприятное действие на все элементы экосистем села обусловлено разнообразием химического состава. Дымы создаются городскими предприятиями, но проявляют себя в большинстве случаев на сельских и природных экосистемах.

2.2.2.3.2. Химические аномалии

Аномалии химической природы при всем их разнообразии можно объединить в пять основных групп:

- 1) Тяжелые металлы;
- 2) Пестициды;
- 3) Удобрения;
- 4) Диоксины;
- 5) Активные формы кислорода.

1) Тяжелые металлы. Из производных тяжелых металлов наиболее выраженное токсигенное действие оказывают соединения ртути, свинца, кадмия. В несколько меньшей степени - железа, меди, цинка.

Ртуть является классическим токсикантом, вовлеченным в экологический кругооборот исключительно техногенным путем. Соединения ртути, загрязняя почву, воду, растения, животных, оказывают на живые существа биоцидное действие в очень малых концентрациях. Например, двухлористая ртуть уже в концентрации 0,01 мг на 1 л воды вызывает гибель рыб. 50 %-ную гибель животных соединения ртути вызывают в дозах на уровне 50 мг на 1 кг массы тела. Это высокотоксично. Ртуть, "упущенная" с целлюлозно-бумажных комбинатов, заводов по производству электрооборудования, красок, хлора, натрия, очень опасна как прямой токсиген. Ещё большую опасность представляет она, годами накапливаясь в почве, гидробионтах, растениях и животных.

Многолетними исследованиями ученых от Карелии до Дальнего Востока доказано, что предельно допустимые уровни ртути в различных объектах экологических систем порой превышают двадцатикратные размеры. Например, если в речной воде естественный фоновый уровень ртути составляет 0,1 микрограмм в литре, то в рыбе Северной Двины до сброса вод целлюлозно-бумажного комбината концентрация элемента равнялась 70, после сброса – 800. Повсеместное повышенное содержание ртути обнаруживается в мышцах сельскохозяйственных и диких животных в Московской, Горьковской областях, на Волге и Урале.

Общий анализ экологической ситуации с ртутью показывает, что много десятилетний антропогенный выброс её в кругооборот сопровождается

одновременно как аномальной концентрацией в зонах периодических выбросов, так и рассеиванием по элементам биотопа и биоценоза экосистем.

Свинец все более активно вовлекается человеком в жизнедеятельность экологических систем города, села и в несколько меньшей степени – природных. Аномальные концентрации свинца сосредотачиваются вокруг металлургических, краскопроизводящих предприятий, вдоль шоссе дорог. Несмотря на то, что свинец малоподвижный элемент, наблюдается устойчивая тенденция его рассеивания по почве, воде, растениям и животным. Так, если в пятиметровой полосе вдоль шоссе дорог с интенсивным движением в почве концентрация свинца достигает 20 мг/кг, то в 30-метровом удалении - 10 мг/кг. При этом максимально допустимый уровень свинца в кормах для сельскохозяйственных животных не превышает 5 мг/кг.

В 30-километровых зонах промышленных предприятий, непосредственно связанных со свинцом, МДУ в почве, воде, кормах перекрываются в сотни и тысячи раз. Но и вблизи таких предприятий, как теплоэлектростанции содержание свинца превышает допустимые пределы, как в объектах биотопа, так и биоценоза сельских экологических систем в 10-50 раз. Но наиболее тревожно то, что практически вся экосистема села "заражена" свинцом, как впрочем, и ниже характеризуемым кадмием. Обнаруживаемые превышения допустимых уровней 1,5-3 раза.

Кадмий – высоко техногенный элемент. Его в настоящее время во всем мире используют в химической, краскоделательной промышленности, металлургии, автомобиле- и самолетостроении. Опасность кадмия для объектов биоценоза, в том числе продуктивных животных, усугубляется тем, что он не относится к биотическим элементам. Миграция кадмия в экологическую систему села подобна миграции свинца.

Вблизи источников загрязнения его обнаруживают, например, в растениях – до нескольких десятков мг/кг. Но и за сотни километров от

предприятий-загрязнителей кадмий обнаруживают в почве, воде, растениях, тканях животных в недопустимых количествах, достигающих 3-5 мг/кг.

Ощутимый вклад в образование техногенных аномалий, формирующих общий, в том числе и экологический кризис села, вносят многие другие элементы. Это железо, цинк, медь, мышьяк, фтор, сера. Большинство из этих и многие не перечисленные относятся к, так называемым, биотикам, т.е. элементам, которые участвуют в процессах жизнедеятельности большинства организмов. Естественно, что в процессе эволюции животные приспособились к изменениям концентрации меди, цинка, кобальта и др. в объектах своего окружения, с которыми они активно взаимодействуют. Однако создание разовых случайных и стойких антропогенных аномалий как в сторону многократного увеличения их концентраций в почве, растениях, тканях животных, так и снижения, особенно в источниках питания, ведет к нежелательным для продуктивного здоровья сельскохозяйственных животных последствиям. Так, исследования кормов, крови, тканей животных свидетельствуют, что во многих регионах страны поступление микроэлементов в организм с кормами обеспечивает всего от 30 до 70 % потребности в них.

Дефицит микроэлементов в кормах, недостаточное поступление их в организм вызывают хронический комплексный гипомикроэлементоз, т.е. пониженное содержание меди, цинка, марганца, кобальта, йода, селена и других, крайне необходимых для процесса обмена веществ элементов. Это является одной из существенных причин повышенной заболеваемости органов системы воспроизводства, низкой воспроизводительной способности маточного поголовья и производителей, рождения слабого мало жизнеспособного молодняка, преждевременной выбраковки, снижения продуктивности и качества продуктов животноводства. При дефиците микроэлементов в организме животных в 5-10 раз снижается их содержание в молоке и молочных продуктах, мясе, яйцах, а это создает предпосылки для недостаточного обеспечения через эти продукты потребности человека в

этих микроэлементах, со всеми вытекающим отсюда отрицательными последствиями для его здоровья.

В связи с этим экологически значимым фактором, оказывающим негативное влияние на состояние здоровья и уровень продуктивности сельскохозяйственных животных, является не только избыток, но и дефицит в окружающей среде важнейших биоэлементов. Есть основания полагать, что на фоне сниженной в результате гипомикроэлементозов избыточное резистентное содержание техногенных загрязнителей проявляет еще более вредоносное действие на организм, сельскохозяйственных животных.

2) *Пестициды.* В настоящее время ведение сельскохозяйственного производства не мыслится без использования *пестицидов*. Они стали основными регуляторами численности видов и популяций, сопутствующих продуктивным растениям и животным, в сельской экологической системе. И, хотя до 40% урожая зависит от применения пестицидов, можно утверждать, что, по крайней мере, в трех направлениях они вышли из-под контроля человека и ежедневно вносят существенный негативный вклад в развитие кризиса экосистемы села.

Менее значимые из них – это случайные интоксикации, возникающие в результате нарушения условий хранения и использования пестицидов. Большой вклад в углубление кризиса экологической системы села привносят остаточные количества и метаболиты пестицидов. От органических элементов биотопа и биоценоза до комнатных растений это показано на примере ДДТ и гексахлорана. Введенные в мировую экосистему с благими намерениями они продолжают своё разрушительное действие. Непредсказуемые, возможно даже катастрофические для сельских экосистем, результаты использования пестицидов обусловлены неуправляемой регуляцией численности видов и занятости биогеоценологических ниш. Как пример, лето 1999 г., нашествие саранчи, дошедшее из Средней Азии до Центрального Черноземья.

3) *Удобрения.* Более половины высокого урожая зерновых и других культур обеспечивается использованием различных удобрений, а тепличное

земледелие просто невысказимо без них. И, несмотря на это, во взаимоотношении химических, особенно азотистых, удобрений, как с элементами биотопа, так и биоценоза сельской экосистемы есть проблемы. Главная из них – нитраты, источником которых являются азотистые удобрения. Нитраты вездесущи, высокорекреационно способны, агрессивны для жизни. Хотя и не долгоживущие, но постоянно возобновимые. Превышение их допустимого уровня от 2 до 10 раз обнаруживают в почве, воде, растениях, тканях животных во всех регионах России, особенно в Восточноевропейских областях. Загрязненность нитратами объектов экосистемы села часто достигает 100%. Острые интоксикации нитратами экологически мало опасны. Но их фоновое биоцидное действие очень опасно. Оно не проявляется специфической клиникой, а носит глубокий, продолжительный характер и осуществляется на генетическом, мембранном, ферментном уровнях.

4) *Диоксины* являются новым вкладом современной цивилизации в экологический кризис. Их называют суперэкоотоксикантами, так как по уровню токсичности они превосходят цианиды, стрихнин, кураре, уступая лишь белковым ядам (дифтерийный, токсин ботулинуса и др.). Например, средне-смертельная доза одного из них -2, 3, 7, 8 тетрахлор-дибензо-п-диоксина для мышей, крыс, морских свинок находится на уровне 0,6 мкг/кг массы тела животного. Они в десятки и сотни раз токсичнее, чем любой из пестицидов или фармакологических препаратов. Диоксины не существуют в природе. Они являются побочными продуктами различных промышленных технологий, в том числе по переработке бытовых отходов, работы ТЭЦ, двигателей внутреннего сгорания, пожаров и др. В спонтанном синтезе диоксинов участвуют хлор, бром, кислород, циклические углеводороды. Диоксины очень устойчивы к разрушению. В элементах биотопа сохраняются длительное время в инертном состоянии. В объектах биоценоза, в том числе в организмах сельскохозяйственных животных они

растворяются в жирах и приобретают высочайшую агрессивность по отношению к живой системе.

Еще с 1950-х годов известны интоксикации животных диоксинами. Они носили массовый характер продолжительностью до полугода. При этом прямыми источниками диоксинов служили хлорорганические пестициды. Есть еще хлорированная вода, моющие средства, электролитические препараты хлора и др.

Но неизмеримо опаснее диоксины в качестве стабильных, практически очень мало метаболизирующихся токсикантов – ксенобиотиков, обеспечивающих постоянно высокую с трудно прогнозируемыми последствиями стрессорную напряженность экологической системы села. Это обусловлено их тератогенным, мутагенным, эмбриотоксическим действием, способностью вызывать иммунодепрессивный эффект, снижать устойчивость организма к инфекционному началу, другим неблагоприятным воздействиям.

5) *Активные формы кислорода.* Многочисленные химические вещества, влияющие на изменения состояния здоровья, по характеру их воздействия условно могут быть разделены на несколько основных групп:

1) "классические" загрязняющие вещества, к которым относятся диоксид серы, диоксид и оксид углерода и азота, озон, активные формы кислорода;

2) канцерогенные вещества (формальдегид, бенз(а)пирен, бензол, диоксины, радон);

3) вещества, влияющие на репродуктивное здоровье (свинец, ртуть, кадмий, мышьяк, бензол, сероуглерод, стирол, хлорсодержащие вещества - хлороформ, диоксины, трихлорэтилен, полихлорированные бифенилы и др.).

Среди веществ, загрязняющих атмосферу большое место занимают различные углеводороды (парафины, олефины, ацетилены, ароматические углеводороды). Сами по себе, находясь в воздушной среде, они проявляют низкую токсичность, однако солнечная радиация инициирует

фотохимические реакции окисления, в результате которых увеличивается в атмосфере уровень двуокси азота, а затем и озона. Вторичными продуктами фотохимических реакций являются озон, перекиси, альдегиды, кетоны, оксикислоты и другие продукты окисления, приводящие к накоплению в атмосфере свободных радикалов.

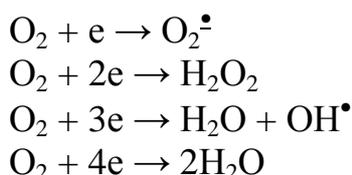
Длительное воздействие относительно низких концентраций указанных вредных веществ способствует появлению хронических неспецифических заболеваний легких.

Самым распространенным химическим элементом биосферы является кислород. Давно известно, что кислород воздуха обладает токсическим действием. В начале второй половины XIX века это было доказано экспериментами Пастера. Однако молекулярный кислород сам по себе обычно не вступает в неконтролируемые химические реакции. Повреждающими агентами являются активные формы кислорода (АФК), образующиеся в ряде физико-химических процессов.

Активные формы кислорода, озон, оксид азота и многочисленные органические соединения перекисной природы образуются в результате фотохимических реакций при условии высокой концентрации в атмосфере оксидов азота, углеводов и других загрязнителей, интенсивной солнечной радиации и безветренной погоды. При продолжительной ясной погоде солнечная радиация вызывает расщепление молекул диоксида азота с образованием оксида азота и атомарного кислорода. Из-за циклических реакций с их участием образуется большое количество озона, и различных органических перекисей. Эти компоненты атмосферного воздуха и сами по себе достаточно ядовиты, но в результате их взаимодействия образуются так называемых свободные радикалы, среди которых наибольшее токсикологическое значение имеют активные формы кислорода. Основная их опасность состоит в том, что в организме АФК вступают в цепные реакции. Нескольких вдохов воздуха содержащего АФК достаточно для того, чтобы они начали свое разрушительное действие. Они вызывают многочисленные

болезни, развитие которых принято считать связанным с загрязненной атмосферой.

Активные формы кислорода – это соединения, которые являются сильными окислителями или крайне реакционноспособными свободными радикалами. Они образуются при последовательном 4-х электронном восстановлении кислорода до воды:



Так как АФК содержат не спаренные электроны они отличаются чрезвычайно высокой реакционной способностью, несмотря на короткий период жизни (табл. 1).

Таблица 1

Значения времен жизни и радиусов диффузии (по Зенкову и др., 2001)

Форма АКМ	Время жизни, сек
$\text{O}_2^{\bullet -}$ - супероксид-анион радикал	10^{-6}
H_2O_2 - перекись водорода	Зависит от активности каталазы и глутатионпероксидазы
OH^{\bullet} - гидроксильный радикал	10^{-9}
$^1\text{O}_2$ -синглетный кислород	10^{-6}
RO^{\bullet} - алкоксильный радикал	10^{-6}
HO_2^{\bullet} - пергидроксильный радикал	10^{-3}
RO_2^{\bullet} - перекисный радикал	$10^{-2} - 10^{-1}$
Галогеновые производные: HOCl , HOI , HOBr , HOClN	Зависит от субстрата

За очень короткий период они либо рекомбинируют друг с другом, либо реагируют с растворенным субстратом. Однако не все АФК являются свободными радикалами (например, перекись водорода, синглетный кислород) и не все кислородсодержащие радикалы относятся к АФК (например, оксид азота $-\text{NO}^{\bullet}$). В настоящее время к кислородсодержащим

соединениям радикальной и нерадикальной природы относят: супероксидный анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$), гидроперекисный радикал (HO_2^{\bullet}), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH^{\bullet}), синглетный кислород (1O_2), оксид азота (NO^{\bullet}), алкоксильные (RO^{\bullet}) и перекисные (RO_2^{\bullet}) радикалы, гипогаллоиды ($HOCl$, $HOBr$, HOI).

Впервые реакционная способность кислородных радикалов была выявлена Фентоном в 1894 году. Он показал, что окислительная способность перекиси водорода значительно возрастает в присутствии сульфата железа. Габбер и Вейс показали, что высокая реакционность раствора перекиси водорода и сульфата железа обусловлена образованием гидроксильных радикалов.

Токсическое действие кислорода и радиоактивное облучение имеют общий биологический механизм, который обусловлен образованием свободнорадикальных молекул. После создания атомного оружия исследования, проведенные в 50-60-х годах показали, что биологическое действие ионизирующего излучения в значительной степени реализуется через образование различных радикалов обусловленных радиолизом молекул воды. Как известно, АФК образуются под воздействием экзогенных и эндогенных факторов. К экзогенным факторам относят действие как физических факторов, таких как ионизирующая радиация, так и действие химических веществ.

в организме в норме, активные формы кислорода вырабатываются при аутоокислении катехоламинов, флавинов, хинонов и тиолов, при окислении гемоглобина и миоглобина, в процессе синтеза простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, в результате респираторного взрыва фагоцитирующих клеток, при восстановлении кислорода в дыхательной цепи митохондрии, а также при окислении ксенобиотиков и эндогенных субстратов в митохондриальной цепи транспорта электронов. человек за 70 лет жизни потребляет около 17 тонн кислорода; за это время в его организме нарабатывается от 800 до 1700 кг кислородных радикалов. Располагая большим количеством энергии, АФК легко могут привести к разрыву химических связей в жизненно важных

макромолекулах. В нормальной клетке избыток активных форм кислорода устраняется многоступенчатой системой антиоксидантной защиты.

2.3. Токсико-экологическое аудирование объектов животноводства

В условиях генерализованного загрязнения среды обитания животных нужны объективные критерии ее безвредности и безопасности, а экспертизу качества готовой продукции необходимо проводить по классической цепи: почва – вода – растение (корм, рацион) – животное – продукты животноводства – человек.

В этой обстановке должна меняться стратегия и тактика деятельности всех звеньев аграрного производства, в том числе ученых и практиков ветеринарного профиля, которые основное внимание должны сосредоточить на углублении изучения качественного анализа, установления причинно-следственных связей и прогнозной оценке состояния здоровья животных в связи с токсико-экологическим состоянием среды обитания.

Токсико-экологическое аудирование означает независимая оценка, экспертиза объектов животноводства. В объекты животноводства входят земля, помещения, вода, все виды кормов, продукция и сами животные.

Целью проведения такой экспертизы является получение достоверной информации о наличии контаминации объектов животноводства токсинами, источниках загрязнения и приоритетных загрязнителях. Для этого комплексные химико-токсикологические исследования необходимо проводить по регионам не менее 2-х раз в год в течение 4-х лет.

Основные этапы токсико-экологического аудирования представлены на рисунке 3.

Месторасположение, климатические условия, возможные источники загрязнения экосистемы

Характеристика места расположения объекта:

а) соблюдение санитарных норм разрыва между производственными корпусами и жилыми зонами;

б) близость крупных промышленных предприятий, транспортных магистралей и других возможных источников загрязнения;

в) среднегодовая температура воздуха и ее колебания, интенсивность осадков и ветра.

Соблюдение норм санитарных разрывов производственной и жилых зон позволяет профилактировать не только инфекционные заболевания, но и учитывать расширение площади загрязнения различными токсикантами и радионуклидами.



Рис.3. Схема токсико-экологического аудирования объектов животноводства

Близость постоянных и передвижных источников загрязнения (крупных промышленных предприятий, транспорта) сопряжено с постоянным выбросом и накоплением большого количества отходов производства. В связи с этим необходимо заранее проводить оценку характера загрязнения почвы, воды и кормов.

Наличие крупных водоемов, лесных массивов способствует уменьшению отрицательного влияния антропогенных загрязнителей экосистемы.

Учет среднегодовой температуры воздуха и ее колебаний также необходимы. При чередовании осени, зимы, весны и лета, колебании температуры происходят изменения интенсивности течения жизни всего биогеоценоза, а значит и скорости миграции воздушных масс, микроорганизмов, токсических элементов и др., что, в конечном счете, оказывает существенное влияние на их накопление во всех компонентах окружающей среды. В этом смысле необходимо учитывать интенсивность осадков, скорость ветра.

При резко континентальном климате зимы холодные и снежные, токсические элементы больше накапливаются в снегу и при быстром потеплении, обильном его таянии попадают в водоемы, минуя почву и растения. В зонах с мягким климатом зимы теплые, и токсические элементы, напротив, больше остаются в почве, откуда мигрируют в растения.

Технология производства и объем выпуска продукции. Отходы производства и их влияние на основные компоненты биогеоценоза

При оценке технологии производства учитывают обеспеченность кормами (собственного приготовления или привозные), водоснабжение, степень механизации основных процессов производства, наличие кормоцехов, утилизационных цехов и биоочистки, вид выпускаемой продукции, общий объем, себестоимость, наличие отходов производства, изучение их безвредности для окружающей среды и определение их использования в дальнейшем.

Определение радиоактивных элементов в почве, воде и кормах

Объем и кратность исследований определяются в каждом конкретном случае с учетом сложившейся обстановки (близость АЭС, других объектов-носителей радионуклидов, нештатные изменения радиационной обстановки), но не менее одного раза в год.

Определение цезия проводится на приборе РУБ-01Пб по методике экспрессного радиометрического исследования по гамма-излучению (утверждена Госстандартом и Минздравом в 1990 г.).

Определение стронция проводится радиохимическим методом (утвержден ГУВ МСХ СССР в 1984 г.). Суммарная бета-активность – по методике экспрессного определения объемной и удельной активности бета-излучающих нуклидов и методом «прямого» измерения «толстых» проб на радиометре «Бета». Радиологические исследования проводятся в областных и республиканских ветлабораториях.

В случае обнаружения радиоактивных элементов, превышающих концентрацию естественного фона:

- в почве выполняются специальные дезактивационные мероприятия;
- в кормах и организме животных применяют различные природные адсорбенты: бентониты, цеолиты, ферроцианидные кормовые добавки;
- животным – специфические лекарственные средства, снижающие отрицательное влияние радиации.

Определение тяжелых металлов в почве, воде и кормах

Сроки проведения исследований на содержание тяжелых металлов в почвах, воде и кормах должны устанавливаться для каждого района, исходя из трехгодичного анализа уровней загрязнения данной территории.

В животноводческих хозяйствах, расположенных в радиусе 10 км от постоянных источников загрязнения, два раза в год (заготовка кормов и выход на летне-лагерное содержание) отбирают пробы почвы, воды и растительных кормов для исследования уровня тяжелых металлов (медь, цинк, свинец, ртуть, кадмий, никель).

Тяжелые металлы, поступающие из разных источников, попадают в конечном итоге на поверхность почв. Продолжительность пребывания загрязняющих компонентов в почвах гораздо больше, чем в других частях биосферы и загрязнение почв тяжелыми металлами практически вечно. В ближайшее время следует ожидать увеличения содержания в почвах металлов.

По результатам анализа вычисляется суммарный показатель загрязнения почвы тяжелыми металлами согласно формуле:

$$\sum C_{TM} = \frac{C_{cd}}{ПДК_{cd}} + \frac{C_{pb}}{ПДК_{pb}} + \frac{C_{нд}}{ПДК_{нд}} + \frac{C(\text{загрязнитель})}{ПДК(\text{загрязнитель})} \leq n,$$

где С – концентрация загрязнителя в пробе;

n – количество загрязнителей.

По величине суммарного показателя загрязнения почвы распределяются по степени загрязнения на три категории:

1. Допустимая – содержание тяжелых металлов (ТМ) в почве превышает фоновое, но не выше ПДК;
2. Умеренно опасная – содержание ТМ превышает ПДК в 5 раз при лимитирующем общесанитарном и миграционном водном показателе вредности;
3. Высоко опасная – содержание ТМ превышает ПДК в 10 раз при лимитирующем транслокационном показателе вредности.

Рекомендации по использованию почвы и необходимые мероприятия:

1 категория – использование под любые культуры – снижение уровня воздействия источников загрязнения. Осуществление мероприятий по снижению доступности токсикантов для растений.

2 категория – использование под любые культуры при условии контроля качества кормов – мероприятия аналогичные категории 1. при наличии веществ с лимитирующим миграционным водным показателем проводится контроль за содержанием этих веществ в поверхностных подземных водах.

3 категория – использовать под технические культуры без получения кормов, в которых содержание ТМ выше ПДК – мероприятия аналогичные категории 1. Обязательный контроль за содержанием токсикантов в растениях, используемых в качестве кормов.

Вода является универсальным растворителем для многих элементов, с которыми она имеет постоянный контакт. Вследствие этого изменяется химический состав воды и ее воздействие на животных. Производственные предприятия насыщают воду ртутью, кадмием, цинком, свинцом, никелем и др.

По результатам анализа вычисляется суммарный показатель загрязнения воды тяжелыми металлами по формуле.

По величине суммарного показателя загрязнения вода относится по степени загрязнения к четырем категориям:

1. Допустимая – содержание химических веществ в воде превышает фоновое, но не выше ПДК;
2. Умеренно опасная – содержание химических веществ в воде превышает ПДК в 3 раза;
3. Опасная – содержание химических веществ в воде превышает ПДК в 5 раз;
4. Высокоопасная - содержание химических веществ в воде превышает ПДК в 10 раз;

Рекомендации по использованию воды и необходимые мероприятия:

1 категория – использовать для поения животных без ограничений – осуществление мероприятий по снижению доступности токсикантов для животных.

2 категория – использование для поения животных при условии контроля качества кормов – мероприятия аналогичные категории 1. Контроль качества воды и кормов.

3 категория – использование для поения животных в ограниченном количестве при условии контроля качества кормов – мероприятия аналогичные категории 2.

4 категория – использовать для технических нужд – мероприятия аналогичные категории 3. Запрет на использование воды для поения животных и ограничение использования зеленых кормов.

Растения накапливают тяжелые металлы в тканях или на их поверхности. Поэтому растения являются промежуточным резервуаром, через который тяжелые металлы переходят из почвы, а частично из воды и воздуха, в животных.

Для определения содержания тяжелых металлов в кормах вначале анализируют рацион кормления, типичного для данного вида и возраста животных. Затем отбирают образцы 1-2 кг, взятых не менее чем в 20 точках. Сырой растительный материал, предназначенный для анализа, высушивают при температуре не выше 50°С и измельчают.

По результатам анализа вычисляется суммарный показатель загрязнения отдельных видов растительных кормов и рациона в целом тяжелыми металлами по формуле.

Учитывая величину суммарного показателя загрязнения корма и рациона относят по степени загрязнения к четырем категориям:

1. Допустимая – содержание химических веществ в кормах превышает фоновое;

2. Умеренно опасная – содержание химических веществ в кормах превышает ПДК в 3 раза при лимитирующем общесанитарном почвенном и миграционном водном показателе вредности;

3. Опасная – содержание химических веществ в кормах превышает ПДК в 5 раз при лимитирующем общесанитарном почвенном и миграционном водном показателе вредности;

4. Высоко опасная – содержание химических веществ в кормах превышает ПДК в 10 раз при лимитирующем трансляционном водном показателе вредности.

Рекомендации по использованию кормов и необходимые мероприятия:

1 категория – использование в кормлении без ограничений – осуществление мероприятий по снижению допустимости токсикантов для животных.

2 категория – использование в кормлении при условии контроля качества кормов и воды – мероприятия аналогичные категории 1. Контроль качества воды и кормов.

3 категория – запрещается скармливать беременным животным, остальным не более 40% сухого вещества рациона – мероприятия аналогичные категории 2. Использование энтеросорбентов.

4 категория – использовать в кормлении откормочных животных в ограниченных количествах – мероприятия аналогичные категории 3.

Определение фосфор- и хлорорганических соединений

Содержание стойких пестицидов в тканях и органах животных значительно превышают их концентрации в среде обитания. Способность животных накапливать в значительных количествах пестициды делает их индикатором загрязнения среды. При прохождении по трофическим цепям хлорорганические пестициды концентрируются в прогрессирующем количестве. По уровню остатков пестицидов животные с различным типом питания располагаются в следующем порядке: растительноядные (меньший уровень), всеядные, плотоядные.

Несмотря на низкую персистентность (не превышающую 3 месяцев) отрицательным свойством многих органических соединений фосфора является относительно высокая острая токсичность для позвоночных.

Особенности хлорорганических пестицидов: высокая стойкость во внешней среде, способность к кумуляции в жировых тканях.

Пестициды группы хлорорганических соединений определяются методом М.А. Клисенко (1984), который основан на извлечении пестицидов и их метаболитов из пробы органическими растворителями. Очищенные экстракты используют для определения тонкослойной и газовой хроматографией.

Остаточные количества фосфорорганических соединений определяют методом А.А. Покровского, Л.Г. Пономарева (1984). В основе метода определения степени подавления активности ацетилхолинэстеразы при инкубации фермента с экстрактом их пробы или самой пробой. Степень угнетения фермента устанавливают по изменению рН реакционной смеси, в состав которой входит нормальная лошадиная сыворотка (источник холинэстеразы), индикаторно-буферный раствор с ацетилхолином и экстракт из пробы или сама проба.

Определение соединений азота в почве, воде и кормах

Необходимо проводить химико-токсикологические исследования в весенний и осенний периоды, так как во время весеннего половодья возможно загрязнение водоемов азотными удобрениями, а также нитратами, которые вымываются из почвы грунтовыми и дождевыми водами, в комах же проводят исследования на содержание нитратов и нитритов через 25-30 дней после внесения удобрений в почву.

Исследования на нитраты и нитриты проводят по Методике определения нитратов и нитритов в воде, кормах, овощах, бахчевых культурах, крови, патологическом материале, молоке и молочных продуктах (утверждена ГУВ Госагропрома СССР 1986).

Определение микотоксинов в кормах включает в себя ряд методов: гистологический анализ, микроскопию, выделение чистых культур грибов, определение токсичности кормов и изолированных из них грибов, и определение вида микотоксинов. Разработаны характерные химические микрореакции, с помощью которых определяют присутствие токсических метаболитов в кормовых субстратах (резорциновая проба, реакция с

концентрированным раствором аммиака, реакция с суданом-3, реакция с трихлоруксусной кислотой и др.). Для более точного и количественного определения микотоксинов используют метод жидкостной тонкослойной хроматографии и газовые хроматографы, где удается обнаруживать микотоксины с чувствительностью от 0,1 до 50 мкг на 1 кг корма. Идентификацию Т-2 токсина проводят методом конкурентного иммуноферментного анализа.

2.4. Классификация объектов животноводства по степени опасности

С учетом полученных результатов исследования объекты животноводства классифицируются (по М.Н. Аргунову):

1.Безопасные. В почве, воде, комах содержание токсических элементов выше фоновых значений, но не превышают ПДК.

2.Умеренно опасные. В почве, воде, кормах превышение ПДК по токсическим элементам в 1,5 раза, в продуктах до 50%.

3.Опасные. В почве, воде, кормах превышение ПДК по токсическим элементам в 3 раза, а в продуктах в 1,5 раза.

4.Высокоопасные. В почве, воде, кормах превышение ПДК по токсическим элементам в 5 раз, а в продуктах в 3 раза.

5.Чрезвычайноопасные. В почве, воде, кормах превышение ПДК по токсическим элементам в 8 раз, а в продуктах в 5 раз.

Таблица 2

Факторы окружающей среды, влияющие на уровень распространенности некоторых классов и групп болезней

№ п/п	Патология	Факторы
1	2	3
1.	Болезни системы кровообращения	<p>1.Загрязнение атмосферного воздуха окислами серы, окисью углерода, окислами азота, фенолом, бензолом, аммиаком, сернистыми соединениями, сероводородом, этиленом, пропиленом, бутиленом, жирными кислотами, ртутью и др.</p> <p>2.Состав питьевой воды: нитраты, хлориды, нитриты, жесткость воды.</p> <p>3. Биогеохимические особенности местности: недостаток или избыток кальция, магния, ванадия, кадмия, цинка, лития, хрома, марганца, кобальта,</p>

1	2	3
		бария, меди, стронция, железа во внешней среде. 4. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами.
2.	Болезни нервной системы и органов чувств. Психические расстройства.	1. Природно-климатические условия: быстрота смены погоды, влажность, температурный фактор. 2. Биогеохимические особенности: высокая минерализация почвы и воды. 3. Загрязнение атмосферного воздуха окислами серы, окисью углерода, окислами азота, хромом, сероводородом, двуокисью кремния, формальдегидом, ртутью и др. 4. Хлорорганические, фосфорорганические и др. пестициды.
3.	Болезни органов дыхания	1. Загрязнение атмосферного воздуха пылью, окислами серы, окислами азота, окисью углерода, сернистым ангидридом, фенолом, аммиаком, углеводородом, двуокисью кремния, хлором, акролеином, фотооксидантами, ртутью и др. 2. Хлорорганические, фосфорорганические и др. пестициды.
4.	Болезни органов пищеварения	1. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами. 2. Недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде. 3. Загрязнение атмосферного воздуха сероуглеродом, сероводородом, пылью, окислами азота, хлором, фенолом, двуокисью кремния, фтором и др. 4. Состав питьевой воды, жесткость воды.
5.	Болезни крови и кроветворных органов	1. Биогеохимические особенности: недостаток или избыток хрома, кобальта, редкоземельных металлов во внешней среде. 2. Загрязнение атмосферного воздуха окислами серы, окисью углерода, окислами азота, углеводородом, азотистоводородной кислотой, этиленом, пропиленом, амиленом, сероводородом и др. 3. Нитриты и нитраты в питьевой воде. 4. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами.
6.	Болезни кожи и подкожной клетчатки	1. Недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде. 2. Загрязнение атмосферного воздуха. 3. Уровень инсоляции.

1	2	3
7.	Болезни эндокринной системы, расстройство питания, нарушения обмена веществ	<p>1.Избыток или недостаток свинца, йода, бора, кальция, ванадия, брома, хрома, марганца, кобальта, цинка, лития, меди, бария, стронция, железа, урочрома, молибдена во внешней среде.</p> <p>2.Уровень инсоляции.</p> <p>3.Загрязнение атмосферного воздуха.</p> <p>4.Жесткость питьевой воды.</p>
8.	Врожденные аномалии	<p>1.Загрязнение атмосферного воздуха.</p> <p>2.Загрязнение окружающей среды пестицидами.</p>
9.	Болезни мочеполовых органов В том числе патология беременности	<p>1.Недостаток или избыток цинка, свинца, йода, кальция, марганца, кобальта, меди, железа во внешней среде.</p> <p>2.Загрязнение атмосферного воздуха сероуглеродом, двуокисью углерода, углеводородом, сероводородом, этиленом, окисью серы, бутиленом, амиленом, окисью углерода.</p> <p>3.Жесткость питьевой воды.</p> <p>4.Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами.</p> <p>5.Недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде.</p>
10.	Новообразования рта, носоглотки, верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов, легких и других органов дыхания	<p>1.Загрязнение атмосферного воздуха.</p>
11.	Новообразования пищевода, желудка и других органов пищеварения	<p>1. Канцерогенными веществами, акролеином и другими фотооксидантами (окислами азота, озонном, ПАВ, формальдегидом, свободными радикалами, органическими перекисями, мелкодисперсными аэрозолями).</p> <p>2.Биогеохимические особенности местности: недостаток или избыток магния, марганца,</p>
		<p>кобальта, цинка, редкоземельных металлов, меди, высокая минерализация почвы.</p> <p>3.Состав питьевой воды: хлориды, сульфаты. Жесткость воды.</p>
12.	Новообразования мочеполовых органов	<p>1.Загрязнение атмосферного воздуха сероуглеродом, двуокисью углерода, углеводородом, сероводородом, этиленом, бутиленом, амиленом.</p>

1	2	3
		<p>2.Загрязнение окружающей среды пестицидами.</p> <p>3.Недостаток или избыток магния, марганца, кобальта, цинка, молибдена, меди во внешней среде.</p> <p>4.Хлориды в питьевой воде.</p>

Таблица 3

Перечень возможных нарушений здоровья, связанных с загрязнением окружающей среды и некоторыми ксенобиотиками

Ксенобиотики	Механизм действия
1	2
Двуокись серы	Раздражение слизистых верхних дыхательных путей и глаз, что проявляется ларинготрахеитом, конъюнктивитом, ринитом. При хронической интоксикации проявляются нарушения со стороны бронхо-легочного аппарата и сердечно-сосудистой системы.
Окислы азота	При низкой концентрации в воздухе не оказывают прямого вредного воздействия. При концентрации 1,3 мг/м ³ приводят к нарушению функций дыхания, а у больных это явление отмечается уже при концентрации 0,19 мг/м ³ .
Окись углерода	Нарушение функций центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы.
Двуокись серы Окислы азота Окись углерода Формальдегид	Их совместное присутствие оказывает наиболее неблагоприятное влияние на функциональное состояние дыхательной системы.
Пыль	Риск для здоровья представляют частицы пыли диаметром менее 1 мкм, причем особое значение имеют время экспозиции, концентрация и химический состав пыли. Например, частицы пыли тяжелых металлов, попадая в легкие, затем накапливаются в других внутренних органах, вызывая их поражение. Статистические данные свидетельствуют о том, что постоянная концентрация пыли в атмосферном воздухе, равная 0,3 мг/м ³ , двуокиси серы 0,72 мг/м ³ сопровождается повышением общей заболеваемости. При среднесуточной концентрации пыли в атмосферном воздухе выше 0,3 мг/м ³ наблюдается ухудшение состояния здоровья животных, страдающих хроническим бронхитом. Концентрация пыли в преде-

1	2
	лах 0,1-0,13 мг/м ³ и концентрации сернистого газа выше 0,12 мг/м ³ (среднегодовые показатели) приводят к повышению частоты респираторных заболеваний.
Нафталин	Обладает канцерогенным действием, оказывает влияние на кроветворную и иммунную системы организма, вызывает поражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей и кожи. Потенцируя действие фенола, может вызывать расстройство нервной системы в виде явлений астеновегетативного синдрома.
Сероуглерод	При постоянном воздействии оказывает влияние на центральную и периферическую нервную систему, иммунную систему, обладает эмбриотоксическим эффектом. Является гепатотропным ядом. Может синтезироваться в воздухе в присутствии СО и соединений серы.
Бензол	Обладает раздражающим, иммунологическим действием, мутагенной активностью, может проникать через неповрежденные кожные покровы: вызывает сдвиги со стороны органов кроветворения и периферической крови.
Сероводород	Может вызывать изменения со стороны верхних дыхательных путей, глаз, нервной системы и периферической крови. Приводит к снижению иммунобиологической реактивности организма и увеличению общей неспецифической заболеваемости. В результате воздействия малых концентраций сероводорода и сероуглерода возможно проявление эмбриотоксического эффекта.
Фтористый водород	Обладает эмбриотропным и мутагенным эффектами, оказывает раздражающее действие на слизистые и кожу.
Толуол Ксилол	В комбинации оказывают на кроветворение угнетающее действие, причем эффект более чем аддитивный. При концентрациях их смеси на уровне ПДК или близких к ней, наблюдаются изменения в системе кроветворения по частоте и выраженности схожие с теми, которые наблюдаются при более значительном загрязнении воздуха каждым из этих веществ. Оба соединения обладают раздражающим действием на слизистые и кожу, а также иммунную систему.
Стирол	Обладает раздражающим действием на слизистые носа

1	2
	и глаз, возможно проявление мутагенного эффекта подозреваемых канцерогенов. Способен оказывать тератогенное, эмбриотропное и фетотоксическое действие. Возможна суммация действия с толуолом и ксилолом.

2.5. Способы ведения животноводства и принципы ветеринарной защиты в зонах загрязнения

В стратегии способов ведения животноводства в зонах на первое место следует поставить:

1. Достоверную информацию о состоянии экосистемы по цепи: воздух – вода – почва – растения (корма) – животные и человек. Объективная оценка токсико-экологической ситуации является одной из основных составляющих по снижению заболеваемости незаразной этиологии, повышению противоэпизоотических мероприятий и продуктивных качеств животных. Токсико-экологическое аудирование объектов животноводства должно проводиться ежегодно с составлением карт по району, где будут отмечены неблагополучные хозяйства по различным токсикантам.

2. Основные пути профилактики загрязнения окружающей среды. Уменьшение выбросов вредных веществ постоянных и передвижных источников загрязнения за счет изменения технологии, внедрение нового, более эффективного оборудования, создание безотходного производства, замкнутых систем водоснабжения, установка специальных фильтров.

3. Для извлечения из почвы тяжелых металлов проводить посевы растений-накопителей (сушеница топяная - кадмий, медь, железо; подофилл гималайский, черника обыкновенная – свинец, кадмий; черемуха – кобальт; брусника и черника – марганец).

Ветеринарная защита животных должна строиться на следующих принципах:

1. Повышение взаимoinформации агрономической зоотехнии, ветеринарной и санитарной служб о проводимых мероприятиях с применением ядохимикатов.

2. Главным условием предупреждения интоксикации животных пестицидами, является неукоснительное соблюдение всеми работниками сельского хозяйства правил хранения, транспортировки и применения пестицидов.

3. Токсичность мышьяка и тяжелых металлов в почвах может быть снижена разными способами, в зависимости от характера источника загрязнения и свойств самих почв. Увеличение окислительного состояния почв ограничивает биодоступность мышьяка и тяжелых металлов. Эффективно применение веществ, которые способствуют осаждению и связыванию тяжелых металлов и мышьяка (карбонат кальция). Внесение удобрений, главным образом, фосфатных, также снижает биодоступность тяжелых металлов и мышьяка. Отмечено смягчающее действие серы на токсичность мышьяка и тяжелых металлов в почвах. Недостаток в почве молибдена, применение для химической прополки производных дихлорфеноксиуксусной кислоты, способствует накоплению нитратов и превращению их в нитриты.

4. Для извлечения тяжелых металлов из сточных вод применяют: осаждение в виде сульфатов, адсорбцию на активированном угле, ионный обмен. Наибольшее применение находит дешевый и доступный реагент – известковое молоко (100г/л).

5. Для детоксикации организма животных используют этиотропные (адсорбция и выведение из организма) и патогенетические (нейтрализация поллютантов в химических реакциях) детоксиканты. К первой группе относят различные природные, минеральные адсорбенты: бентониты, цеолиты, гуминовые препараты, активированный уголь, сапрпель, зоосорб, атокс, микрокристаллическая целлюлоза и др., а ко второй – тиосульфат натрия и кальция, гипохлорит натрия, гемодез, витамины С, Е, В₁, В₁₂, пентацин, фосфицин, гамма-аминомасляная кислота, ксимедон и др.

6. Перед проведением лечебно-профилактических мероприятий (вакцинация, различные обработки лекарственными средствами), проводить токсико-экологическое аудирование и, по результатам, детоксикационные мероприятия.

РАЗДЕЛ III. ВЕТЕРИНАРНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

ГЛАВА 3. Общая токсикология

3.1. Понятие о токсинах и интоксикации

Слово токсин (toxikon) в переводе с греческого означает яд для стрел.

Очень много существует определений, что такое яды, начиная от Парацельса (1493-1541 г.г.): «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным». С ним перекликаются слова великого поэта древности Рудаки:

Что ныне снадобьем слывет, то завтра станет ядом

И что ж? Лекарством этот яд опять сочтут больные.

«Яд – мера, единство количества и качества действия химических веществ, в результате которого при определенных условиях возникает отравление» (Н.В. Саватеев, 1976). «Яд – химический компонент среды обитания, поступающий в количестве (реже – качестве) не соответствующем врожденным или приобретенным свойствам организма и, поэтому, несовместимый с его жизнью» (И.В. Саноцкий, 1970). С.В. Аничков трактует яды, как вещества, способные при взаимодействии на организм вызывать резкое нарушение нормальной жизнедеятельности, то есть отравление (токсический эффект) или прекращение жизни (летальный эффект).

На наш взгляд термины – яд, отравление на сегодняшний день не совсем отражают проблемы, не полностью раскрывают цель и задачи ветеринарной

токсикологии. Большинство при упоминании ядов или отравлении ассоциируют эти термины с экстремальными веществами и явлениями и больше ориентированно на человека. По отношению к животным, хотя и применяют эти термины, но правильнее говорить о токсинах и интоксикациях.

Любое вещество для организма может быть индифферентным лекарством или токсином. Активность токсинов зависит от их химической структуры, свойств, дозы, путей поступления, превращения, длительности контакта состояния организма и внешней среды.

На наш взгляд токсинами называется любые вещества вызывающие состояние интоксикации организма. Интоксикация является заболеванием животных и следствием нарушения взаимоотношения среды обитания и организмом, результатом токсикологического процесса. В самом деле токсикологическим действием обладают не только, как мы привыкли считать химические вещества, но и различные микроорганизмы проявляю свое агрессивное влияние на организм через токсины. Известны функции бактерий адгезивная – внедрение и прикрепление, инвазивная – размножение и распространение, токсигенная – выделение токсина. Первые две функции не вызывают заболеваний, только наступление третьей функции обеспечивает клинику заболеваний.

В данном случае конечно не уместно употреблять яд бактерий или отравляющая функция, а говорим токсин, токсигенная функция, что оправдывает выбор терминов в большинстве случаев токсин, интоксикация.

3.2. Классификация токсинов

Чрезвычайно важным является правильная классификация токсинов, т.е. отнесение того или иного токсина к тем или иным группам по родственным определяющим признакам. Существуют различные виды классификаций, они конечно далеки от совершенства, но они необходимы для науки и практики, при оказании неотложной помощи.

В первую очередь необходимо упомянуть о существовании деления токсинов, на экзогенные, поступающие извне с воздухом, водой, кормом

через кожу и эндогенные – которые образуются в самом организме (адреналин, гистамин и др.).

В основном принято классифицировать токсины по:

- 1) природе происхождения;
- 2) механизму действия на организм;
- 3) степени токсичности (классу токсичности);
- 4) производственной классификации.

При всем многообразии природа происхождения токсинов их можно разделить на две большие группы (табл. 4).

Классификация по механизму действия основана на избирательном действии токсинов, одни могут реагировать только на отдельные рецепторы и определенные компоненты клеток, другие на несколько рецепторов и многие компоненты клеток. При этом очевидно, что первая группа токсинов будет более агрессивной, нежели вторая.

По механизму действия можно разделить условно (табл. 5).

Классификация токсинов по степени токсичности очень трудоемкая, несовершенная и в большей степени подходит для пестицидов, ядохимикатов. В основу классификации положена среднелетальная доза (LD_{50}), которая вызывает 50% гибели экспериментальных животных (чаще всего белых мышей, белых крыс) и вычисляется по специальной методике (будет описана в разделе «Токсикологическая оценка»).

Таблица 4

Классификация токсинов по признаку происхождения.

Химические токсины	Токсины биологического происхождения
<p style="text-align: center;"><u>Металлы</u></p> Ртуть Свинец Кадмий Сурьма Мышьяк Хром Кобальт Никель Олово	<p style="text-align: center;"><u>Бактериальные токсины</u></p> Токсин clostridium botulinum. Энтеротоксины стафилококковые
<p style="text-align: center;"><u>Пестициды, метаболиты и продукты их деградации</u></p> Хлорорганические инсектициды Фосфорорганические инсектициды Дитиокарбаматы Метилбромид	<p style="text-align: center;"><u>Микотоксины</u></p> Афлатоксины В ₁ , В ₂ , G ₁ , G ₂ , М ₁ Охратоксин А Стеригматокцистин Патулин Трихотецены (включая Т-2 токсин, НТ-2 токсин, диацетоксискирпенол, дезоксиниваленол) Цитриринин Зеараленон
<p style="text-align: center;"><u>Радиоизотопы</u></p> Цезий – 137 Стронций-90 Йод - 131	<p style="text-align: center;"><u>Токсины одноклеточных и многоклеточных водорослей</u></p> Сакситоксин Гониутоксины

Таблица 5.

Классификация токсинов по механизму действия на организм животных.

В зависимости от преимущественного поражения тех или иных органов или систем:	По специфическому действию:
- нейротропные; - гепатотропные; - нефротоксические; - кардиотоксические; - токсины крови и кроветворных органов.	- аллергены; - эмбриотоксины; - тератогены; - мутагены; - канцерогены; - иммунодепрессанты.

Для белых мышей или белых крыс при однократном введении внутрь (принята для пестицидов):

Сильнодействующие токсины – ЛД₅₀ до 50 мг/кг;

Высокотоксичные – ЛД₅₀ 50-200 мг/кг;

Среднетоксичные – ЛД₅₀ 200-1000 мг/кг;

Малотоксичные – ЛД₅₀ более 1000 мг/кг.

Для рыб (СК₅₀ при 72-96-часовом их воздействии):

Высокотоксичные – до 1 мг/л;

Сильнотоксичные – 1-10 мг/л;

Умеренно токсичные – 10-100 мг/л;

Слаботоксичные – 100-1000 мг/л;

Очень слаботоксичные вещества – более 1000 мг/л.

Для пчел (ЛД₅₀ на пчелу при топикальном нанесении пестицида на средне-спинку 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.

Для токсинов, которые могут поступать в организм в течение длительного времени, устанавливают такой показатель как кумуляция, которая может быть функциональной и материальной и определяется коэффициентом кумуляции.

По функциональной кумуляции токсины делят на 4 группы (Л.И. Медведь, 1977):

1.Сверхкумуляция – Ккум. меньше 1;

2.Выраженная – Ккум. 1-3;

3.Умеренная – Ккум. 3-5;

4.Слабовыраженная – Ккум. больше 5.

По кожно-резорбтивной токсичности вещества делят на три группы (Л.И. Медведь, 1977) по результатам исследований на крысах или кроликах:

Резко выраженная токсичность – ЛД₅₀ меньше 300 мг/кг, кожно-оральный коэффициент меньше 1.

Выраженная токсичность – ЛД₅₀ 300-1000 мг/кг, кожно-оральный коэффициент 1-3;

Слабовыраженная токсичность – ЛД₅₀ более 1000 мг/кг, кожно-оральный коэффициент больше 3.

3.3. Токсический процесс

Действие веществ, приводящее к нарушению функций биологических систем, называется токсическим действием. В основе токсического действия лежит взаимодействие вещества с биологическим объектом на молекулярном, клеточном, органном и системном уровнях. взаимодействие токсиканта и биологического объекта на молекулярном уровне лежит в основе механизма токсического действия. В результате токсического действия веществ на биологические системы развивается токсический процесс.

Токсичность проявляется и может быть изучена только в процессе взаимодействия химического вещества и биологических систем (клетки, изолированного органа, организма, популяции).

Формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящих к её повреждению (т.е. нарушению её функций, жизнеспособности) или гибели называется *токсическим процессом*. Важнейшим элементом любого токсикологического исследования является изучение характеристики, закономерностей формирования токсического процесса. Поэтому токсикология – это наука о токсическом процессе.

Механизмы формирования и развития токсического процесса, его качественные и количественные характеристики, прежде всего, определяются строением вещества и его действующей дозой (рис. 4).



Рис.4. Основные характеристики токсического действия

Формы, в которых проявляется токсический процесс, зависят также и от вида биологического объекта и его свойств.

Внешнего потребителя токсикологических знаний (врача, эколога и т.д.) прежде всего, интересует токсичность рассматриваемого вещества, пагубные последствия вредного действия этого вещества на организм. Знание этого является основой профилактики и лечения токсикозов.

Поэтому предмет науки токсикологии, призванной развивать и углублять наши представления о явлениях, возникающих при взаимодействии химических веществ и живых организмов, можно определить как науку о токсичности и токсическом процессе.

3.3.1. Формы проявления токсического процесса на разных уровнях организации жизни

Внешние, регистрируемые признаки токсического процесса называются его проявлениями.

Проявления токсического процесса определяются уровнем организации биологического объекта, на котором изучается токсичность вещества:

- клеточном;
- органном;
- организменном;
- популяционном.

Если токсический эффект изучают на уровне клетки, то судят прежде всего о цитотоксичности вещества. Цитотоксичность выявляется при непосредственном действии соединения на структурные элементы клетки.

Цитотоксичность изучают при:

- использовании культур клеток для оценки токсичности новых веществ в опытах *in vitro*;
- исследовании механизмов токсического действия веществ;
- проведении процедуры биотестирования (выявления токсикантов) объектов окружающей среды и т.д.

На клеточном уровне токсический процесс проявляется:

- обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки (изменение формы, сродства к красителям, подвижности и т.д.);
- преждевременной гибелью клетки (некроз, апоптоз);
- мутациями (генотоксичность).

Если в процессе изучения токсических свойств вещества исследуют его повреждающее действие на отдельные органы и системы, то судят об органной токсичности соединений: нейротоксичности, гепатотоксичности, гематотоксичности, нефротоксичности и т.д.

Органную токсичность оценивают при:

- изучении свойств (биологической активности, вредного действия) новых химических веществ;
- диагностике заболеваний, вызванных химическими веществами.

Со стороны органа или системы токсический процесс проявляется:

- функциональными реакциями (спазм, падение артериального давления, учащение дыхания, усиление диуреза, лейкоцитоз и т.д.);
- заболеваниями органа;
- неопластическими процессами.

На уровне целостного организма токсический процесс проявляется:

- интоксикациями (болезнями химической этиологии);

- транзиторными токсическими реакциями - быстро и самопроизвольно проходящими состояниями, сопровождающимися кратковременной утратой продуктивности животных (например, раздражение глаз, дыхательных путей; седативно-гипнотические состояния и т.д.);

- аллобиозом - стойкими изменениями реактивности организма на воздействие физических, химических, биологических факторов окружающей среды (аллергия, иммуносупрессия, снижение резистентности и т.д.);

- специальными токсическими процессами - развивающимися лишь у части животных из популяции, как правило, в особых условиях (действие дополнительных веществ; в определенный период жизнедеятельности организма и т.д.) и характеризующимися продолжительным скрытым периодом (канцерогенез, эмбриотоксичность, нарушение репродуктивных функций и т.д.).

Токсическое действие веществ, регистрируемое на популяционном и биогеоэкологическом уровне, может быть обозначено как экотоксическое.

Экотоксический процесс на уровне популяции проявляется:

- ростом заболеваемости, смертности, числа врожденных дефектов развития, уменьшением рождаемости;

- нарушением демографических характеристик популяции (соотношение возрастов, полов и т.д.);

- падением средней продолжительности жизни (хозяйственного использования) животных данной популяции.

Знание множественности форм проявлений токсического процесса современным врачом, экологом, специалистом в области управления необходимо для:

- правильной организации изучения токсичности новых химических веществ и интерпретации получаемых результатов;

- выявления пагубных последствий действия токсикантов на животных и окружающую среду;

- планирования и проведения мероприятия по выявлению и санации очагов химической опасности для отдельных животных, стад, животноводства в целом.

Основные характеристики токсического процесса, выявляемого на уровне целостного организма

Токсические процессы, выявляемые на уровне организма, можно отнести к двум основным группам:

1. Процессы, формирующиеся по пороговому принципу.

Причинно-следственная связь между фактом действия вещества и развитием процесса носит безусловный характер: при действии веществ в дозах ниже определенных уровней токсический процесс не развивается; при достижении определенной дозы процесс развивается непременно. Зависимость "доза-эффект" прослеживается на уровне каждого отдельного организма, при этом, чем больше доза, тем значительнее проявления токсического процесса. К этой группе относятся: интоксикации, транзиторные токсические реакции, некоторые аллобиотические состояния.

2. Процессы, развивающиеся по беспороговому принципу.

Причинно-следственные связи между фактом действия вещества и развитием процесса носят вероятностный характер: вероятность формирования эффекта сохраняется при действии на организм даже одной молекулы токсиканта, вместе с тем у отдельных организмов процесс может и не развиваться несмотря на значительное увеличение дозы вещества (близкие смертельным). Дозовая зависимость выраженности повреждающего действия, как правило, прослеживается на уровне популяции - чем больше доза, тем у большей части особей исследуемой группы регистрируется эффект. К таким токсическим процессам относятся: некоторые аллобиотические состояния, специальные токсические процессы (канцерогенез, тератогенез, нарушение репродуктивных функций и т.д.).

3.3.2. Интоксикация (отравление)

Из всех форм проявления токсического процесса наиболее изученной и в наибольшей степени привлекающей внимание врача является интоксикация. Механизмы формирования и особенности течения интоксикаций, зависят от строения ядов, их доз, условий взаимодействия с организмом.

Выделяют следующие общие характеристики этой формы токсического процесса.

1. В зависимости от продолжительности взаимодействия химического вещества и организма интоксикации могут быть острыми, подострыми и хроническими.

Острый называется интоксикация, развивающаяся в результате однократного или повторного действия веществ в течение ограниченного периода времени (как правило, до нескольких суток).

Подострой называется интоксикация, развивающаяся в результате непрерывного или прерываемого во времени (интермитирующего) действия токсиканта продолжительностью до 90 суток.

Хронической называется интоксикация, развивающаяся в результате продолжительного (иногда годы) действия токсиканта.

Не следует путать понятие острой, подострой, хронической интоксикации с острым, подострым, хроническим течением заболевания, развившегося в результате контакта с веществом. Острая интоксикация некоторыми веществами (диоксины, галогенированные бензофураны, паракват и др.) может сопровождаться развитием длительно текущего (хронического) патологического процесса.

2. Периоды интоксикации. Как правило в течении любой интоксикации можно выделить четыре основных периода: период контакта с веществом, скрытый период, период разгара заболевания, период выздоровления. Иногда особо выделяют период осложнений. Выраженность и продолжительность каждого из периодов зависит от вида и свойств

вещества, вызвавшего интоксикацию, его дозы и условий взаимодействия с организмом.

3. В зависимости от локализации патологического процесса интоксикация может быть местной и общей.

Местной называется интоксикация, при которой патологический процесс развивается непосредственно на месте аппликации яда. Возможно местное поражение глаз, участков кожи, дыхательных путей и легких, различных областей желудочно-кишечного тракта. Местное действие может проявляться альтерацией тканей (формирование воспалительно-некротических изменений - действие кислот и щелочей на кожные покровы и слизистые; раздражающих веществ на глаза, кожу, слизистые желудочно-кишечного тракта, легкие и т.д.) и функциональными реакциями (без морфологических изменений - сужение зрачка при действии фосфорорганических соединений).

Общей называется интоксикация, при которой в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе удаленные от места аппликации токсиканта. Причинами общей интоксикации, как правило, являются: резорбция токсиканта во внутренние среды организма, резорбция продуктов распада пораженных покровных тканей, рефлекторные механизмы.

Если какой-либо орган или система имеют низкий порог чувствительности к токсиканту, в сравнении с другими органами, то при определенных дозовых воздействиях возможно избирательное поражение этого органа или системы. Вещества, к которым порог чувствительности того или иного органа или системы значительно ниже, чем других органов, иногда обозначают как *избирательно действующие*. Для их обозначения используют такие термины как: нейротоксиканты (например, психотомиметики), нефротоксиканты (например, соли ртути), гепатотоксиканты (например, четыреххлористый углерод), гематотоксиканты (например, мышьяковистый водород) и т.д. Такое действие развивается крайне редко, как правило, при

интоксикациях чрезвычайно токсичными веществами (например, ботулотоксином, аманитином). Чаще общее действие ксенобиотика сопровождается развитием патологических процессов со стороны нескольких органов и систем (например хроническое отравление мышьяком - поражение периферической нервной системы, кожи, легких, системы крови).

В большинстве случаев интоксикация носит смешанный, как местный, так и общий характер.

4. В зависимости от интенсивности воздействия токсиканта (характеристика, определяющаяся дозо-временными особенностями действия) интоксикация может быть тяжелой, средней степени тяжести, и легкой.

Тяжелая интоксикация - угрожающее жизни состояние. Крайняя форма тяжелой интоксикации - смертельное отравление.

Интоксикация **средней** степени тяжести - интоксикация, при которой возможны длительное течение, развитие осложнений, необратимые повреждение органов и систем.

Легкая интоксикация - заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.

3.3.3. Другие формы токсического процесса

Транзиторные токсические реакции наиболее часто развиваются вследствие раздражающего и седативно-гипнотического действия токсикантов. Явления раздражения слизистой дыхательных путей, глаз, кожи отмечаются при остром воздействии многими веществами - альдегидами, кетонами, галогенами и т.д. Не являясь заболеванием, это состояние, обращает на себя внимание, поскольку субъективно тяжело воспринимается и нарушает и снижает продуктивность животных. При действии наркотических средств, многих лекарств, органических растворителей проявляется их седативно-гипнотическое действие (опьянение).

Транзиторные токсические реакции являются следствием только острого действия химических веществ. Увеличение дозы токсиканта

приводит к превращению реакции в интоксикацию, например, раздражения – в воспалительный процесс и т.д. Токсические реакции могут угрожать жизни так и не трансформировавшись в болезнь (рефлекторная смерть от остановки сердечной деятельности и дыхания при ингаляции аммиака в высоких концентрациях).

Аллобиоз. К числу аллобиотических состояний можно отнести:

- умеренную иммуносупрессию и, как следствие, повышение чувствительности к инфекции;
- аллергизацию организма и повышение чувствительности к токсикантам;
- фотосенсибилизацию покровных тканей некоторыми веществами (псораленом; аминобензойной кислотой и т.д.);
- изменение скорости метаболизма ксенобиотиков, в результате длительного приема веществ;
- постинтоксикационные астении;
- "доклинические" формы патологии и др.

Аллобиотические состояния развиваются в результате острых, подострых и хронических воздействий, могут быть этапом на пути развития интоксикации (субклинические формы патологии различных органов и систем), следствием перенесенной интоксикации (остаточные явления) и, наконец, самостоятельной формой токсического процесса.

Специальные токсические процессы. Развивается в результате острых, подострых и хронических воздействий ксенобиотиков. Как правило, в основе специальных токсических процессов лежит способность веществ воздействовать на генетический код.

3.4. Современное представление о токсикодинамике и токсикокинетике

Знания токсикодинамики и токсикокинетике имеют определяющее значение при разработке методов индикации токсинов, антидотов, оказании экстренной помощи при интоксикациях.

Токсикодинамика – это совокупность эффектов токсикантов и механизмы их действия.

Токсические вещества, впрочем, как и лекарственные действуют по 3 путям, других просто не существует и это определяет механизм действия:

1. Действие на специфические рецепторы, которое приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

2. Физико-химическое действие на мембраны клеток, изменение потоков ионов клеток нервной и мышечной систем, определяющих трансмембранный электрический потенциал.

3. Прямое химическое взаимодействие – токсические вещества могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток, что лежит в основе применения многих антидотов при интоксикациях химическими веществами, например свинца.

Токсикокинетика – процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения токсинов. Для характеристики токсикокинетики необходимы некоторые параметры:

Константа скорости абсорбции (K_a) - скорость поступления в кровь.

Константа скорости элиминации (K_{el}) - скорость исчезновения из организма путем биотрансформации и выведения.

Константа скорости экскреции (K_{ex}) - скорость выведения с мочой, калом, молоком, слюной и т. д.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) - уменьшение вдвое концентрации.

Общий клиренс (Cl) - скорость очищения организма. Выделяют почечный и внепочечный (прежде всего с желчью). Общий клиренс является суммой почечного и внепочечного клиренса.

3.5. Общие механизмы токсического действия

Взаимодействие токсиканта или продуктов его превращения в организме со структурными элементами биосистем, лежащее в основе развивающегося токсического процесса, называется механизмом

токсического действия. Взаимодействие осуществляется за счет физико-химических и химических реакции.

Как правило, в основе токсического действия лежат химические реакции токсиканта с определенным структурным элементом биологической системы.

В настоящее время классы биологических молекул и молекулярных комплексов, рассматриваются лишь как вероятные рецепторы (мишени) действия токсикантов. Однако рассмотрение их в этом плане вполне правомочно, поскольку в основе действия некоторых хорошо изученных токсикантов лежит взаимодействие с представителями именно этих классов биомолекул.

Определение понятия «рецептор» в токсикологии. Любой структурный элемент биологической системы, с которым вступает в химическое взаимодействие токсикант называется рецептором или мишенью. Термин «рецептор» был предложен в 1913 году Паулем Эрлихом.

В биологии термин «рецептор» в основном используется для обозначения структур, принимающих непосредственное участие в восприятии и передаче биологических сигналов, и способных избирательно связывать помимо нейромедиаторов, гормонов, субстратов и чужеродные соединения.

В токсикологии в настоящее время под рецептором понимают участки относительно специфического связывания на биосубстрате ксенобиотиков (или эндогенных молекул), при условии, что процесс связывания подчиняется закону действующих масс. В качестве рецепторов могут выступать целые молекулы белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов или их фрагменты. В отношении фрагмента биомолекулы, которая непосредственно участвует в образовании комплекса с химическим веществом, часто используют термин – «рецепторная область». Например, рецептором оксида углерода и оксида азота в организме является молекула

гемоглобина или другого гемопротеида, а рецепторной областью - ион двухвалентного железа в молекуле белка.

По мере усложнения организмов в процессе эволюционного развития формировались специальные молекулярные комплексы - элементы биологических систем, обладающие высоким сродством к отдельным химическим веществам, выполняющим функции биорегуляторов (гормоны, нейромедиаторы и т.д.). Участки биологических систем, обладающие наивысшим сродством к отдельным специфическим регуляторам называются «*селективные рецепторы*». Вещества, взаимодействующие с селективными рецепторами в соответствии с законом действующих масс, называются *лигандами* селективных рецепторов. Взаимодействие эндогенных лигандов с селективными рецепторами имеет особое значение для поддержания гомеостаза. Многие селективные рецепторы состоят из нескольких субъединиц, из которых лишь часть имеет участки связывания лигандов. Часто термин «рецептор» используют для обозначения только таких лиганд-связывающих субъединиц.

Рецепторы, строение и свойства которых кодируется с помощью специальных генов или постоянных генных комплексов называются *постоянные рецепторы*. К числу постоянных рецепторов относятся:

1. Рецепторы нейромедиаторов и гормонов. Как и другие селективные рецепторы, эти рецепторы способны избирательно взаимодействовать и с некоторыми ксенобиотиками (например, фармакологическими препаратами). Ксенобиотики могут при этом выступать как в качестве агонистов, так и антагонистов эндогенных лигандов. В итоге активируется или подавляется определенная биологическая функция, находящаяся под контролем данного рецепторного аппарата;

2. Ферменты - белковые структуры, селективно взаимодействующие с субстратами, превращение которых они катализируют. Ферменты также могут взаимодействовать с чужеродными веществами, которые в этом случае

становятся либо ингибиторами, либо аллостерическими регуляторами их активности;

3. Транспортные белки, которые избирательно связывают эндогенные лиганды определенного строения, осуществляя их депонирование или перенос через различные биологические барьеры. Токсиканты, взаимодействующие с транспортными белками, также выступают либо в качестве их ингибиторов, либо аллостерических регуляторов.

Выделяют еще *рецепторы с изменяющейся структурой*. К ним относятся основному антитела и антигенсвязывающие рецепторы Т-лимфоцитов. Рецепторы данного типа формируются в клетках предшественниках зрелых клеточных форм вследствие индуцированной внешними воздействиями рекомбинации нескольких генов, контролирующей их синтез. Если рекомбинация осуществилась в процессе дифференциации клеток, то в зрелых элементах будут синтезироваться рецепторы только определенного строения. Таким способом формируются селективные рецепторы к конкретным лигандам, а пролиферация приводит к появлению целого клона клеток, содержащих эти рецепторы.

Спектр энергетических характеристик рецептор-лигандного взаимодействия необыкновенно широк: от формирования слабых, легко разрушающихся связей, до образования необратимых комплексов. Характер взаимодействия и структура сформировавшегося комплекса зависят не только от строения ксенобиотика, конформации рецептора, но и от pH, ионной силы и других свойств среды. В соответствии с законом действующих масс, количество образовавшихся комплексов вещество-рецептор определяется энергией взаимодействия (средством) и содержанием обоих компонентов реакции (вещества и рецептора к нему) в биологической системе.

Рецепторы могут быть «немыми» и активными. «Немой» рецептор – это структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с веществом не приводит к формированию ответной реакции (например,

связывание мышьяка белками, входящими, например, в состав таких производных кожи, как волосы, ногти, когти, копытный рог).

Активный рецептор – это структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с токсикантом инициирует токсический процесс. Для обозначения структурных элементов, взаимодействуя с которыми токсикант инициирует токсический процесс, вместо термина «рецептор», часто используют термин «структура-мишень». Токсическое действие вещества выражено тем сильнее, чем большее количество активных рецепторов (структур-мишеней) вступило во взаимодействие с токсикантом.

Чем меньше количество токсиканта связывается с «немыми» рецепторами, чем эффективнее оно действует на активный рецептор (структуру-мишень) и чем большее значение имеет рецептор и повреждаемая биологическая система для поддержания гомеостаза целостного организма тем выше токсичность вещества.

Одним из фундаментальных положений токсикологии, доказанным многочисленными исследованиями является тот факт, что любая клетка, ткань, орган содержат огромное количество потенциальных рецепторов различных типов, с которыми могут вступить во взаимодействие лиганды. Связывание лиганда (как эндогенного вещества, так и ксенобиотика) на рецепторе данного типа является избирательным лишь в определенном диапазоне концентраций. Увеличение концентрации лиганда в биосистеме приводит к расширению спектра типов рецепторов, с которыми он вступает во взаимодействие, а следовательно, изменению его биологической активности.

Основными мишенями (рецепторами) токсического действия могут быть: структурные элементы межклеточного пространства, структурные элементы клеток организма, а также структурные элементы систем регуляции клеточной активности.

Действие токсикантов на элементы межклеточного пространства.
Каждая клетка организма окружена водной средой - интерстициальной или

межклеточной жидкостью. Для клеток крови межклеточной жидкостью является плазма крови.

Основные свойства межклеточной жидкости: её электролитный состав и определенное осмотическое давление. Электролитный состав определяется главным образом содержанием ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- и др., а осмотическое давление определяется присутствием белков, других анионов и катионов.

Межклеточная жидкость содержит многочисленные субстраты для клеточного обмена, продукты метаболизма клеток, молекулы-регуляторы клеточной активности. Попав в межклеточную жидкость, токсикант может изменять её физико-химические свойства, вступать в химическое взаимодействие с её структурными элементами. Изменение свойств межклеточной жидкости немедленно приводит к реакции со стороны клеток.

Возможны следующие механизмы токсического действия, обусловленные взаимодействием токсиканта с компонентами межклеточной жидкости:

Электролитные эффекты. Нарушение электролитного состава наблюдается при отравлении веществами, способными связывать ионы. Так, при интоксикациях фторидами (F^-), некоторыми комплексообразователями (ЭДТА- Na_2), другими токсикантами (этиленгликолем, метаболизирующим с образованием щавелевой кислоты), происходит связывание ионов кальция в крови и межклеточной жидкости, развивается острая гипокальциемия, сопровождающаяся нарушениями нервной деятельности, мышечного тонуса, свертывающей системы крови и т.д. Нарушение ионного баланса, в ряде случаев, может быть устранено введением в организм растворов электролитов.

pH-эффекты. Интоксикация рядом веществ, несмотря на высокую буферную емкость межклеточной жидкости, может сопровождаться существенным нарушением кислотно-основных свойств внутренней среды организма. Так, отравление метанолом приводит к накоплению в организме муравьиной кислоты, вызывающей тяжелый ацидоз. Изменение pH интерстициальной жидкости может быть также следствием вторичных токсических эффек-

тов и развиваться вследствие нарушения биоэнергетических процессов, гемодинамики (метаболический ацидоз или алкалоз), внешнего дыхания (газовый ацидоз или алкалоз). В тяжелых случаях нормализовать рН можно, вводя определенные буферные растворы.

Связывание и инактивация структурных элементов межклеточной жидкости и плазмы крови. В плазме крови содержатся структурные элементы, обладающие высокой биологической активностью, способные стать мишенью действия токсикантов. К их числу относятся, например, факторы свертывающей системы крови, гидролитические ферменты, разрушающие ксенобиотики и т.д. Следствием такого действия может стать не только интоксикация, но и аллобиоз. Например, угнетение активности триокрезилфосфатом (ТОКФ) карбоксилэстераз плазмы крови, разрушающих фосфорорганические соединения (ФОС), приводит к существенному повышению токсичности последних.

Нарушение осмотического давления. Существенные нарушения осмотического давления крови и интерстициальной жидкости при интоксикациях, как правило, носят вторичный характер (нарушение функций печени, почек, токсический отек легких). Развивающийся эффект пагубным образом сказывается на функциональном состоянии клеток, органов и тканей всего организма.

Действие токсикантов на структурные элементы клеток. Структурными элементами клеток, с которыми взаимодействуют токсиканты являются: белки, нуклеиновые кислоты, липидные элементы биомембран и селективные рецепторы эндогенных биорегуляторов (гормонов, нейромедиаторов и т.д.).

Взаимодействие токсикантов с белками. Токсический эффект может развиваться при нарушении основных функций белков: транспортной, структурной, ферментативной.

Нарушение свойств белков химическим веществом возможно различными способами, зависящими как от химического строения структуры ток-

сиканта, так и от структуры и функций белка. При этом возможны следующие эффекты: денатурация белка, блокада его активных центров, связывание активаторов и молекул, стабилизирующих белок и т.д.

К числу веществ, денатурирующих белки, относятся сильные щелочи, кислоты, окислители, ионы тяжелых металлов. В основе денатурации лежит повреждение внутрибелковых связей, поддерживающих вторичную, третичную структуру белка. При этом наиболее часто токсиканты взаимодействуют с $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, SH -группами аминокислот, образующих белки. Многочисленные токсиканты, связывающиеся с SH -группами, называются тиоловыми ядами. К числу тиоловых ядов относятся большинство тяжелых металлов, таких как ртуть, мышьяк, сурьма, таллий и органические соединения этих металлов. Другие металлы (свинец, кадмий, никель, медь, марганец, кобальт) более активно взаимодействуют с карбоксильными группами белков

Особое значение в токсикологии придают действию ксенобиотиков на ферменты, т.к. они играют важнейшую роль в обеспечении процессов жизнедеятельности. Поэтому вещества, модулирующие активность ферментов, обладают высокой биологической активностью и порой являются высокотоксичными.

Ферменты - это белки, выполняющие функции биологических катализаторов. Они ускоряют достижение состояния равновесия обратимых реакций, типа: $\text{AB} \leftrightarrow \text{A} + \text{B}$, путем снижения энергии активации субстратов. Высокая энергия активации многих ферментативных реакций препятствует их протеканию в условиях нормальной температуры организма. Например, *in vitro* предварительное нагревание увеличивает кинетическую энергию молекул перекиси водорода, что и инициирует процесс, который, будучи экзотермическим, в дальнейшем сам поддерживает свое течение. В условиях

же организма связывание H_2O_2 ферментом пероксидазой приводит к снижению энергии активации, что обеспечивает протекание реакции при температуре тела.

Скорость каталитических превращений веществ в организме определяется специфической активностью ферментов, их содержанием в клетках и тканях, наличием субстратов и регуляторов активности в среде. При нормальных условиях интенсивность процессов поддерживается на одном уровне. Регуляция осуществляется различными механизмами, среди которых основные - модуляция количества ферментов, их специфической активности, изменение биодоступности субстратов и т.д. (рис.5).

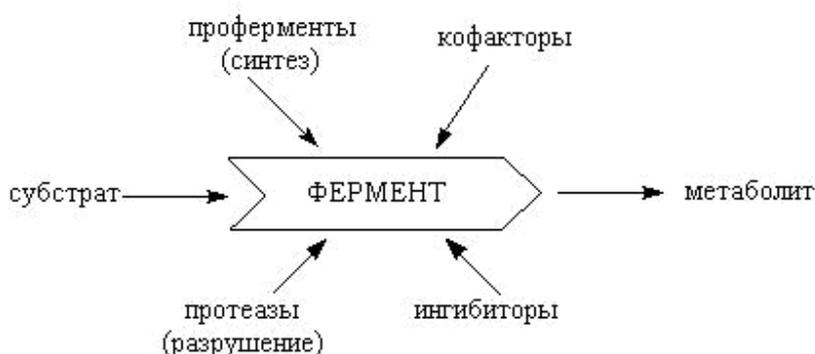


Рис.5. Механизмы регуляция ферментативных процессов

Возможные механизмы модуляции активности ферментов химическими веществами представлены в таблице 6.

Усиление каталитической активности. Усиление синтеза ферментов может быть вызвано поступлением в организм токсикантов-индукторов.

Таблица 6

Механизмы изменения каталитической активности ферментов в условиях действия токсикантов

Тип изменения активности	Механизм
Усиление каталитической активности	усиление синтеза ферментов блокада разрушения ферментов активация ферментов
Угнетение каталитической активности	угнетение синтеза ферментов ускорение разрушения ферментов угнетение специфической активности

Физиологическими индукторами синтеза ферментов являются многие субстраты и вещества, повышающие содержание коферментов в биосредах. Некоторые гормоны выступают в качестве индукторов синтеза белка. Так, трийодтиронин у тиреоэктомированных крыс существенно увеличивает содержание глюкозо-6-фосфатазы и НАДН-цитохром-с-редуктазы в микросомах печени. Стероидные гормоны - активные индукторы синтеза ферментов, например, триптофанпирролазы и др.

Особое значение для токсикологии имеет явление индукции ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков.

К числу индукторов таких ферментов относятся барбитураты, циклические углеводороды, полигалогенированные полициклические углеводороды и многие другие. Токсичность такого известного токсиканта, как диоксин в настоящее время связывают именно со способностью вызывать индукцию синтеза ферментов. Индукторами ферментов являются и такие известные канцерогены, как бенз[а]пирен и метилхолантрен.

Активность фермента зависит от наличия в биологической среде кофакторов или простетических групп. Функции кофакторов могут выполнять различные витамины и ионы металлов. Их избыточное поступление в организм может сопровождаться развитием интоксикации. Особенно опасно перенасыщение организма жирорастворимыми витаминами А и Д. Стойкое повышение содержания ионов кальция в цитоплазме клеток, отмечаемое при интоксикациях некоторыми веществами, сопровождается чрезмерной активацией ряда ферментов.

Существенное влияние на активность ферментов оказывают вещества, блокирующие процессы их разрушения. Все белковые молекулы в организме имеют определенное время жизни. Процессы непрерывного синтеза уравниваются столь же постоянным разрушением белков-ферментов. Период полужизни ферментов колеблется в широких пределах. Например, для альдолазы мышечной ткани крыс он составляет около 20 дней, для каталазы - 1

день, для триптофанпирролазы печени всего 2 часа. В процессе разрушения ферментов принимают участие протеазы и эндопептидазы. Разрушение короткоживущих белков осуществляется также ферментами комплекса Гольджи. Ингибиторами разрушения ферментов (и других белков) являются ингибиторы протеаз и пептидаз. К их числу, относятся некоторые карбамоил-фосфаты и др.

Разрушение ферментов содержащих SH-группы, как правило, начинается с окисления этих групп. Ксенобиотики с высоким восстановительным потенциалом, защищая сульфгидрильные группы, могут предотвращать разрушение ферментов. Эти эффекты также могут лежать в основе токсического процесса.

Особую роль в токсикологии играют механизмы активации лизосомальных ферментов, вызывающих, при выходе в цитоплазму, аутолиз клеток. Посредством такого механизма действуют на организм многочисленные вещества, например, CCl_4 .

Угнетение каталитической активности. Снижение активности ферментов при действии токсикантов может быть следствием подавления процессов синтеза апофермента и кофакторов, активации разрушения и угнетения специфической активности.

К числу наиболее распространенных кофакторов, помимо металлов, относятся железопорфирины, флавины, никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), пиридоксаль-фосфат, тиаминпирофосфат и др. Некоторые из этих веществ синтезируются в организме животных, а некоторые поступают в организм только с пищей в форме витаминов. Ряд веществ является конкурентами кофакторов ферментов. Так, дикумарол конкурентно препятствует утилизации печенью витамина К, необходимого для синтеза протромбина, поэтому через 1-4 суток после поступления его в организм в токсических дозах возможно развитие кровотечений угрожающих жизни.

Некоторые токсиканты нарушают образование коферментов, предшественники которых поступают в организм с пищей. Так, гидразин и его производные, взаимодействуя с пиридоксалем, содержащимся в клетках, образуют пиридоксальгидразоны, которые, в свою очередь, угнетают активность пиридоксалькиназы и блокируют тем самым синтез в организме пиридоксальфосфата. В итоге понижается активность большого числа ферментов, кофактором которых является пиридоксальфосфат (декарбоксилазы, трансаминазы и т.д.).

К числу полностью синтезируемых в организме кофакторов относятся железопорфирины. Блокада их синтеза приводит к тяжелым последствиям. Так, хроническое отравление свинцом сопровождается нарушением синтеза гема, вследствие чего развивается дефицит гемопroteинов (гемоглобина, миоглобина, гемсодержащих ферментов).

Активация процесса разрушения ферментов токсикантами, как механизм их токсического действия, встречается редко. Катаболизм некоторых ферментов усиливается на фоне хронической интоксикации препаратами стероидных гормонов и их аналогами. Но наиболее часто в основе интоксикации лежит угнетение токсикантом специфической активности ферментов.

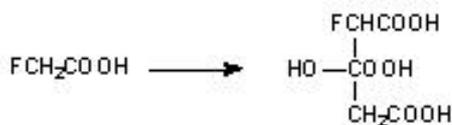
Выделяют следующие механизмы ингибиторного действия ксенобиотиков.

Конкурентное ингибирование. В основе взаимодействия лежит конкуренция токсиканта с субстратом за активный центр фермента.

В этом случае токсикант может вступать в превращение вместо основного субстрата как *конкурентный субстрат*.

Механизм этого явления был раскрыт при изучении токсических свойств фторацетата. Это соединение, само по себе практически не токсичное, попадая в организм, претерпевает превращения, приводящие к образованию высокотоксичного соединения – фторлимонной кислоты. Фторацетат вступает во взаимодействие с коэнзимом А, образуя

фторацетаткоэнзим А. Последний конденсируется со щавелевоуксусной кислотой, образуя фторлимонную кислоту:



Фторлимонная кислота, являясь структурным аналогом лимонной, взаимодействует с ферментом аконитатгидратазой с образованием прочного фермент-ингибиторного комплекса. Таким образом, аконитатгидратаза в обычных условиях катализирующая превращение лимонной кислоты в цикле Кребса, оказывается выключенной из цепи биохимических реакций. Это приводит к накоплению в тканях лимонной кислоты и нарушению функционирования цитратного цикла Кребса. Такие биохимические изменения влекут за собой тяжелые нарушения энергетического обмена. Так как реакции цикла Кребса сопровождаются освобождением основной массы энергии окислительно-восстано-вительных процессов около половины которой аккумулируется в макроэргических связях АТФ, то становится понятным, почему блокирование цикла Кребса фторлимонной кислотой, образовавшейся из фторацетата, приводит к развитию тяжелой интоксикации. Это явление получило название «летальный синтез». Сходным образом действуют и другие фторорганические соединения. К их числу относятся, помимо фторацетата, метилфторацетат, диоксифторглицеролы, фторэтанол, фторальдегиды, фторпроизводные некоторых органических кислот. Общим для всех этих соединений является способность метаболизироваться до высокотоксичной фторлимонной кислоты, то есть действовать по принципу летального синтеза.

Существуют и другие примеры летального синтеза, например образование из этиленгликоля щавелевой кислоты, окисление метилового спирта альдегиддегидрогеназой до формальдегида и муравьиной кислоты.

Конкурентный тип ингибирования развивается также при образовании прочных ковалентных связей между токсикантами и активными центрами

некоторых ферментов. Этот вид ингибирования приводит к полному прекращению ферментативной активности. Таким способом фосфорорганические соединения взаимодействуют с ацетилхолинэстеразой.

Часто, конкурентные ингибиторы ферментов структурно напоминают их субстраты.

Неконкурентное ингибирование. В данном случае токсикант взаимодействует с добавочным, аллостерическим, центром фермента, изменяя при этом конформацию активного центра и снижая, тем самым, его сродство к субстрату. Таким способом упомянутая выше фторлимонная кислота угнетает активность транслоказы, фермента, обеспечивающего активный транспорт цитрата через мембраны митохондрий, а мышьяк, ртуть и их соединения – ферменты, содержащие SH-группы.

Для осуществления ферментативной активности ферменты нуждаются в присутствии в среде ионов металлов: Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} и др. Связывание этих металлов токсикантами приводит к угнетению активности. Таков механизм токсического действия комплексообразователей (ЭДТА, дитизона), салициловой кислоты и др. Особое токсикологическое значение имеют вещества, взаимодействующие с железом, кобальтом, медью, входящими в структуру более сложных простетических групп ферментов (гем-содержащие ферменты, цитохромы, каталаза, пероксидаза, гемоглобин, миоглобин). К числу подобных токсикантов относятся цианиды, сульфиды, азиды, монооксиды углерода и азота и др.

Некоторые ферменты находятся под контролем таких специальных систем, как система восстановленный-окисленный глутатион регулирующей активность SH-содержащих ферментов (пирофосфатаза, фосфоглицеральдегиддегидрогеназа, гемоглобин-редуктаза и др.). Токсиканты, снижающие содержание восстановленного глутатиона в тканях, такие как гидроксилламин, фенилгидразин, дихлорэтан и др., подавляют активность указанных ферментов.

Поскольку все процессы в живых организмах протекают при участии ферментов, и все фундаментальные свойства живых систем неразрывно связаны с нормальным течением этих процессов и любые проявления жизни могут быть нарушены теми или иными токсическими веществами, изменяющими активность ферментов.

Взаимодействие токсикантов с нуклеиновыми кислотами. Дезоксирибонуклеиновые кислоты - основной компонент хромосомного аппарата клеток. Рибонуклеиновые кислоты представлены информационной, транспортной, рибосомальной РНК. Многие ксенобиотики могут вступать во взаимодействие с нуклеиновыми кислотами и изменять их функции и свойства.

К числу веществ, вступающих в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, относятся этиленоксид, этиленимин, гидразин и его производные, гидроксилламин, нитрозамины, аренокисды, полициклические углеводороды, метаболиты афлатоксинов, соединения мышьяка и многие другие вещества. Эти токсиканты, образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот. Измененные таким образом молекулы ДНК могут подвергаться дальнейшей ферментативной и неферментативной трансформации вплоть до разрушения под воздействием эндонуклеаз.

Вещества с бифункциональными активными группами (иприты) могут образовывать с двунитевой молекулой ДНК перекрестные связи, при этом становится невозможным расхождение нитей двойной спирали, необходимое для обеспечения синтеза белков, клеточного деления.

Токсиканты способны вступать во взаимодействие не только с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, но и с углеводно-фосфатной основой молекулы нуклеиновой кислоты. При этом происходит её денатурация. Таким образом может взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами в частности формальдегид.

Многие ксенобиотики образуют нековалентные связи с ДНК. При этом меняется конформация макромолекул. Так, известно высокое сродство к нуклеиновым кислотам производных акридина, которые, встраиваясь в молекулу ДНК между соседними парами оснований (интеркаляция), изменяют её структуру. Таков же, вероятно, механизм действия этидиумбромида, профлавина и др.

Антрациклин, хлорахин, актиномицин и некоторые другие антибиотики также изменяют конформацию нуклеиновых кислот, не образуя с ними ковалентных связей.

Взаимодействие токсикантов с липидами. Важнейшая функция липидов - формирование биологических мембран. Вещества, которые разрушают или изменяют структуру липидов, нарушая взаимодействие между молекулами липидов (гидрофобные связи) повреждают биологические мембраны. Такие вещества поэтому называются мембранотропными. К числу таких относятся многие спирты, предельные и галогенированные углеводороды («неэлектролиты» по Н.В. Лазареву), детергенты (поверхностно-активные вещества), а также токсические вещества, обладающие фосфолипазной активностью (яды змей и т.д.). Ряд токсикантов оказывает опосредованное мембранотоксическое действие, повышая уровень внутриклеточного Ca^{2+} , активируя эндогенные фосфолипазы, свободнорадикальные процессы в клетках и т.д.

Современные методы изучения локализации рецепторов и их взаимодействия с токсикантами. Выяснение характера распределения рецепторов различных токсикантов в тканях, клетках, субклеточных структурах возможно с помощью различных методических приемов. Непрямым методом является обнаружение в исследуемом материале эндогенных биорегуляторных веществ, аналогами которых является токсикант, или ферментов их обмена. Как правило, для этой цели используют гистологические методы (гистохимия, иммуногистохимия). Такими способами, например, выявляют области синтеза, депонирования или

разрушения нейромедиаторов (ГАМК, серотонина, дофамина, норадреналина, гистамина и т.д.).

Часто для выявления рецепторов в органах и тканях используют метод автордиографии. При этом о характере их распределения часто судят по особенностям связывания токсикантов, меченых радиоактивными изотопами (радиолигандов). С помощью этого метода возможно изучение и внутриклеточной локализации рецепторов.

Метод компьютерной томографии, в частности позитронно-эмиссионная компьютерная томография, позволяет прижизненно изучать локализацию рецепторов токсикантов в тканях. Для этого в организм обследуемого вводят рецепторспецифичные радиолиганды (сам токсикант или его аналоги), меченные радионуклидами, испускающими позитроны, локализацию которых в различных органах, по прошествии некоторого инкубационного периода, и выявляют с помощью соответствующей аппаратуры. С помощью такого подхода можно изучить распределение рецепторов в любом интересующем органе.

Селективное связывание токсиканта с рецепторами одного типа характерно для очень небольшого числа высокотоксичных соединений (например, некоторые ФОС, ботулотоксин, сакситоксин, тетродотоксин, аманитин). Часто вещество имеет примерно одинаковое сродство к нескольким рецепторам, взаимодействие с которыми и приводит к формированию вполне определенного биологического эффекта (профиля токсических реакций). В этой связи, особенности проявлений интоксикации одним и тем же веществом, но различных степеней тяжести, обусловлено не только увеличением количества рецепторов одного типа, связавшихся с токсикантом, но и расширением спектра вступивших во взаимодействие рецепторов.

В ряде случаев токсический эффект в большей степени связан с взаимодействием ксенобиотика с менее чувствительными, но более значимыми для поддержания гомеостаза рецепторами. Так, интоксикация

нейролептиками в основном проявляется эффектами, обусловленными блокадой холинэргических структур (эти нарушения, устраняются в значительной степени ингибиторами холинэстеразы).

При изучении механизмов токсического действия веществ, важным является определение рецепторного профиля их действия в широком диапазоне доз. В ходе этих исследований изучают виды рецепторов, с которыми может вступить во взаимодействие токсикант и количественные характеристики этого взаимодействия. Сравнение биологических эффектов, вызываемых действием на организм близких по строению, но различающихся по рецепторному профилю токсикантов, позволяет оценить значение каждого из механизмов формирования токсического процесса.

Поскольку токсичность веществ во многом определяется их способностью взаимодействовать с рецепторами определенных типов, количественная оценка сродства конкретного вещества к конкретному рецептору порой имеет решающее значение для выявления механизма его токсического действия.

Количественно оценить сродство токсиканта к рецептору можно с помощью радиолигандного метода исследования. И хотя эффекты, развивающиеся вследствие взаимодействия, остаются вне поля зрения исследователя и в ходе работы не представляется возможным решить вопрос, является ли исследуемое вещество агонистом или антагонистом (активатором или ингибитором) данного рецептора, тем не менее, сочетание данного метода с биохимическими и физиологическими методиками позволяет получить развернутую картину механизма действия токсиканта и формирования ответной реакции биосистемы.

Принцип метода радиолигандного метода состоит в добавлении в инкубационную среду, содержащую рецептор, меченного изотопом токсиканта (радиолиганда) в возрастающей концентрации. Метод пригоден для исследования свойств веществ, прочно фиксирующихся на рецепторе (например, холинолитиков: скополамин, атропина, дитрана и т.д.). В ходе

экспериментов изучают зависимость количества образовавшегося радиолиганд-рецептор-ного комплекса от концентрации радиолиганда при постоянном содержании в среде соответствующих рецепторов. После получения необходимых данных (как правило, представляемых в графической форме), можно рассчитать количественные характеристики процесса (константу диссоциации комплекса токсикант-рецептор), используя общие положения закона действующих масс. Сравнивая величины констант диссоциации веществ, оценивают их сродство к изучаемому рецептору.

3.6 Общие закономерности резорбции, распределения, биотрансформации и выделения токсикантов

Поведение в организме чужеродных соединений, может быть представлено в общем виде следующим образом (рис. 6).

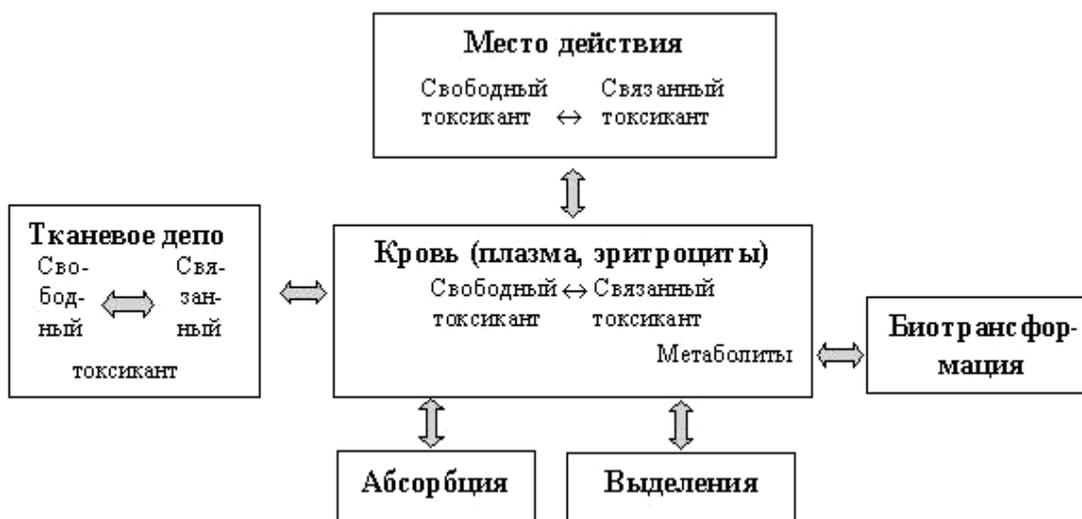


Рис.6. Общая схема прохождения токсикантов через организм

Однако многие токсиканты проходят через организм более укороченный путь, определяемый обычно их физико-химическими свойствами.

Поступление (резорбция) чужеродных веществ в организм, распределение между органами и тканями, метаболизм (биотрансформация) и выделение требует их проникновения через ряд биологических мембран. В связи с этим необходимо рассмотреть основные механизмы посредством которых осуществляется этот процесс.

3.6.1. Основные механизмы резорбции веществ

Биологические мембраны, наряду с цитоскелетом, формируют структуру живой клетки. Клеточная или цитоплазматическая мембрана окружает каждую клетку. Ядро окружено двумя ядерными мембранами: наружной и внутренней. Все внутриклеточные структуры: митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, пероксисомы, фагосомы, синапсомы и т.д. представляют собой замкнутые мембранные везикулы (пузырьки). Каждый тип мембран содержит специфический набор белков – рецепторов и ферментов; но основа любой мембраны – бимолекулярный слой липидов (липидный бислой), который во всякой мембране выполняет две главные функции: барьера для ионов и молекул и структурной основы (матрицы) для функционирования рецепторов и ферментов

Все мембранные системы организма имеют в основном общее строение и аналогичные функциональные свойства. Мембраны представляют собой структуры, образованные белково-фосфолипидными комплексами, обладающие ограниченной проницаемостью для тех или иных соединений.

Согласно современным представлениям, все клеточные и внутриклеточные мембраны устроены сходным образом: основу мембраны составляет двойной молекулярный слой липидов (липидный бислой) на котором и в толще которого находятся белки (рис. 7).

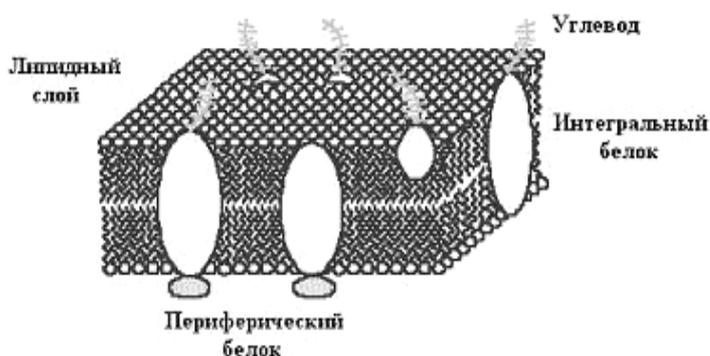


Рис. 7. Общая схема строения биологических мембран.

По весу мембраны состоят наполовину из белков, наполовину – из липидов, но во внутриклеточных мембранах, содержащих переносчики

электронов (внутренние мембраны митохондрий, мембраны микросом). относительное количество липидных и белковых молекул в мембранах варьирует от 20% - белок + 80% - липиды до 75% - белок + 25% – липиды. Углеводы содержатся в форме гликопротеинов, гликолипидов и составляют 0,5-10% вещества мембраны. В состав липидов мембран входят в основном фосфолипиды, сфингомиелины и холестерин. Например, в мембранах эритроцитов свиньи их содержание, составляет, соответственно 36, 30 и 22 % по весу; еще 12% приходится на гликолипиды основные фосфолипиды мембран - это фосфатидилхолин (лецитин), фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит и кардиолипин.

Липидные бислои образуются *амфифильными* молекулами фосфолипидов и сфингомиелина в водной фазе. Амфифильными эти молекулы называют потому, что они состоят из двух частей, различных по своей растворимости в воде: полярной “головки”, обладающей высоким сродством к воде, т. е. *гидрофильной*, и “хвоста” образуемого неполярными углеводородными цепями жирных кислот; эта часть молекулы обладает низким сродством к воде, т. е. *гидрофобна*.

Молекулы фосфолипидов имеют форму сплюснутого с боков цилиндра, а по длине как бы делятся на две неравные части: небольшую "голову", состоящую из полярных групп, и длинный "хвост", образованный углеводородными цепями жирных кислот, входящих в состав фосфолипида.

В мембране "жирные хвосты" упрятаны внутрь, а снаружи в контакте с водным окружением оказываются полярные "головы" этих молекул.

Белки мембран принято делить на интегральные и периферические. *Интегральные белки* имеют обширные *гидрофобные участки* на поверхности и нерастворимы в воде. С липидами мембран они связаны *гидрофобными взаимодействиями* и частично погружены в толщу липидного бислоя, а зачастую и пронизывают бислой, оставляя на поверхности сравнительно небольшие гидрофильные участки. *Периферические белки* связаны с поверхностью липидного бислоя электростатическими силами.

В клеточных мембранах существуют ультрамикроскопические поры, образованные гидрофильным веществом в преимущественно липидных частях мембран. Мембраны и поры имеют определенные заряды.

Поступление в организм, распределение вредных веществ в органах и тканях, метаболизм и выделение из организма в значительной степени определяются их способностью проходить через биологические мембраны и характером взаимодействия с ними.

В настоящее время известны четыре основных механизма транспорта химических веществ через биологические мембраны: диффузия, фильтрация, цитоз и активный транспорт.

Диффузия. Процесс проникновения жирорастворимых веществ через липидные мембраны можно рассматривать с позиций простой диффузии, выделив при этом три этапа:

1. Переход молекулы из водной фазы в гидрофобную фазу биологической мембраны;
2. Диффузия молекул в мембране;
3. Переход из липидной в водную фазу.

Этот процесс осуществляется через клеточные мембраны в направлении градиента концентрации. Скорость простой диффузии вещества, согласно закону Фика, описывается уравнением:

$$V = \frac{k \times A(C_1 - C_2)}{d},$$

где V - скорость диффузии;

k - коэффициент диффузии данного вещества;

A - площадь мембраны;

$(C_1 - C_2)$ - градиент концентрации по обе стороны мембраны;

d - толщина мембраны.

Коэффициент диффузии вещества зависит от молекулярной массы, степени растворимости в липидах, а также от пространственной конфигурации (для различных веществ можно найти в справочниках). С

увеличением молекулярной массы вещества величина коэффициента диффузии, как правило, уменьшается.

Липидорастворимые неэлектролиты (спирты, хлорированные углеводороды, эфиры) легко проникают через клеточные мембраны и накапливаются в средах организма в неионизированном состоянии. Электролиты (соли тяжелых металлов) находятся в ионизированном состоянии при биологических значениях рН и поэтому плохо проникают через мембраны пищеварительного тракта, плаценту. Слабые кислоты (барбитураты, сульфаниламиды и др.), наоборот, в желудке переходят в неионизированную форму и, хорошо растворяясь в липидах, поступают в кровь. Их всасывание происходит в кишечнике. Слабые основания (алкалоиды) полностью переходят в желудке в ионное состояние, и поэтому всасывания не происходит. В кишечнике, в нейтральной или близкой к нейтральной среде, алкалоиды переходят в неионизированное состояние, и начинают интенсивно всасываться. Из крови они могут переходить через эпителиальную мембрану желудка.

Простая диффузия характерна для прохождения веществ через многие биологические барьеры и учитывается при оценке распределения токсикантов в организме.

Фильтрация осуществляется через липопротеиновые структуры мембран, которые имеют поры диаметром 3-4 нм. Под фильтрацией понимают процесс просачивания жидкости с растворенными в ней молекулами веществ под действием механической силы (гидростатическое, осмотическое давление) через пористые мембраны, задерживающие крупнодисперсные частицы. Размер фильтруемых частиц определяется размерами пор мембраны. Поскольку диаметр пор биологических мембран мал, в организме путем фильтрации разделяются не только грубодисперсные "частицы" (клетки крови), но и растворенные в биологических жидкостях молекулы (ультрафильтрация).

Скорость фильтрации или объем жидкости, проходящий через пористую мембрану за единицу времени зависит от: различия гидростатического давления по обе стороны мембраны, т.е. градиента давления; вязкости жидкости, которая в свою очередь, зависит от температуры, проницаемости мембраны, которая определяется размерами пор, их числом, структурой, особенностями взаимодействия стенки мембраны с жидкостью, а также площади фильтрующей поверхности. На скорость фильтрации ксенобиотиков в органах, кроме того, влияют такие факторы как: давление крови, количество функционирующих фильтрующих образований, размеры и форма молекул, особенности взаимодействия с порами.

Фильтрация осуществляется главным образом в капиллярном отделе кровеносного русла: капилляры проницаемы для низкомолекулярных веществ. На принципе фильтрации основана работа гломерулярного аппарата почек, в котором происходит образование первичной мочи. Путем фильтрации из организма выделяется подавляющее большинство ксенобиотиков.

Проникновение через водные каналы (поры) определяется размерами молекулы и практически не зависит от коэффициента распределения в системе масло/вода. Молекулы малого размера свободно проходят через поры. Если диаметр молекулы больше диаметра пор, она не проникает через мембрану. Для ионов и крупных молекул поры недоступны вследствие наличия заряда у входа в поры и малого диаметра самих пор. Мембраны такого типа преодолевают крупные молекулы, способные растворяться в липидах. с увеличением размеров молекул их взаимодействие со стенками белковых каналов все в большей степени препятствует свободной диффузии. Так, радиус пор мембран эпителия желудочно-кишечного тракта составляет 0,3 - 0,8 нм. Химические вещества, поступающие в организм *per os*, и имеющие молекулярную массу менее 400 дальтон, могут проходить через эпителий кишечника, но лишь при условии, что молекулы имеют

цилиндрическую форму. Для молекул шарообразной формы, граница проницаемости через эпителий желудочно-кишечного тракта - 150-200 дальтон. В целом диффузия водорастворимых веществ через барьеры также описывается уравнением Фика, однако, в качестве диффузионной поверхности следует учитывать только эффективную интегральную площадь пор.

Цитоз. Процесс транспорта веществ через мембраны путем образования везикул, содержащих эти вещества, называется цитозом. На основе данных гистологических исследований выделяют несколько видов цитоза: эндоцитоз, экзоцитоз, трансцитоз, синцитоз, интрацитоз.

Эндоцитоз – это захват вещества клеткой. Различают следующие формы эндоцитоза: фагоцитоз – захват корпускулярных частиц; пиноцитоз – захват капель жидкости и растворенных в ней молекул и рецептор-обусловленный эндоцитоз – связывание макромолекул на специфических рецепторах клеточной мембраны с последующим образованием шероховатых везикул.

Путем *фагоцитоза* клетка захватывает большие частицы или макромолекулярные комплексы. При контакте с клеточной мембраной объект начинает погружаться в клетку, пока полностью не захватывается ею. Отшнуровавшаяся от клеточной мембраны везикула, содержащая частицы, перемещается в цитоплазму. Размеры везикулы и содержащейся в ней частицы могут составлять несколько микрон. Таким способом, например, легочные макрофаги захватывают частицы водонерастворимых чужеродных веществ (металлическая, угольная пыль и т.д.) попавшие в дыхательные пути.

Пиноцитоз - процесс активного поглощения клеткой жидкостей или коллоидных растворов различных веществ. С его помощью в клетку проникают вещества с высокой молекулярной массой. Капли жидкости, с растворенными в ней веществами, окружаются клеточной мембраной; в результате образуются везикулы с диаметром около 0,1 мкм.

Начальным этапом пиноцитоза (рис.8) является обратимая адсорбция (оседание) молекул поглощаемого вещества на поверхности клеточной мембраны (2).

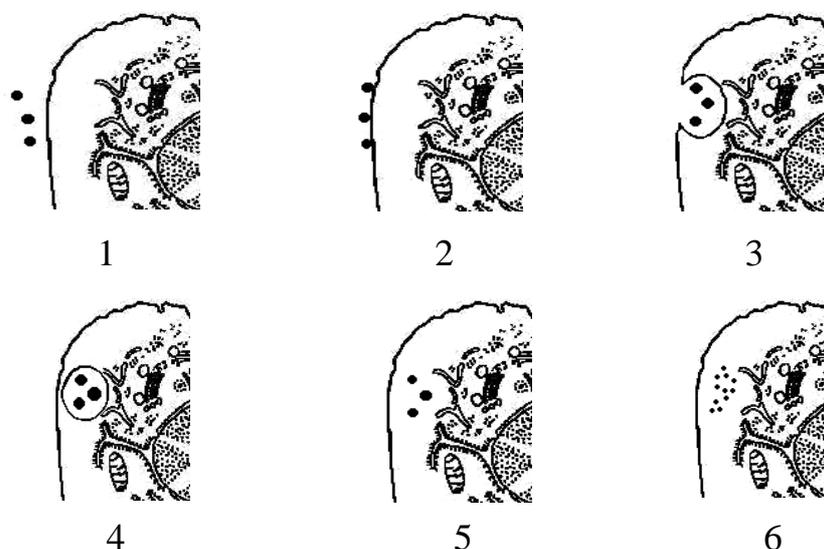


Рис.8. Основные этапы пиноцитоза

Затем следует необратимая фаза адсорбции, в ходе которой происходит инвагинация клеточной мембраны внутрь клетки (3) и захват адсорбируемого вещества. Образующиеся вслед за этим пузырьки (вакуоли) отшнуровываются от клеточной мембраны (4) и свободно располагаются в цитоплазме. На последней стадии стенка пиноцитозного пузырька исчезает (5) и происходит внутриклеточное переваривание поглощенного вещества (6).

Пиноцитоз свойственен клеткам эпителия кишечника, почечных канальцев, кровеносных сосудов и др., несущим функцию поглощения.

Рецептор-обусловленный эндоцитоз - высокоспецифичный транспортный процесс. В качестве рецепторов к веществам выступают ассоциированные с мембранами гликопротеиды со специфичным участком связывания определенного лиганда, например белка. Вследствие специфичности взаимодействия появляется возможность из большого числа протеинов, находящихся в среде выбирать лишь отдельные и обеспечивать их транспорт даже в том случае, если их концентрация низка. Связывание вещества с рецептором побуждает мембрану к образованию везикулы, которая погружается в цитоплазму. После её взаимодействия с мембраной лизосом, везикула разрушает-

ся, а содержащийся в ней лиганд, выходит в цитоплазму. Рецептор, связанный с везикулой обратно встраивается в структуру клеточной мембраны, т.е. осуществляется рециркуляция рецептора. В норме путем рецептор-обусловленного эндоцитоза в клетку поступают гормоны (например, инсулин) и другие высокомолекулярные вещества, регулирующие её метаболизм, железо, в связанной с трансферинем форме и т.д. Этим же способом в клетку проникают некоторые токсины белковой природы, например тетанотоксин, ботулотоксин. Как полагают, в основе токсического действия ботулотоксина лежит его способность повреждать процесс взаимодействия синаптических везикул, содержащих ацетилхолин, с аксономембраной, что сопровождается нарушением экзоцитоза нейромедиатора. Токсин действует, попав внутрь нервного окончания, путем рецептор-обусловленного эндоцитоза.

Рецепторы эндоцитоза представляют собой сложные протеины, липофильная часть молекулы которых связана с липидной мембраной, а гидрофильные части обращены внутрь и наружу клетки. Так, рецепторы трансферина представляют собой гликопротеид с молекулярной массой около 180000 дальтон. Он состоит из двух практически идентичных полипептидных цепей, включающих около 800 аминокислот каждая. Эти цепи связаны дисульфидной связью. Рецепторы имеют высокое сродство к лиганду. Константа диссоциации равна 5 нМ. На поверхности клеток насчитывается до 50000 мест связывания трансферина.

Эндоцитоз представляет собой динамичный процесс. В течение одного часа клетка может путем рецептор-обусловленного эндоцитоза, фаго- и пиноцитоза обновить всю клеточную мембрану. Каким образом, не смотря на постоянное движение частей мембраны между различными органеллами, сохраняется её целостность, остается не известно.

Другие виды цитозов. Экзоцитоз – это выделение веществ из клетки. Различают гранулокринную секрецию – выделение везикул, содержащих клеточное вещество и отпочковывание – выделение части цитоплазмы

содержащихся в ней веществ путем краевого отделения части клетки. Трансцитоз (цитопемзис) – это транспорт веществ через объем клетки. Синцитозы – это простое слияние клеток и слияние клеток с помощью липидных везикул, содержащих какие-либо вещества. Интрацитоз – образование везикул и их слияние внутри клетки.

Активный транспорт это процесс переноса химических веществ через биологическую мембрану против градиента концентрации. Процесс всегда сопряжен с расходом энергии и протекает *in vivo* в одном направлении. Различают первичный и вторичный активный транспорт.

Первичный активный транспорт - это процесс, при котором энергия макроэргов (АТФ) непосредственно расходуется на перемещение молекулы или иона через мембрану. В молекулах эукариотов известны, по крайней мере, четыре типа таких процессов, известные, как ионные насосы: Na^+ , K^+ - АТФ-аза; Ca^{2+} - АТФ-аза; H^+ , K^+ - АТФ-аза; H^+ - АТФ-аза.

Вторичный активный транспорт состоит из двух структурно разделенных транспортных механизмов: первичной активно-транспортной системы, например транспорта Na^+ , нуждающейся в АТФ, и сопряженного процесса каталитической диффузии другого вещества в противоположном направлении, например транспорт сахаров или аминокислот.

Некоторые ксенобиотики могут изменять активность и свойства молекул-переносчиков и, тем самым, влиять на течение естественных физиологических процессов. Т.е. механизм токсического действия веществ может быть связан с нарушением свойств молекул переносчиков (атрактилозид - нарушает транспорт АТФ через мембрану митохондрий).

Механизм активного транспорта заключается в следующем. Вначале, по одну сторону мембраны (рис.9), носитель приобретает сродство к молекуле вещества и вступает в химическую связь с этой молекулой, поглощая в ходе реакции часть метаболической энергии, образующейся при гидролизе АТФ.

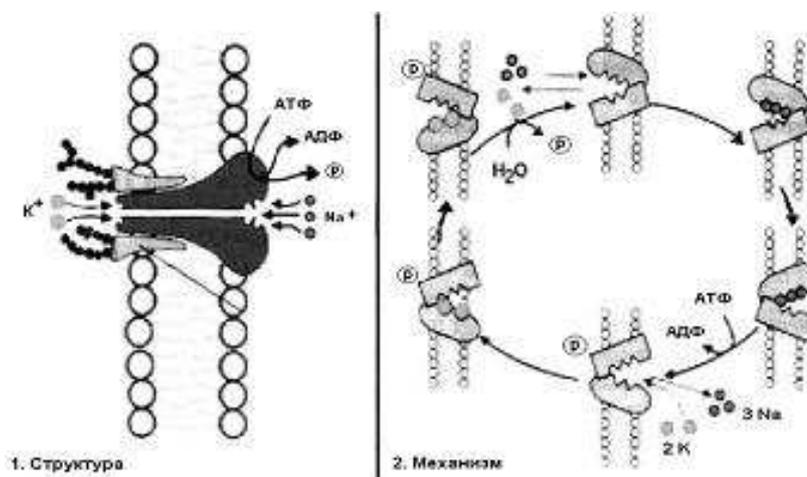


Рис. 9. Структура и механизм функционирования системы активного транспорта ионов K^+ и Na^+

Образовавшийся комплекс «носитель - молекула» преодолевает толщину мембраны, после чего носитель утрачивает сродство к молекуле переносимого вещества и комплекс распадается. Носитель в свободном виде или в комплексе с другими соединениями проходит мембрану обратно, завершая цикл активного транспорта. Считают, что такой механизм транспорта ионов K^+ и Na^+ в клетках млекопитающих, всасывания и выведения веществ почечными канальцами, накоплении ионов йода в щитовидной железе и т.д.

3.6.2. Резорбция (всасывание) токсикантов

Термином "резорбция" обозначают процесс проникновения вещества из окружающей среды или ограниченного объема внутренней среды организма в лимфо- и кровотоки. Действие вещества, развивающееся вслед за его резорбцией, называется резорбтивным (системным). Процесс резорбции отсутствует в том случае, когда вещества оказывают действие на барьерные ткани в месте контакта не проникая в кровоток, например, кожу, слизистые оболочки. Такое действие называется местным. Для многих токсикантов характерно как местное, так и резорбтивное действие.

Большинство веществ могут проникать в организм через один или несколько тканевых барьеров: кожные покровы, дыхательные пути,

желудочно-кишечный тракт. В зависимости от того, через какой из барьеров проникает вещество, различают три основных пути поступления токсиканта в организм: ингаляционный, пероральный и трансдермальный (через кожу). Скорость резорбции при этом различна.

Путь проникновения вещества в организм во многом зависит от его агрегатного состояния, локализации в окружающей среде, площадью и свойствами места резорбции. Так, вещество в форме пара имеет очень высокую вероятность резорбироваться через дыхательные пути, растворенное в воде, сможет проникать в организм преимущественно через желудочно-кишечный тракт и с меньшей вероятностью через кожу.

Способность химических веществ переходить из одного агрегатного состояния в другое и локализоваться вследствие этого в разных средах, часто затрудняет предсказание, каким будет основной способ резорбции токсиканта. Так, например, некоторые летучие вещества, способные действовать ингаляционным путем, растворяясь в воде или адсорбируясь в кормах, могут резорбироваться другими путями (токсические газы, металлы и их соединения и др.).

Скорость и характер резорбции веществ определяется рядом факторов, которые можно отнести к следующим группам:

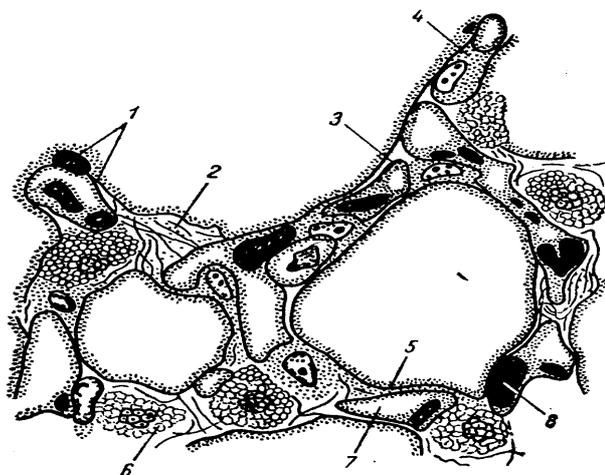
1. Факторы, обусловленные особенностями организма (морфологические особенности органа через который происходит всасывание, площадь резорбирующей поверхности, кровоснабжение органа, пол, возраст, репродуктивный период и т.д.)
2. Факторы, обусловленные количеством (доза, концентрация) и свойствами токсиканта (химическое строение, молекулярная масса, агрегатное состояние, растворимость, константы ионизации, диссоциации и другие физико-химические свойства);
3. Факторами, обусловленные параметрами среды (температура и влажность воздуха, атмосферное давление, наличие ионизирующего и ультрафиолетового излучения, раздражающих веществ и т.д.).

Из-за большого количества влияющих факторов характер резорбции конкретного токсиканта может колебаться в очень широких пределах.

3.6.2.1. Резорбция через легкие

Всасывание токсических соединений через дыхательную систему относится к наиболее быстрому пути поступления в организм. Легкие - орган, предназначенный для осуществления обмена веществ, в частности жизненно важными газами, между организмом и окружающей средой. Помимо вдыхаемого O₂ и другие вещества, находящиеся в форме газа, пара или аэрозоля могут легко проникать через легкие в кровоток. Для этого токсикант должен преодолеть лишь тонкий капиллярно-альвеолярный барьер. Благоприятным условием всасывания веществ является также большая площадь поверхности легких.

Для резорбции вдыхаемый газ должен вступить в контакт с альвеолярной поверхностью легких. Альвеолы расположены глубоко в легочной ткани, поэтому путем простой диффузии газ не сможет быстро преодолеть расстояние от полости носа или ротового отверстия до стенок альвеол. Не останавливаясь на подробностях строения альвеол следует указать, что они образованы сплошным слоем чрезвычайно тонкого эпителия, расположенного на лишенной структуры базальной мембране, общей для двух соседних альвеол.



Воздухоносная часть альвеол покрыта выстилающим комплексом, который состоит из двух слоев – мукоидной и липидной пленок, в последней плавают альвеолярные макрофаги (рис.10.).

Рис. 10. Схема строения двух альвеол (разрез) (по Nahm, 1965).

1 – ядро и цитоплазма клетки альвеолярного выстилающего эпителия; 2 – тканевое пространство (межтканевая щель); 3 - эндоплазматическая базальная мембрана; 4 - невакуолизованная альвеолярная клетка; 5 - эпителий базальной мембраны; 6 - цитоплазма капиллярного эндотелия; 7 - ядерная клетка эндотелия; 8 - ядро эндотелиальной клетки.

Общий барьер воздух-кровь можно схематически представить в следующем виде: липидная пленка, мукоидная пленка, слой протоплазмы альвеолярных клеток, базальная мембрана эпителия, в отдельных участках сливающаяся с базальной мембраной капилляров. Между альвеолами имеются участки межуточной ткани.

Продвижение газов по дыхательным путям сопряжено с их частичной адсорбцией на поверхности трахеи и бронхов. Степень депонирования вдыхаемых газообразных веществ определяется их растворимости в тонком слое жидкости, выстилающей слизистую дыхательных путей и альвеолярный эпителий. Чем хуже растворяется вещество в воде, тем глубже проникает оно в легкие.

Вещества, поступающие в легкие в форме аэрозолей также достаточно быстро могут всасываться в кровь. Например, t_{50} (время, необходимое для резорбции 50% введенного вещества) для салициловой кислоты, введенной в трахею в форме аэрозоля составляет всего 1 мин, мочевины – 4 мин, эритромицина – 13 мин, бензилпенициллина – 36 мин.

Резорбция газов. Если животное в течение определенного времени вдыхает воздух, содержащий некое вещество в постоянной концентрации (например, 4% эфир), то процесс его проникновения и распределения в организме может быть представлен в виде нескольких последовательных этапов (рис.11).

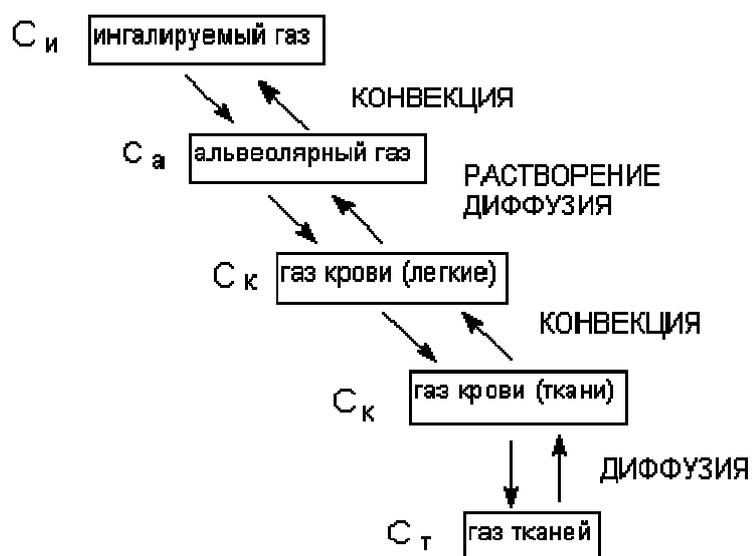


Рис.11. Процесс проникновения и распространения газов в организме
(по С.А. Куценко, 2002)

В конечном итоге в тканях (в частности в ЦНС) аккумулируется определенная концентрация токсиканта, при которой формируется токсический процесс соответствующей степени тяжести (оглушенность, наркоз, кома). При достижении состояния равновесия в системе продолжение ингаляции газа (пара) в прежней концентрации не приводит к увеличению содержания ксенобиотика в тканях.

У позвоночных, дышащих легкими, имеется механизм, с помощью которого осуществляется механическое перемешивание (конвекция) газов в дыхательных путях и легких и обеспечивается постоянный обмен газами между внешней средой и организмом. Этот механизм - вентиляции легких - последовательно сменяющие друг друга акты вдоха и выдоха.

При нормальной частоте и глубине дыхания легочная вентиляция достаточна для того, чтобы альвеолярную концентрацию газа (рис.11. C_a) в течение 2 минут от значение 0 довести до значения 0,95 $C_{и}$, то есть 95% от концентрации во вдыхаемом воздухе.

Таким образом, вентиляция обеспечивает очень быструю доставку газа из окружающей среды к поверхности альвеолярных мембран. Посредством усиления или ослабления вентиляции можно многократно уменьшить или увеличить времена "уравнивания концентраций". Одновременно с

вентиляцией легких осуществляются и другие процессы: растворение газа в стенке альвеолы, диффузия газа в кровь, конвекция в кровяном русле, диффузия в ткани. Вследствие этого динамическое равновесие в системе распределения газов в воздухе, крови и тканях устанавливается лишь спустя некоторое время.

В тот момент, когда парциальное давление газа в окружающем, а затем и альвеолярном воздухе становится ниже, чем в крови, процесс меняет направление и газ из организма устремляется в просвет альвеол и во внешнюю среду. С помощью форсированной вентиляции легких можно обеспечить быстрое снижение концентрации газообразного вещества в циркулирующей крови (и тканях). Эту возможность используют в токсикологии при оказании помощи отравленным некоторыми газообразными или летучими веществами, давая дышать пострадавшему воздухом с повышенным содержанием CO_2 , что стимулирует вентиляцию.

Переход газа из альвеолы в кровяной поток осуществляется посредством диффузии. При этом химические соединения переходят из газообразной среды в жидкую фазу. В этой связи поступление вещества зависит от следующих факторов:

1. Растворимости газа в крови;
2. Градиента концентрации газа между альвеолярным воздухом и кровью;
3. Интенсивности кровотока;
4. Состояния легочной ткани.

Растворимость веществ в крови отличается от растворимости в воде и порой существенно. Это связано с наличием растворенных в плазме крови её составных частей (соли, липиды, углеводы, белки) и форменных элементов (лейкоциты, эритроциты). Растворимость газов в жидкостях зависит от температуры. Зависимость эта различна для различных газов и растворителей, тем не менее, как правило, растворимость понижается при повышении температуры.

Состояние равновесия между кровью и газом при прочих равных условиях устанавливается тем быстрее, чем с большей скоростью растворяется газ в крови.

Хотя процесс поступления неэлектролитов из воздуха в кровь протекает по одному закону, предельное содержание яда в крови зависит от его физико-химических свойств, из которых наибольшее значение имеет коэффициент растворимости паров в воде. Обычно используется коэффициент растворимости Оствальда воздух/вода – (λ), характеризующий распределение летучих соединений между жидкой и газообразной фазами в момент равновесия. Чем выше значение этого коэффициента, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь.

Значение коэффициента растворимости сказывается также и на скорости, с которой устанавливается равновесие между содержанием вещества в воздухе и в крови. Вещества с высоким коэффициентом растворимости (этанол, ацетон) длительно переходят из воздуха в кровь, соединения с низким коэффициентом растворимости (хлороформ, диэтиловый эфир) быстро достигают равновесной концентрации между кровью и воздухом. Однако коэффициенты распределения многих веществ между кровью и альвеолярным воздухом (K) часто несколько выше их коэффициентов растворимости в воде (λ), так как подобные соединения не только растворяются в жидкой части крови, но и связываются с белками плазмы и проникают внутрь эритроцитов.

Скорость наступления равновесия *вода/воздух* при усиленном дыхании возрастает, особенно для веществ с относительно более высоким коэффициентом растворимости. Увеличение скорости кровообращения больше сказывается на задержке соединений, коэффициенты растворимости которых меньше единицы.

Количество газа, растворенного в жидкости, всегда пропорционально величине парциального давления газа (закон Генри). Время, в течение которого в крови устанавливается предельная концентрация токсиканта,

может быть существенно уменьшено при увеличении парциального давления газа во вдыхаемом воздухе.

В процессе резорбции газов в кровь большую роль играет интенсивность легочного кровотока. Она идентична минутному объему сердечного выброса. Чем выше минутный объем, тем больше крови в единицу времени попадает в альвеолярные капилляры, тем больше газа уносится оттекающей от легких кровью и переносится к тканям, тем быстрее устанавливается равновесие в системе распределения газа между средой и тканями.

Стенка капилляра в норме не представляет собой существенного препятствия для диффундирующих газов. Только в патологически измененных легких (отек легких, клеточная инфильтрация альвеолярно-капиллярного барьера) проникновение газов в кровь затруднено. Уменьшение числа капилляров в легких (эмфизема) - другое патологическое состояние, затрудняющее поступление газа в организм.

Кровь, насыщенная газом в легких, распространяется по организму. Вследствие более высокого содержания в крови, молекулы газа диффундируют в ткани. Диффузия газов в ткани определяется следующими факторами:

1. Растворимостью газов в тканях;
2. Разницей концентраций газа в крови и тканях;
3. Интенсивностью кровоснабжения тканей.

Кровь, освободившаяся от газа, возвращается к легким. Этот процесс повторяется до тех пор, пока парциальное давление газа в тканях не выровняется с его давлением в крови, а давление в крови не станет равным давлению в альвеолярном воздухе (состояние равновесия). В этот момент распределение вещества в организме может быть охарактеризовано значениями коэффициентов распределения.

Например коэффициенты распределения (K) хлороформа в тканях крысы в состоянии равновесия для разных тканей различаются: для

скелетных мышц и крови он равен 0,6; тестис-кровь – 0,7; легкие-кровь – 1,0; сердце-кровь – 1,1; селезенка-кровь – 1,2; мозг-кровь – 1,3; почки-кровь – 1,6; печень-кровь – 1,7; жир-кровь – 25,6.

Когда соединение чрезвычайно быстро метаболизируется, его задержка при вдыхании происходит с постоянной скоростью, не меняясь во времени и их задержка в дыхательных путях не подчиняется изложенным выше закономерностям. Примером являются сложные эфиры винилового спирта и жирных кислот. С постоянной скоростью задерживаются в дыхательных путях также газы и пары, подвергающиеся химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях или сразу после их резорбции в кровь (HCl, HF, SO₂, пары неорганических кислот и др.).

Резорбция аэрозолей. Аэрозоль - это смесь фаз. Смесь газовой фазы и мельчайших частиц жидкости называется туманом. Смесь газовой фазы и мельчайших твердых частиц - дымом. При ингаляции аэрозолей глубина их проникновения в дыхательные пути зависит от размера частиц. Как правило, аэрозоли представляют собой смесь частиц разного размера. Обычно размеры частиц в аэрозоли колеблются от 0,5 до 15 мкм и зависят от концентрации распыленного в воздухе вещества: чем выше концентрация, тем крупнее частицы. С помощью специальных устройств можно создать микродисперсные аэрозоли, размеры частиц в которых не превышают 0,5 мкм. Глубокому проникновению частиц в дыхательные пути препятствует их оседание на слизистых оболочках (седиментация). Седиментации крупных частиц способствуют анатомические особенности органов дыхания. У больших частиц скорость движения в струе воздуха и инерционность больше, чем у мелких, поэтому при каждом изгибе воздухоносных путей они сталкиваются с встречающимися на их пути поверхностями и оседают на них.

При дыхании частицы аэрозоля попадают в дыхательные пути, где одновременно происходят два процесса: задержка частиц по ходу дыхательных путей и выделение их из них. На задержке аэрозоля в

дыхательных путях сказывается его агрегатное состояние и присущие ему физические и химические свойства: размер частиц, их форма, гигроскопичность, заряд, активность поверхности и т. д.

Задержка аэрозолей в дыхательных путях зависит главным образом от размера частиц. Частицы размером свыше 10 мкм оседают полностью в носовых ходах и носоглотке. В верхних дыхательных путях задерживается 80-90% частиц величиною до 10 мкм и только 10% частиц размерами 1-2 мкм. В альвеолярной области оседает 70-90% частиц размером 1-2 мкм и ниже. Аэрозоль с диаметром частиц менее 1 мкм плохо адсорбируется на альвеолярном эпителии и потому в большом количестве выводится с выдыхаемым воздухом. Величина задержки аэрозоля в легких не зависит от концентрации его в воздухе, но некоторое значение имеет тип дыхания.

В процессе самоочищения дыхательных путей, частицы, осевшие на слизистой оболочке, начиная с верхних отделов вплоть до начала терминальных бронхиол, вместе со слизью продвигаются вверх и постепенно удаляются из организма. Однако в случае водорастворимых и высокотоксичных аэрозолей опасность представляет и задержка более крупных частиц, так как реорбция их может происходить по всей длине дыхательных путей. Так, инсектицид, из класса фосфорорганических соединений – параоксон – при размере частиц 0,86 мкм убивает 9 из 16 крыс, а при равной концентрации и размере частиц 3,7 мкм – 14 из 16 животных.

Некоторое количество аэрозоля выбрасывается наружу из дыхательных путей, значительная его часть вместе со слюной и пищей из глотки попадает в желудочно-кишечный тракт.

Особый интерес представляет та часть аэрозоля, которая достигает альвеолярной области. Альвеолярная область также подвергается медленному самоочищению по бронхиальному дереву. Существенную роль в процессе самоочищения играют альвеолярные макрофаги и лимфатическая система.

Схематично очищение легких и всасывание металлов из них представляется комплексным процессом, включающим физиологический акт удаления частиц с выдыхаемым воздухом, фагоцитоз их, поступление в лимфатическую сеть и абсорбцию в кровь. Этот процесс протекает двухфазно: в первую очередь независимо от их растворимости, быстро (в течение до 24 ч) удаляются металлы по бронхиальному дереву. Вторую длительную фазу (от нескольких дней до многих месяцев) составляет удаление металла из альвеолярной области. Вторая фаза определяется рядом свойств металла: дисперсностью, растворимостью в биологических средах, способностью к комплексообразованию, фагоцитозу.

Полагают также, что ультрамикроскопические частицы металла, находящиеся в полости альвеол, способны непосредственно диффундировать через альвеолярную мембрану. В конечном счете частицы аэрозоля металла проникают в ток крови или лимфы путем диффузии или транспорта в форме коллоидов, белковых комплексов и др.

Количество резорбированного вещества в легких является функцией количества, сорбировавшегося на дыхательной поверхности легких. Количество же сорбировавшегося вещества зависит от количества частиц в единице объема вдыхаемого воздуха, размера частиц, глубины и частоты дыхания. При постоянной частоте дыхания, увеличение глубины дыхания на 1000 мл увеличивает задержку аэрозоля до 87%, на 2000 мл - до 93%. Изменение частоты дыхания в меньшей степени сказывается на задержке аэрозоля. Особое значение имеет продолжительность пребывания аэрозоля в дыхательных путях. С увеличением этого времени увеличивается и задержка аэрозоля в легких.

3.6.2.2. Резорбция через желудочно-кишечный тракт

Слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), независимо от того, образованы они многослойным или однослойным эпителием, кубическими или плоскими клетками, покрыты водной, иногда с примесью слизи, пленкой. Их функция состоит в осуществлении обмена веществом между организмом и внешней средой. Это способствует тому, что многие

токсиканты достаточно легко проникают через ЖКТ. Резорбтивная способность для слизистых разных анатомических областей близка, хотя имеются структурные особенности организации и топография некоторых образований, что лежит в основе некоторых различий.

Резорбция веществ через слизистые ЖКТ определяется главным образом следующими факторами:

1. Агрегатным состоянием вещества (газ, аэрозоль, взвесь, раствор);
2. Дозой и концентрацией токсиканта;
3. Видом слизистой оболочки, её толщиной;
4. Продолжительностью контакта;
5. Интенсивностью кровоснабжения анатомической структуры;
6. Дополнительными факторами (параметры среды, степень наполнения желудка и т.д.).

Большая площадь поверхности, небольшая толщина слизистых и интенсивное кровоснабжение делают наиболее вероятным проникновение веществ через стенку желудка и кишечника.

Резорбция в ротовой полости. Многие токсиканты достаточно быстро всасываются уже в ротовой полости. Эпителий полости рта не представляет собой значительной преграды на пути ксенобиотиков. В резорбции участвуют все отделы ротовой полости. Хотя площадь поверхности невелика, однако слизистая здесь хорошо снабжается кровью. Поскольку рН слюны лежит в диапазоне 6,6 - 6,9, т.е. незначительно отличается от рН крови, эта характеристика мало сказывается на процессе резорбции ксенобиотиков - слабых электролитов (кислот и оснований).

Проникать через слизистые могут лишь вещества, находящиеся в полости рта в молекулярной форме. Поэтому растворы лучше резорбируются, чем взвеси. Раствор обволакивает всю поверхность ротовой полости, покрывая слизистую пленкой. Взвеси плохо растворимых веществ во-первых имеют меньшую площадь контакта с поверхностью слизистой, во-вторых большая часть вещества находится в агрегатном состоянии, препятствующем резорбции.

Оттекающая от слизистой полости рта кровь поступает в верхнюю полую вену и потому всосавшееся вещество попадает непосредственно в сердце, малый круг кровообращения, а затем и общий кровоток. В отличие от других способов проникновения через слизистые желудочно-кишечного тракта, при резорбции в ротовой полости, всосавшиеся токсиканты распределяются в организме минуя печень, что сказывается на биологической активности быстро метаболизирующих соединений.

Резорбция в желудке. В целом ксенобиотики плохо всасываются в желудке. В основе резорбции лежит механизм простой диффузии. Специальные переносчики ксенобиотиков в слизистой ЖКТ не обнаружены. Фактором, определяющим особенности желудка, как органа резорбции, является кислотность желудочного содержимого. Как и для пенетрации через другие биологические барьеры скорость процесса в значительной степени определяется коэффициентом распределения веществ в системе масло/вода. Жирорастворимые (или растворимые в неполярных органических растворителях) соединения достаточно легко проникают через слизистую желудка в кровь. Алкалоиды (морфин, атропин и др.) резорбируются в желудке лишь в следовых количествах.

Особенностью резорбции в желудке является то, что она существенно *зависит от pH среды* и осуществляется из среды с низким значением pH. эпителий слизистой желудка представляет своего рода липидный барьер между водными фазами: кислой (кислотность желудочного сока примерно равна 1,0) и щелочной (pH крови равен 7,4). Этот барьер токсиканты могут преодолеть лишь в форме незаряженных молекул. Многие соединения не способны к диссоциации в водных растворах (неэлектролиты), их молекулы не несут заряда, и они легко проходят через слизистую желудка (дихлорэтан, четыреххлористый углерод и т.д.). Сильные кислоты и щелочи (серная, соляная, азотная кислоты, NaOH, KOH) в любом растворе полностью диссоциированы и потому переходят в кровь лишь в случае разрушения слизистой оболочки желудка (химический ожог).

Для веществ - слабых кислот и слабых оснований большое значение имеет величина константы диссоциации вещества (pK_a), определяющая, какая часть растворенного вещества будет находиться в ионизированной и неионизированной форме при данном значении pH среды.

Для слабых кислот кислая среда способствует превращению вещества в неионизированную форму, для слабых оснований низкие значения pH (высокие концентрации водородных ионов в среде) способствует превращению веществ в ионизированную форму.

Поскольку неионизированные молекулы более липофильны, они легче проникают через биомембраны. Поэтому в желудке лучше резорбируются слабые кислоты.

Например, pK_a синильной кислоты равна 9,2. Это означает, что при pH 9,2 около 50% молекул HCN находится в диссоциированной форме (ион CN^-). Если pH смещается в кислую сторону, то большая часть, или даже практически все молекулы, переходят в форму недиссоциированного соединения, хорошо растворяющегося в липидах. Поэтому слизистая желудка практически не является барьером для синильной кислоты, а прием цианидов через рот сопровождается быстрым превращением их в кислоту и немедленной резорбцией.

Алкалоид стрихнин, практически полностью ионизирован в кислой среде желудка и потому, при пероральном введении, интоксикация этим веществом у экспериментальных животных не наблюдается.

Необходимым условие резорбции вещества в желудке является его *растворимость в желудочном соке*. Потому практически не растворимые в воде вещества, даже в случае высокой растворимости в жирах, здесь не всасываются (дикумарол).

Взвеси химических соединений перед всасыванием должны перейти в раствор. Поскольку время нахождения в желудке ограничено взвеси действуют слабее, чем растворы того же вещества.

Если токсикант поступает в желудок с кормом, то возможно взаимодействие с его компонентами, например, растворение в жирах и воде, абсорбция белками и т.д. Поскольку градиент концентрации ксенобиотика при этом снижается, уменьшается и скорость диффузии в кровь. Из пустого желудка вещества всасываются лучше чем из наполненного. Однако, поскольку прием корма сопровождается изменением рН содержимого и увеличением времени эвакуации из желудка, иногда может наблюдаться и увеличение степени резорбции некоторых ксенобиотиков в желудке.

Резорбция в кишечнике. Кишечник, в силу особенностей строения, является одним из основных мест всасывания химических веществ.

Перистальтика кишечника обеспечивает перемешивание содержимого, вследствие чего поддерживается высокая концентрация веществ на границе контакта гомуса с клетками слизистой оболочки.

Питательные вещества (глюкоза, аминокислоты, электролиты, нуклеотиды и т.д.) резорбируются в кишечнике посредством активного транспорта. Ксенобиотики, являющиеся структурными аналогами этих молекул, например, 5-фторурацил, аналоги аминокислот и т.д., также могут поступать в организм с помощью этих механизмов. Таким же способом пенетрируют гликозиды, среди которых немало высокотоксичных веществ (амигдалин, дигитоксин, и др.). Пиноцитоз проявляется очень активно в области микроворсинок щеточной каемки тонкой кишки. Однако основным является механизм пассивной диффузии веществ через эпителий.

Пассивная диффузия в кишечнике является дозо-зависимым процессом. При увеличении содержания (концентрации) токсиканта в кишечнике увеличивается и скорость его всасывания, но при сохранении процента всосавшегося вещества (табл.7).

Резорбция анилина в кишечнике свиньи

Концентрация анилина в кишке (мм)	Резорбция (% от введенного количества)
0,1	59
1,0	54
10,0	52
20,0	54

Для большинства ксенобиотиков не существует насыщающей концентрации процесса. Резорбция обусловлена не только проникновением через липидные мембраны незаряженных молекул. В незначительном количестве через слизистые кишечника проникают ионы слабых кислот и оснований. Этот путь проникновения ксенобиотиков, вероятно обусловлен диффузией через поры. Соотношение объемов пенетрации незаряженных и заряженных молекул одного и того же вещества неодинаково и зависит от его строения. Так, для амидопирина оно составляет 11:1; для салициловой кислоты - 6:1. Некоторые токсиканты (паракват, дикват) и antidоты (пенициламин) абсорбируются в кишечнике в достаточном количестве, хотя действуют в ионизированной форме. Имеются данные о сопряжении процессов резорбции в кишечнике ксенобиотиков и воды.

В целом резорбция веществ в кишечнике подчиняется тем же законам, что и в желудке, хотя имеются существенные особенности.

Как правило, сильные кислоты и основания не резорбируются в кишечнике. Всасывание полностью ионизированных молекул, например миорелаксантов, ганглиоблокаторов и многих других соединений, содержащих четвертичный атом азота в молекуле, затруднено. Пенетрация слабых кислот и оснований зависит от величины их константы диссоциации (pK_a). При измерениях установлено, что кислотность содержимого тонкого кишечника равна 6,5, а толстого - 6,8.

Скорость диффузии веществ через слизистую оболочку тонкой кишки пропорциональна величине коэффициента распределения в системе мас-

ло/вода. Вещества нерастворимые в липидах, даже в форме незаряженных молекул не проникают через слизистую кишечника. Так, ксилоза - низкомолекулярное соединение, относящееся к группе неэлектролитов, но нерастворимое в липидах, практически не поступает во внутренние среды организма при приеме через рот. Некоторые ксенобиотики хорошо растворяющиеся в жирах, тем не менее также плохо резорбируются в кишечнике. В этих случаях, как правило, выявляется их чрезвычайно низкая растворимость в воде.

Проникновение веществ через слизистую оболочку существенно зависит от размеров молекул. Как правило, с увеличением молекулярной массы проникновение соединений через слизистую уменьшается. Некоторые высокомолекулярные жирорастворимые вещества, хуже пенетрируют в кишке, чем низкомолекулярные водорастворимые (например, мочевины). Однако в кишечнике новорожденных млекопитающих (телята, поросята, жеребята и т.д.) отмечается резорбция даже высокомолекулярных соединений, таких как поливинилпирролидон (мол. масса 160000), инсулин, антитела.

Всасывание ионов зависит от их строения и величины заряда. В то время как одновалентные ионы (Cl^- , NO_2^- , NO_3^- , Na^+ , K^+) легко проникают через слизистую, для ионов с большим зарядом (Mg^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{3+} , SO_4^{2-}) этот процесс затруднен. Исключение составляют ионы кальция. У свиней квота резорбции иона составляет около 30% при поступлении в количестве около 1 г в сутки. Трехвалентные ионы вообще не резорбируются в кишечнике.

Всасывание металлов происходит главным образом в верхнем отделе тонкой кишки: хром, марганец, цинк – в подвздошной кишке; железо, кобальт, медь, ртуть, таллий, сурьма – в тощей. Щелочные металлы резорбируются быстро и наиболее полно, щелочноземельные – всасываются в количестве 20-60%, образуя труднорастворимые комплексы с фосфатами, жирными кислотами или в виде гидроокисей. Трудно всасываются также

прочные комплексы с белками. Это свойственно белковым комплексам редкоземельных металлов, почти не резорбирующихся из кишечника.

В резорбции ксенобиотиков принимают участие все отделы кишечника. С наивысшей скоростью всасывание происходит в тонкой кишке. В среднем период "полувсасывания" веществ у крысы составляет около 5 минут. Для веществ, поступающих через рот, время пребывания их в желудке в целом отсрочивает резорбцию, поэтому скорость перехода веществ из желудка в двенадцатиперстную кишку имеет решающее значение. Холодные растворы быстрее покидают желудок. В этой связи холодные растворы токсикантов порой оказываются более токсичными, чем теплые.

Сравнительно медленно происходит резорбция в толстой кишке. Этому способствует не только меньшая площадь поверхности слизистой этого отдела, но и, как правило, более низкая, в сравнении с вышележащими отделами, концентрация токсикантов в просвете кишки.

Вещества, проникающие через слизистую оболочку кишечника, имеющего хорошее кровоснабжение, быстро уносятся с оттекающей кровью, поэтому скорость кровотока в кишечнике не является фактором, лимитирующим процесс резорбции.

Содержимое кишечника модифицирует всасывание токсикантов в кишечнике. Содержимое кишки может выступать в качестве инертного наполнителя, в который включено вещество и из которого замедляется его резорбция, при этом доля всасываемого вещества в целом остается неизменной.

Желчные кислоты, обладая свойствами эмульгаторов, способствуют всасыванию жирорастворимых ксенобиотиков. Не исключено, что желчные кислоты влияют и на резорбцию электролитов.

Микрофлора кишечника может вызвать химическую модификацию молекул токсикантов. Так, описана способность лактобактерий, энтерококков, клостридий кишечника вызывать деметилирование метамфетамина. Некоторое токсикологическое значение может иметь инициируемый

кишечной флорой процесс восстановления нитратов до нитритов особенно у новорожденных. Образующиеся ионы NO^{2-} проникают в кровь и вызывают образование метгемоглобина с соответствующими пагубными последствиями.

Микрофлора кишечника содержит ферменты, имеющие значение для судьбы токсикантов в организме. Под влиянием ферментов, содержащихся в *E. coli*, в кишечнике возможно расщепление глюкуронидов. Конъюгаты ксенобиотиков с глюкуроновой кислотой (конечные метаболиты веществ, выделяющиеся в кишечник с желчью) - плохо растворимые в жирах и хорошо растворимые в воде соединения, в связи с чем резорбция их в кишечнике затруднена. После отщепления глюкуроновой кислоты липофильность отделившихся молекул существенно возрастает, и они приобретают способность к обратной резорбции в кровоток. Это явление лежит в основе феномена печеночно-кишечной циркуляции токсиканта.

3.6.2.3. Резорбция через кожу

Анатомически кожа состоит из нескольких слоев. С позиций токсикологии особый интерес представляет поверхностный роговой слой эпидермиса, препятствующий резорбции многих чужеродных веществ (рис.12).

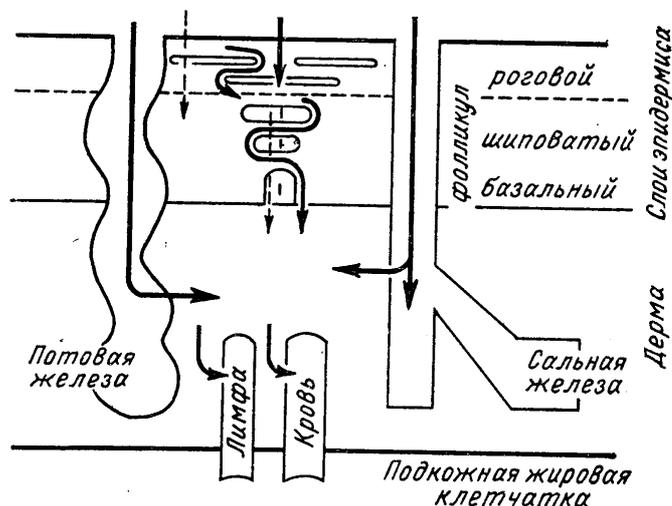


Рис. 12. Схема путей проникновения веществ через кожу (по Ю. И. Кундиев, 1975).

Поверхностный слой кожи состоит из ороговевших эпидермоцитов и поверхность покрыта жировой смазкой. В роговом слое содержится 5 - 15% воды. При длительном контакте с водой или водосодержащими средами количество воды в роговом слое увеличивается до 50%, однако, в кровоток вода не проникает. Кожа представляет собой

электрически заряженную мембрану. Её наружная поверхность несет отрицательный заряд. В области роста волос, устьев сальных и потовых желез целостность рогового слоя нарушается.

Здесь же вокруг волосяных фолликулов, сальных и потовых желез локализуется разветвленная сеть капилляров.

Кожа не просто пассивный барьер, отделяющий организм от окружающей среды. в эпидермальном слое осуществляется и метаболизм некоторых токсикантов, хотя общая активность этого процесса невелика (2 - 6% от метаболической активности печени).

Проникновение веществ через кожу осуществляется тремя путями:

1. Через эпидермис (трансэпидермальный),
2. Через сальные и потовые железы (трансглангулярный),
3. Через волосяные фолликулы (трансфолликулярный).

Для хорошо проникающих через кожу низкомолекулярных и липофильных (жирорастворимых) соединений основным является трансэпидермальный путь, поскольку относительная суммарная площадь поверхности двух других путей мала и составляет менее 1% от общей площади поверхности кожи. Эпидермис можно рассматривать как липопротеиновый барьер, через который быстро проходят только газы и растворимые в липидах органические вещества. Эпидермальная проницаемость – первая фаза проникновения яда, второй фазой является эвакуация проникших соединений из дермы в кровь. Таким образом, потенциальную опасность представляют вещества, обладающие не только липоидорастворимостью, но и значительной растворимостью в воде (крови). Если эти физико-химические свойства сочетаются с высокой токсичностью, опасность отравления через кожу значительно возрастает.

Для веществ, медленно всасывающихся через кожные покровы, трансфолликулярный и трансглангулярный пути могут иметь существенное значение. Особенно в начальной стадии пенетрации отмечается значительное накопление липофильных ксенобиотиков в перифолликулярном и

перигландулярном пространстве. Однако в дальнейшем прямое проникновение веществ через эпидермоциты становится основным. При трансэпидермальном проникновении веществ возможно как прохождение их непосредственно через клетки, так и через межклеточные пространства.

При рассмотрении процесса прохождения веществ через кожу следует различать собственно резорбцию (проникновение веществ в кровь) и фиксацию токсикантов в кожных покровах.

В силу того, что многие токсиканты проникают через кожу чрезвычайно медленно, этот орган может выполнять функции своеобразного депо. Развивающиеся эффекты в этом случае формируются постепенно и по прошествии достаточно продолжительного скрытого периода.

Факторы, влияющие на скорость резорбции через кожу. Проникновение ксенобиотиков через кожу представляет собой процесс пассивной диффузии. На скорость резорбции влияют многочисленные факторы, среди которых основными являются:

1. Площадь и локализация резорбирующей поверхности;
2. Интенсивность кровоснабжения кожи;
3. Свойства токсиканта.

Площадь и область резорбции. Количество вещества, проникающего через кожу, пропорционально площади контакта вещества и кожи. С увеличением площади, увеличивается и количество всасываемого вещества. При действии ксенобиотика в форме аэрозоля площадь его контакта с кожей увеличивается с уменьшением диаметра частиц.

Анатомическая локализация области контакта с веществом существенно влияет на скорость резорбции. Наибольшей способностью к резорбции обладает кожа мошонки и подмышечной впадины.

Кровоснабжение. Кровоснабжение кожи слабее многих других органов, например мышц. Площадь сосудистого русла, снабжающего кожу кровью 1-2 см² на 1 см², а скорость кровотока составляет около 0,05 мл/мин на 1 см². Вместе с тем скорость кровотока не является лимитирующим

фактором проникновения веществ. При активации кровотока несколько усиливается резорбция лишь токсикантов, способных проникать через кожные покровы. В этой связи, действие таких факторов как раздражающие вещества, ультрафиолетовое облучение, температурное воздействие и т.д., сопровождающееся расширением сосудов, открытием анастомозов, усиливает резорбцию лишь некоторых токсикантов.

Свойства действующих веществ. На процесс резорбции в наибольшей степени влияют физико-химические свойства токсикантов и прежде всего способность растворяться в липидах (липофильность). Существует прямая зависимость между величиной коэффициента распределения в системе масло/вода и скоростью резорбции. Липофильные агенты (например, фосфорорганические (ФОС), хлорорганические соединения (ХОС) и др.) достаточно легко преодолевают кожный барьер. Гидрофильные агенты, и особенно заряженные молекулы, практически не проникают через кожу. В этой связи проницаемость барьера для слабых кислот и оснований существенно зависит от степени их диссоциации. Так, нейтральные молекулы алкалоидов способны к резорбции, однако анионы кислоты и катионы алкалоидов этим путем в организм не проникают. Вместе с тем проникновение в организм липофильных веществ, вообще не растворяющихся в воде, также невозможно: они депонируются в жировой смазке и эпидермисе и не захватываются кровью. Поэтому масла не пенетрируют через кожу. Среди органических токсикантов, вызывающих интоксикацию при проникновении через кожу, на первом месте стоят ароматические нитро- и аминсоединения, фосфорорганические инсектициды, некоторые хлорированные углеводороды и металлоорганические соединения.

Газы, такие как кислород, азот, диоксид углерода, сероводород, аммиак, гелий, водород - способны к кожной резорбции. На скорости процесса, прежде всего, сказывается их липофильность и концентрация в окружающей среде. Увеличение парциального давления газа в воздухе ускоряет его проникновение в организм, что может приводить к тяжелым

интоксикациям. Так, для кроликов содержание H_2S в воздухе в концентрации 9,3% оказывается смертельным (ингаляционное воздействие исключено).

Соли металлов (свинца, олова, меди, мышьяка, висмута, сурьмы и ртути) соединяясь с жирными кислотами и кожным салом на поверхности или внутри рогового слоя, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса. Лучше других металлов всасываются ртуть и таллий. Цинк и кадмий, образуя белковые комплексы, также проникают через кожу. Шестивалентный хром, проникая через кожу и ее придатки, восстанавливается в трехвалентную форму. С этим превращением хрома связывают его алергизирующие свойства

Экзогенные факторы влияющие на резорбцию через кожу. Повреждение рогового слоя эпидермиса и жировой смазки кожи (кератолитическими средствами, органическими растворителями) приводит к усилению резорбции токсикантов. Механическое повреждение кожи с образованием дефектов, особенно обширных, лишает её барьерных свойств. Увлажненная кожа лучше всасывает токсиканты, чем сухая. На скорость резорбции веществ в виде эмульсий, растворов, мазей кроме факторов, перечисленных выше, существенное влияние оказывают свойства носителя (растворителя, эмульгатора, мазевой основы). Повреждения кожи безусловно способствуют проникновению токсических веществ. Для многих веществ известна проницаемость кожи не только снаружи внутрь, но и изнутри наружу.

3.6.2.4. Резорбция через слизистую глаз

Проникновение токсикантов может происходить и через слизистую глаз подчиняется общим закономерностям. Прежде всего, скорость процесса определяется физико-химическими свойствами вещества (растворимостью в липидах и воде, зарядом молекулы, значением pK_a , размерами молекулы). Липидный барьер роговицы глаза представляет собой тонкую структуру многослойного плоского эпителия, покрытого снаружи роговым слоем. Через барьер легко проникают жирорастворимые вещества и даже растворимые

преимущественно в воде соединения. При попадании токсиканта на роговицу большая его часть смывается слезой и распространяется по поверхности склеры и конъюнктивы глаз. Исследования показывают, что около 50% нанесенного на роговицу вещества удаляется в течение 30 секунд, и более 85% - в течение 3-6 мин. При нанесении на роговицу глаза кролика содержание вещества в различных структурах глаза снижается в ряду: роговица; радужка; жидкость камер глаза; хрусталик.

3.6.2.5. Резорбция из тканей

При действии веществ на раневые поверхности или введении в ткань (например, подкожно или внутримышечно) с помощью специальных устройств, возможно их поступление либо непосредственно в кровь, либо сначала в ткани, а уже затем в кровь. При этом в ткань могут проникать высокомолекулярные (белковые), водорастворимые и даже ионизированные молекулы. Создающийся градиент концентрации токсиканта между местом аппликации, окружающей тканью и кровью является движущей силой процесса резорбции вещества в кровь и внутренние среды организма. Скорость резорбции определяется свойствами тканей и ксенобиотиков.

Главным образом процесс резорбции из тканей зависит от степени васкуляризации (капиллярного русла) тканей. Стенка капилляра представляет собой пористую мембрану. Её толщина в различных тканях колеблется от 0,1 до 1,0 мкм. Для капилляров большинства тканей человека характерны поры диаметром, в среднем, около 2 нм. Площадь поверхности, занимаемая порами, составляет около 0,1% общей площади капиллярного русла. Поры представляют собой промежутки между эндотелиальными клетками. Наличие пор делает мембрану капилляра проницаемой для водорастворимых веществ. Полагают, что в капиллярах в очень ограниченном количестве встречаются поры и с большим диаметром (до 80 нм). Кроме того, возможен перенос веществ через стенку капилляра с помощью механизма пиноцитоза.

Стенки капилляров мышц млекопитающих имеют поры диаметром 3 - 4 нм, поэтому они не проницаемы для гемоглобина ($r=3,2$ нм) и

сывороточных альбуминов ($r=3,5$ нм), но проницаемы для таких веществ как инсулин ($r=1,5$ нм) и миоглобин ($r=2$ нм). В этой связи проникновение очень многих ксенобиотиков в кровь вполне возможно при их введении в мышцы.

Сеть капилляров и лимфатических сосудов хорошо развита в подкожной клетчатке и в межмышечной соединительной ткани. Площадь поверхности капиллярного русла в определенном объеме тканей оценивается по-разному, для мышц величина составляет $7000 - 80000 \text{ см}^2/100 \text{ г}$ ткани. По расчетам объем капиллярного русла в тканях не превышает 4%. Степень развития капиллярной сети лимитирует скорость резорбции ксенобиотика в ткани. Время пребывания крови в капиллярах в процессе кровообращения составляет, примерно, 25 сек, в то время как оборот объема циркулирующей крови реализуется за 1 минуту. Этим объясняют, почему степень резорбции вещества из ткани в кровь пропорциональна степени вазкуляризации тканей. Резорбция веществ из подкожной клетчатки в основном осуществляется через капилляры и в значительно меньшей степени через лимфатические сосуды.

Абсолютное количество капилляров на единицу объема тканей представляет собой лишь условную меру отражающую степень их кровоснабжения. Большое значение имеет процент раскрытых, функционирующих капилляров, а также величина давления крови в тканях. Интенсивность кровотока зависит от сердечной деятельности, а в тканях регулируется вазоактивными факторами. Такие эндогенные регуляторы, как адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, оксид азота, простагландины и т.д. существенно влияют на скорость кровотока в ткани и, следовательно, процесс резорбции ксенобиотиков. Охлаждение конечности вызывает замедление в ней кровотока, нагревание - ускорение.

Так как поры капилляров имеют диаметр 3-4 нм, то через них могут проникать большие водорастворимые молекулы. Даже такие макромолекулы как тетанотоксин, ботулотоксин всасываются в тканях. Молекулярная масса большинства известных высокотоксичных веществ составляет около 100-500 дальтон. Поэтому их пенетрация через стенки капилляров не лимитирована

диаметром пор. Подсчитано, что диффузионная возможность капилляров для низкомолекулярных веществ в 40 - 120 раз превышает их предельную концентрацию в плазме крови. В этой связи многие ксенобиотики легко всасываются в кровь при непосредственном введении их в ткани (подкожно или внутримышечно). К числу таковых относятся давно известные человеку яды, использовавшиеся еще доисторическим человеком для охоты, содержавшие курарин, строфантин, буфотоксины и т.д.

Установлены ограничения проникновения веществ через стенку капилляров мышц. При диаметре молекулы, равном $1/5$ диаметра поры скорость диффузии веществ через капилляр составляет около 50% расчетной.

Жирорастворимые соединения хорошо резорбируются в тканях, поскольку клетки эндотелия не являются для них барьером и, следовательно, поверхность всасывания для них примерно в 1000 раз больше, чем для водорастворимых веществ, проникающих в кровяное русло исключительно через поры.

Для количественной характеристики способности веществ проникать в организм тем или иным путем, используют разные подходы. В эксперименте проблема может быть решена путем умерщвления животных в различные периоды времени после введения токсиканта тем или иным способом и определения его содержания в различных органах и тканях. Возможно определение суммарного количества вещества и его метаболитов в моче и кале за некоторый промежуток времени и соотношение полученного результата с количеством введенного исследуемым способом вещества.

3.6.3. Распределение и депонирование токсикантов в организме

После резорбции в кровь вещество в соответствии с градиентом концентрации распределяется по всем органам и тканям. Распределение – это динамический процесс. Его направленность во многом определяется соотношением содержания токсиканта во внешней среде, на месте аппликации, в крови и тканях. По большей части вещества распределяются в организме неравномерно. Неодинаково и время пребывания токсикантов

различных органах и тканях. Некоторые избирательно накапливаются в том или ином органе, ткани, даже клетках определенного типа. Так, ботулотоксин избирательно связывается с нервными окончаниями холинэргических нервных волокон, свинец, кадмий - в костях и т.д. Причем если время нахождения ботулотоксина в соответствующих клетках насчитывает от нескольких часов до суток, то металлы могут сохраняться в костной ткани годами. Так как физические свойства и химически состав клеток во многом одинаковы, поэтому такое неравномерное распределение токсикантов в организме или избирательное накопление в отдельных тканях встречается не так часто.

Токсический процесс далеко не всегда характеризуется повреждением именно тех структур, в которых вещество накапливается в наибольшем количестве. Выраженность токсического эффекта пропорциональна концентрации ксенобиотика в месте действия на "структуру-мишень". Для того, чтобы эффект был выраженным необходима высокая концентрация вещества в "биофазе" чувствительных рецепторов. Например, чтобы вызвать отравление, в основе которого лежит нарушение деятельности сердца, токсин должен накопиться в сердечной мышце. Его содержание в мозге, печени, поджелудочной железе практически не имеет значение для развития острого токсического процесса. При интоксикации диэтиламидом лизергиновой кислоты (ЛСД) менее 1% вещества поступает в мозг, но именно со стороны ЦНС выявляются изменения, составляющие основу острого отравления. Свинец, накопившийся в костях, практически не обладает биологической активностью.

Общие принципы распределения токсикантов в организме. На процесс перехода токсикантов из крови в ткани (и наоборот) влияют следующие структурно-функциональные особенности органов:

- свойства стенок их капиллярного русла;
- площадь капиллярного русла (степень васкуляризации) и интенсивность кровоснабжения органов;

- свойства клеток, формирующих орган, и особенно клеточных мембран;

- кислотно-основные свойства тканей;

- степень сродства молекулярных элементов тканей к токсикантам.

На характер распределения ксенобиотиков в организме, кроме того, оказывают влияние вид животного, его пол, возраст и др.

Распределение токсикантов в первые минуты и часы после их поступления в организм, до достижения стационарной фазы, в значительной степени определяется характером кровоснабжения органов.

Объем крови, протекающей через различные органы в единицу времени далеко не одинаков (табл.8).

Таблица 8

Интенсивность кровоснабжения различных органов и тканей собаки

Орган, ткань	Кровоток, мл/мин	Масса органа,%
Легкие	5000	1
Сердце	800	0,4
Мозг	550	2
Печень	750	2
Почки	4500	0,3
Мышцы	40	43
Кожа	40	7
Жировая ткань	10	15

Количество диффундирующего из крови в ткань вещества определяется суммарной площадью капиллярного русла ткани. Для различных органов и тканей площадь капиллярного русла также не одинакова (табл.9).

Таблица 9

Площадь капиллярного русла различных органов собаки (см²/г ткани)

Мозг	Почки	Печень	Легкие	Мышцы
240	350	250	250	70

Даже внутри одного и того же органа степень васкуляризации отдельных участков может существенным образом различаться. Так, средняя длина капиллярного русла в паравентрикулярном ядре гипоталамуса мозга крысы составляет 2023, в супраоптическом ядре – 1960, в других отделах гипоталамуса – 180 - 500 мкм на 100 мкм³ ткани.

Сразу после введения вещества попадают в органы, богато снабжаемые кровью. В дальнейшем они перераспределяются в соответствии с такими свойствами тканей как наличие специальных механизмов захвата веществ, высоким содержанием структур, связывающих ксенобиотики, соотношением жира и воды в органе или ткани и т.д.

Так, в первые минуты после внутривенного введения собаке 25 мг/кг тиопентала, вещество в большом количестве определяется в печени (до 90%) и практически отсутствует в жировой ткани. Однако уже через 3 часа в печени и жире содержится примерно одинаковое (до 30%) количество этого вещества.

Конечное же распределение токсикантов, длительно сохраняющихся в организме, не зависит от особенностей кровоснабжения органов.

Вещества, хорошо растворимые в жирах, прежде всего, накапливаются в жировой ткани и тканях, богатых липидами (ЦНС). Эта закономерность хорошо прослеживается для многих лекарственных препаратов (например, производных барбитуровой кислоты), пестицидов и полигалогенированные ароматические углеводороды (ПАУ) и т.д.

Соединения с высоким значением коэффициента распределения в системе масло/вода плохо переходят из липидной фазы в водную. Для них

жир является своеобразным депо в организме. В этом причина низкого содержания ряда токсикантов в плазме крови, и одновременно длительного сохранения их в организме. С этим можно связать накопление в организме, например, ДДТ, диоксина и т.д. Токсикологическое значение может иметь накопление в жировой ткани малотоксичных кормовых добавок, эконолютантов и т.д. При определенных ситуациях, сопряженных с резким снижением содержания жира в организме, эти вещества могут выходить из депо и оказывать токсическое действие.

Вещества, с высоким химическим сродством к определенным молекулам, молекулярным комплексам и т.д., накапливаются в тканях, содержащих такие молекулы в больших количествах. Типичным примером является угарный газ (СО), избирательно взаимодействующий с гемопротейнами, содержащими двухвалентное железо и, в частности, с гемоглобином. В силу этого угарный газ накапливается преимущественно в крови при отравлении СО.

Кадмий и свинец - металлы, в известном отношении близкие кальцию. При поступлении в организм они первоначально накапливаются в паренхиматозных органах. Однако поскольку кальций подвержен постоянному обмену, Cd и Pb постепенно замещают его в тканях и в соответствии с химическим сродством депонируются преимущественно в костях.

Связывание токсикантов белками крови. Большинство веществ, попавших в кровь, в том числе и токсиканты, могут вступать во взаимодействие с белками и клетками крови, при этом изменяются их токсикокинетические характеристики. В практическом отношении особый интерес представляет взаимодействие ксенобиотиков с белками плазмы крови.

Плазма крови животных содержит около 80 г/л белка. Основная масса представлена альбуминами (35 - 55 г/л), выполняющими, главным образом, транспортные функции. К числу других групп относятся белки

свертывающей системы крови, иммуноглобулины, белки системы комплемента, ингибиторы протеолиза, липо- и гликопротеины. Взаимодействие этих белков с токсикантами приводит к понижению концентрации свободно циркулирующих в плазме веществ, вследствие чего понижается фракция токсиканта, способного к диффузии в ткани. Липофильные вещества, взаимодействуют в основном с липопротеинами. Водорастворимые токсиканты прежде всего связываются с альбуминами и кислыми α_1 -гликопротеидами. Концентрация последних в плазме крови составляет около 0,9 г/л.

Альбумины плазмы крови хорошо растворяются в воде. Их молекулярная масса - около 66000 дальтон. Они состоят из 585 остатков аминокислот. Третичная структура альбуминов фиксируется 17 дисульфидными связями. При рН=7,35 эти белки находятся в форме анионов. Большинство попавших в кровь веществ фиксируются на альбуминах, не зависимо от того являются они нейтральными, кислыми или основными соединениями.

Выделяют 6 основных центров связывания ксенобиотиков на молекуле альбумина. Различные центры отличаются друг от друга неодинаковым сродством к веществам с различными значениями константы диссоциации (рКа), механизмами взаимодействия с ксенобиотиками, различной кривой насыщения связи, числом на молекуле белка, величинами константы диссоциации комплекса белок-ксенобиотик.

Физиологическая функция альбуминов состоит в связывании свободных жирных кислот и билирубина, циркулирующих в крови. Эти вещества могут влиять на процесс взаимодействия белков с ксенобиотиками. Так, жирные кислоты ослабляют связывание гликозидов или бензодиазепинов с альбуминами.

Кислые α_1 -гликопротеиды состоят из одной полипептидной цепи и остатка углевода. Молекулярная масса белков - около 41000. Полисахаридный фрагмент молекулы составляет около 38% ее

массы. Гликопротеиды связывают, прежде всего, молекулы, обладающие свойствами слабых оснований. Из-за невысокой концентрации этих белков в плазме процесс связывания ими химических веществ быстро насыщается.

Липопротеиды прежде всего связывают жирорастворимые вещества. Основным центром связывания - липидный фрагмент молекулы.

Кроме указанных, в плазме крови содержатся специфические транспортные белки, активно связывающие некоторые токсиканты (церулоплазмин, металлотioneины и т.д.).

Связь различных веществ, в том числе и токсических с белками - спонтанно протекающая реакция, не требующая затрат энергии и зависящая только от их строения.

В основе процесса, как правило, лежит установление гидрофобных, реже ионных и водородных, связей между участниками взаимодействия. Установлено, что с увеличением молекулярной массы ксенобиотика, длины алкильных радикалов в его молекуле вероятность связывания его белками возрастает. Включение в молекулу галогенов делает связь вещество-белок более прочной. Влияние различных заместителей возрастает в ряду: $Cl < Br < J$. Наличие N-ацильных радикалов в молекуле также упрочивает связь. Галогенированные углеводороды прочно связываются с альбуминами, но еще прочнее с липопротеинами. Липофильные ФОС связываются и с альбуминами и с липопротеинами.

Связывание с белками - один из важных факторов, определяющих особенности токсикокинетики некоторых металлов. Ключевую роль здесь играют низкомолекулярные, содержащие SH-группы металлосвязывающие белки - металлотioneины, усиленно синтезируемые в ответ на поступление целого ряда металлов (Cd, Zn и т.д.) в организм. Эти белки активно соединяются с металлами, формируя ковалентную связь, и при острых воздействиях снижают их токсичность. Так, предварительное введение экспериментальным животным солей цинка, индуцирующего синтез металлотioneинов, защищает их от смертельной дозы кадмия.

Печень и почки – органы, в которых синтез металлосвязывающих белков (металлотионеинов) проходит с наивысшей скоростью. Именно в этих органах первоначально накапливается и большая часть металла, поступившего в организм. При длительном поступлении в организм (это хорошо изучено на примере кадмия) комплекс металл-белок появляется в крови. Источником циркулирующего в крови комплекса является печень. Накопление связанного кадмия в почках в большом количестве приводит к развитию нефропатии. Комплекс Cd-белок при введении экспериментальным животным вызывает некроз клеток эпителия проксимального отдела почечных канальцев. Вероятно, в этих структурах происходит захват циркулирующего в крови комплекса Cd-белок. Для того, чтобы развились явления нефропатии концентрация комплекса Cd-специфический белок в сыворотке крови должна стать достаточно высокой.

Если в растворе белка находится несколько химических соединений, между ними могут возникнуть конкурентные отношения за образование связи с белками. Эта закономерность прослеживается, например, при одновременном введении в организм сульфаниламидных препаратов и фенобарбитала. При увеличении концентрации барбитурата (с 0,85 мм до 3,25 мм) количество сульфаниламида, связавшегося с альбумином плазмы крови человека уменьшается. Подобные отношения отмечаются между веществами как близкого, так и совершенно разного строения, вместе с тем не являются обязательными для всех соединений. Более того, в ряде случаев выявляется усиление связи веществ с белками в присутствии других соединений. Так, галотан повышает способность альбумина связывать самые различные химические вещества, вероятно модифицируя его конформацию.

Известна способность веществ к взаимному вытеснению из связей с белками. Это особенно характерно для слабых кислот, например таких лекарственных препаратов, как фенилбутазон, сульфинпиразон и т.д. Вследствие высвобождения из связи с белком концентрация действующего

соединения в плазме крови возрастает. Это явление определяется следующими факторами:

- относительным сродством вещества и его конкурента к белкам плазмы крови с одной стороны, и тканям - с другой;
- объемами, в которых распределяются вещества;
- скоростью разрушения комплекса токсикант-белок.

Если объем распределения вещества невелик и при этом в плазме крови обнаруживается его высокая концентрация в сравнении с тканями, то вытеснение из связи с белками крови заметно повлияет на содержание соединения в тканях. Для веществ с большим объемом распределения вытеснение практически не скажется на характере распределения в организме.

При попадании в кровь нескольких биологически активных веществ, конкурирующих за один и тот же участок связывания на белках плазмы крови, возможна существенная модификация их токсичности и продолжительности действия. Так, при введении экспериментальным животным фенилбутазона или его производных, на фоне предварительного введения переносимой дозы антикоагулянта кумарина, отмечается вытеснение последних из связи с белками плазмы крови, что приводит к гибели животных.

Введение в организм конкурентов связывания может привести к высвобождению соединения не только из комплекса с белками плазмы, но и тканей.

Связывание токсикантов клетками крови. В крови токсикант может вступать во взаимодействие не только с белками плазмы, но и форменными элементами крови и прежде всего с эритроцитами. При этом возможно:

1. Связывание вещества клеточной мембраной эритроцитов (связывание с белками мембраны, растворение в липидах клеточной мембраны);
2. Проникновение соединения внутрь клетки, связывание с её содержимым, взаимодействие с гемоглобином.

Фиксация веществ на поверхности эритроцитов обусловлена наличием отрицательного заряда на внешней поверхности мембраны. Он формируется многочисленными связанными с мембраной молекулами мукополисахаридов. Положительно заряженные вещества, особенно содержащие четвертичный атом азота в молекуле (алкалоиды и другие четвертичные аммониевые соединения), активно взаимодействуют с поверхностью эритроцитов.

Прохождение ксенобиотиками через мембраны эритроцитов подчиняется общим закономерностям. Из-за высокой концентрации гемоглобина в эритроците вся внутриклеточная вода связана этим гемопротеидом и не принимает участие в растворении токсикантов. В связи с этим, гидрофильные молекулы токсиканты не имеют возможности фиксироваться в форме водного раствора внутри эритроцитов.

Гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры. Проникновение в центральную нервную систему целого ряда химических соединений, в основном водорастворимых и тем более заряженных, затруднено или даже невозможно. Это обусловлено особенностями строения гистогематического барьера между кровью и тканью мозга, носящего название «гематоэнцефалический барьер», и барьера, отделяющего цереброспинальную жидкость от кровяного русла – «гематоликворный барьер».

Общая площадь поверхности капилляров мозга велика и составляет в среднем $52 \text{ см}^2/\text{г}$ ткани, причем в различных структурах этот показатель не одинаков. Так, в белом веществе мозга обезьяны площадь капилляров составляет $38 \text{ см}^2/\text{г}$ ткани, а в коре головного мозга - $192 \text{ см}^2/\text{г}$. Большая площадь контакта сосудистого русла и ткани мозга объясняет почему в мозг быстро проникают жирорастворимые ксенобиотики, для которых эндотелий сосудов, базальная мембрана и мембраны астроцитарной глиии не представляют преграды. Вместе с тем перечисленные структуры образуют барьер, который не преодолим для очень многих ксенобиотиков.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) формируется благодаря следующим уникальным особенностям анатомических структур головного мозга.

1. Эндотелий капиллярного русла головного мозга отличается от эндотелия других органов чрезвычайно тесным контактом клеток друг с другом. Эффективный радиус пор капилляров мозга значительно меньше, чем в других тканях и составляет, например, у кролика 0,7 - 0,9 нм. Крупные молекулы не в состоянии проникать через эндотелиальный барьер. Водорастворимые и заряженные молекулы могут проходить непосредственно через биомембраны и цитоплазму эндотелиальных клеток только в том случае, если имеют малые размеры (СН⁻). В норме эндотелиальные клетки мозга лишены способности к пиноцитозу. Лишь при некоторых патологических состояниях (гипоксия) в ЦНС в эндотелии образуются пиноцитарные вакуоли, при этом возрастает проницаемость гематоэнцефалического барьера, увеличивается уязвимость мозга для действия токсикантов.

2. Капилляры мозга плотно окутаны отростками астроцитарной глии. Астроцитарная оболочка препятствует проникновению гидрофильных ксенобиотиков из крови в ткань мозга и их взаимодействию с другими клеточными элементами. В некоторых областях мозга, таких как срединное возвышение гипоталамуса, медиальная преоптическая область, область четвертого желудочка мозга, астроцитарная оболочка развита сравнительно слабо. В этих регионах возможно проникновение водорастворимых и даже заряженных молекул токсикантов в ЦНС, но также в ограниченном количестве.

3. Структурой, вносящей вклад в формирование ГЭБ, является базальная мембрана, залегающая между эндотелиальными клетками капилляров и отростками астроцитов. Эта мембрана имеет упорядоченную фибриллярную макропротеидную структуру, обеспечивающую

избирательное проникновение в мозг ряда важных для обеспечения его жизнедеятельности молекул (кислород, глюкоза и др.).

Аналогичный барьер окружает периферический отдел нервной системы (гематоневральный барьер). Также как и в ЦНС здесь имеются структуры с повышенной проницаемостью для токсикантов. К числу таких структур относятся корешки дорзальных ганглиев и вегетативные (автономные) ганглии.

Особенностью капиллярного русла мозга является наличие хориоидального сплетения. Это сплетение образуется капиллярами и клетками однослойного кубического эпителия, выстилающего полости желудочков мозга. Хориоидальное сплетение - место образования ликвора, жидкости, заполняющей желудочки мозга. Переход веществ из крови в ликвор определяется проницаемостью стенки капилляра и клеточной мембраны эпителия сплетения (гематоликворный барьер) и в целом затруднен для водорастворимых и заряженных молекул. В свою очередь обмен веществ между ликвором и тканью мозга ограничивается лишь тонким слоем хорошо проницаемой эпендимы. При объяснении закономерностей распределения веществ в мозге считают, что жидкость межклеточного пространства и ликвор желудочков мозга представляют собой единое целое. В этой связи концентрация веществ в ликворе принимается равной концентрации в межклеточном пространстве. Это допущение в значительной степени справедливо для водорастворимых веществ и в меньшей степени - для жирорастворимых. Многие вещества, для которых гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры не проницаемы, оказывают действие на ЦНС при их введении в желудочки мозга.

Проницаемость ГЭБ для различных веществ оценивают путем их введения в кровь, с последующим определением в динамике концентрации в плазме, ликворе и гомогенате мозга.

Свойства веществ, влияющие на их способность проникать в мозг, идентичны свойствам, регулирующим проникновение соединений через

клеточные мембраны: жирорастворимые соединения легко проникают в мозг, водорастворимые - плохо; слабые кислоты и основания диффундируют через ГЭБ и ликворный барьер только в неионизированной форме; неионизированные молекулы веществ проникают через барьеры тем лучше, чем выше их коэффициент распределения в системе масло/вода; диффундировать через барьеры может лишь фракция вещества, не связанная с белками плазмы крови.

В соответствии с изложенным выше, жирорастворимые неэлектролиты, например хлорированные углеводороды, спирты, ароматические углеводороды и др., легко проникают через ГЭБ. Напротив, чужеродные органические электролиты, например азотсодержащие основания (алкалоиды, миорелаксанты и т.д.) не проникают в ЦНС.

Необходимые для функционирования мозга вещества, такие как субстраты и регуляторы обменных процессов (аминокислоты, глюкоза, нуклеотиды и др.), переносятся через ГЭБ с помощью специальных механизмов активного транспорта и проникают в ЦНС независимо от химических и физико-химических свойств.

Синтетические аналоги этих веществ, при поступлении в кровь, могут либо проникать в ткань мозга с помощью имеющихся механизмов активного транспорта, либо блокировать проникновение в ЦНС естественных метаболитов, конкурируя с ними за механизмы транспорта. И то и другое может стать причиной формирования токсического процесса.

Проницаемость ГЭБ в значительной степени изменяется с возрастом и при различных патологических состояниях (воспалительный процесс, ацидоз). У плода и новорожденных барьер проницаем для токсикантов, не проникающих в мозг взрослого (например ионы свинца при остром отравлении солями металла). В условиях эксперимента проницаемость гематоэнцефалического барьера можно усилить, вводя в кровь гипертонический раствор арабинозы или другие соединения (алкоголь, мочевины и др.).

Вещества, для которых ГЭБ не проницаем, при введении в ликворное пространство (желудочки мозга) проникают в мозговую ткань. Ацетилхолин, адреналин, гистамин, тубокурарин и др. при этом способе введения быстро оказывают воздействие на ЦНС. Проникновение веществ из ликвора в мозг осуществляется с ликворным током, противоположным по направлению току жидкости в венозные синусы, формируемые твердой оболочкой мозга.

Гематофтальмический барьер. На пути веществ из крови во внутриглазное пространство (и в обратном направлении) лежат барьеры двух типов.

Первый регулирует обмен веществ между кровью и внутриглазной жидкостью (камерами глаза). Главную роль здесь играет цилиарное тело, продуцирующее внутриглазную жидкость. Переход веществ из крови в камеры глаза есть процесс простой диффузии через двухслойный эпителий цилиарного тела и, следовательно, определяется общими свойствами молекул, влияющими на проникновение соединений через биологические барьеры. Также путем диффузии осуществляется распределение вещества между камерами глаза, стекловидным телом и другими структурными элементами глаза.

Вторым является гематоретинальный барьер, отделяющий кровь от сетчатки глаза. Гематоретинальный барьер по свойствам близок гематоликворному. Закономерности прохождения через него ксенобиотиков носит общий характер. Лишь небольшое количество веществ (главным образом питательные вещества) активно транспортируются из крови в сетчатку не зависимо от их физико-химических свойств.

Проникновение ксенобиотиков в печень. Печень - важнейший орган, принимающий участие в обмене веществ. Кровь, оттекающая от кишечника и содержащая вещества, поступившие в организм, направляются по системе портальной вены, прежде всего, в печень. Большинство веществ необходимых для организма и чужеродных соединений попадают в печень и подвергаются здесь метаболическим превращениям. Печень является

органом выделения. В её секрет - желчь, выделяемый в просвет кишки, переходят многие вещества. Механизмы проникновения веществ из крови в печень и факторы, влияющие на этот процесс, имеют ряд особенностей.

Печень снабжается кровью из двух источников. Система портальной вены приносит в печень венозную кровь, оттекающую от кишечника. Аортальная кровь поступает через печеночную артерию. В этой связи, ксенобиотики, проникающие в организм через желудочно-кишечный тракт, поступают в печень с портальной кровью, а проникающие через кожу и легкие - по системе артериальных сосудов. Из общего объема сердечного выброса крови, 25% поступает в печень по системе печеночной артерии, а 75% - по системе портальной вены (с пониженным содержанием кислорода).

Печеночная артерия, портальная вена и желчевыводящий проток образуют тесно связанный пучок, называемый портальной триадой. Кровь, поступающая по кровеносным сосудам, собирается в печеночные синусоиды, а затем в терминальную печеночную вену, располагающуюся в центре печеночной дольки. По печеночной вене, оттекающая от органа кровь, поступает в общий кровоток.

Именно через стенки синусоидов токсиканты проникают из крови в гепатоциты. Эндотелиальные клетки синусоидов имеют ядро и хорошо развитую цитоплазму. Между контактирующими клетками, как правило, имеются большие промежутки, размером 0,1 - 1,0 мкм. Это позволяет даже макромолекулам практически беспрепятственно проникать из кровеносного русла в ткань печени. В стенках печеночных капилляров имеются особые звездчатые клетки (клетки Купфера – печеночные макрофаги). Они участвуют в захвате макромолекул и корпускулярных образований, проникших в печень, путем их пино- и фагоцитоза. Частично гепатоциты сами формируют стенку синусоида. Между эндотелием синусоида и мембраной гепатоцита имеется пространство, шириной от 60 нм до 0,5 мкм (перекапиллярное пространство Диссе), куда свободно проникает плазма крови, с циркулирующими в ней

веществами. Базальная поверхность гепатоцитов имеет множественные выросты, направленные в сторону этого пространства, увеличивающие площадь контакта между клетками и плазмой. Этим обеспечивается возможность усиленной абсорбции веществ из крови.

Таким образом, особенность морфологии гистогематического барьера в печени состоит в том, что он представлен только клеточной мембраной гепатоцита. Кроме того, в печени выявлены многочисленные механизмы активного транспорта веществ через биологические мембраны.

Поступление ксенобиотиков в экзокринные железы. Для целого ряда токсикантов существует прямая корреляция между содержанием их в крови и секрете желез. Переход токсикантов из крови в клетки желез общими характеристиками: величиной коэффициента распределения в системе жир/вода, величиной pK_a , размерами молекул и т.д. Это связано с тем, что в основе перехода ксенобиотиков в клетки желез лежит процесс простой диффузии через биологические липидные пористые мембраны.

необходимо учитывать, что секрет различных желез характеризуется неодинаковым содержанием воды и липидов (в слюне и поте преобладает вода, в молоке - большое содержание липидов). pH секрета желез не идентичен pH плазмы крови (pH слюны и молока ниже pH крови) и т.д. Слабые основания легче переходят в молоко, чем слабые кислоты. Так, для основных веществ со значением pK_a равным 8,8 соотношение содержания молоко/кровь составляет около 7,0, а для кислотных веществ (pK_a около 2,7) - только 0,2. В этой связи такие вещества, как наркотические анальгетики, седативные средства, антигистаминные препараты - легко попадают в молоко лактирующих животных. Соотношение содержания молоко/кровь незаряженных молекулы, растворимых и в неполярных растворителях и воде) равно приблизительно 1,0.

Проникновение токсикантов через плаценту. Если химическое вещество поступает в организме беременной самки, оно может оказаться опасным не только для будущей матери, но и для плода, а иногда и

исключительно для плода. Такая опасность обусловлена способностью многих чужеродных соединений проходить через плацентарный барьер. в этой связи определенную опасность представляют и некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения беременных животных.

Проницаемость плацентарного барьера для чужеродных соединений в различные сроки вынашивания плода не одинакова. У коров она увеличивается до 8 месяца стельности, а затем снижается. Для плода последствия проникновения токсикантов через плаценту с одной стороны определяется соотношением мощности потока токсиканта через плацентарный барьер, с другой размерами развивающегося плода и состоянием делящихся и дифференцирующихся клеток его тканей.

Большинство чужеродных веществ преодолевает плацентарный барьер путем простой диффузии. Для некоторых субстратов, биологически активных и жизненно-необходимых веществ могут существовать механизмы активного транспорта через плаценту, однако это окончательно не доказано. В пользу наличия механизмов активного транспорта говорит в частности тот факт, что в тканях плода, например, содержание не синтезируемого организмом витамина В₁₂ в 100 раз выше, чем в организме матери.

Особенностью плацентарного барьера является его способность у разных видов животных пропускать или не пропускать высокомолекулярные вещества, в частности, материнские антитела. проникновение же низкомолекулярных веществ через плаценту подчиняется общим закономерностям, регулирующим движение веществ через полупроницаемую биологическую мембрану. достаточно легко проникают через плаценту в организм плода наркотические средства (эфир, хлороформ, закись азота, уретан), седативные препараты (барбитураты, хлоралгидрат, этанол и другие спирты, бром), некоторые анальгетики и антипиретики (салицилаты), антибиотики (пенициллин, стрептомицин, эритромицин), сульфониламиды, свинец, кадмий, ртуть, мышьяк, иод, анаболические стероиды и т.д.

После прохождения барьера вещества оказываются в крови плода. Отсюда, в соответствии с общими закономерностями, они распределяются в его органах и тканях. Между взрослым организмом и плодом существует огромная разница в строении и свойствах тканей. Эти особенности лежат в основе иной реакции плода на многие токсиканты.

Депонирование. Под депонированием понимают особый вид распределения токсикантов в организме, проявляющийся накоплением, а затем относительным постоянством их содержания в определенном органе или ткани, в течение от нескольких суток до многих лет.

Депонирование имеет три основные причины:

1. Активный захват клетками токсиканта с последующим его удержанием;
2. Высокое химическое сродство токсического вещества к определенным биологическим молекулам;
3. Значительная растворимость токсиканта в липидах.

Метаболически относительно инертные и обладающие хорошей растворимостью в липидах токсиканты, накапливаются во всех органах и тканях. При этом в первой фазе поступления токсиканта в организм определяющим будет кровоснабжение органа, которое лимитирует достижение равновесия кровь/ткань (динамическое равновесие). Однако в дальнейшем основным фактором, влияющим на распределение ксенобиотика, становится сорбционная емкость органа (статическое равновесие). Для липофильных токсикантов наибольшей емкостью обладает жировая ткань и органы, богатые липидами (костный мозг, семенники и некоторые другие). Для многих липидорастворимых ксенобиотиков жировая ткань является основным депо, удерживающим ксенобиотики как на более высоком уровне, так и в течение более длительного времени, чем прочие органы. При этом длительность сохранения токсикантов в жировом депо определяется их физико-химическими свойствами. Так, например, десатурация жировой ткани после отравления животных бензолом происходит в течение 30-48 ч, в то время как полигалогенированные ароматические углеводороды (ПАУ),

некоторые хлорорганические инсектициды (ДДТ и т.д.) сохраняются в организме в течение многих лет.

За исключением перечисленных богатых липидами органов и тканей летучие неэлектролиты распределяются в различных тканях организма примерно одинаково (табл. 10).

Таблица 10

Содержание хлороформа и диэтилового эфира в тканях животных после наркоза (по Chenoweth и соавт., 1962)

Органы, ткани	Хлороформ, мг % (собака)	Диэтиловый эфир, мг % (обезьяна)
Артериальная кровь	27,5	55
Головной мозг	29,8	62
Надпочечники	118,8	123
Жир сальника	282,0	328
Мышцы	18,9	57
Легкие	14,7	0
Печень	28,2	56
Селезенка	23,7	53
Почки	22,5	67
Желчь	20,9	0
Щитовидная железа	46,0	56
Поджелудочная железа	29,6	57
Моча	5,7	0

Для распределения металлов в организме, в отличие от органических неэлектролитов, не выявлено общих закономерностей, связывающих физико-химические свойства последних с их распределением. Однако, в общем, металлы имеют тенденцию накапливаться в тех же тканях, где они нормально содержатся как микроэлементы, равно как и в органах с интенсивным обменом веществ (печень, почки, эндокринные железы). Многие тяжелые

металлы, достигая клетки, фиксируются часто на клеточной мембране, нарушая тем самым жизнедеятельность клетки. Металлы в виде растворимых и хорошо диссоциирующих соединений, а также склонные к образованию прочных связей с кальцием и фосфором (свинец, бериллий, барий, уран, торий и др.), накапливаются преимущественно в костной ткани. В форме грубодисперсных коллоидов ряд металлов (некоторые труднорастворимые редкоземельные элементы) избирательно задерживается в таких органах, богатых ретикулоэндотелиальными клетками, как печень, селезенка, костный мозг. Хорошо известно накопление любой формы ртути и кадмия в почках, что связывают со специфическим сродством металла к SH-группам ткани почек.

Для некоторых металлов характерно более равномерное распределение во всех органах. Это относится ко многим элементам, входящим в V-VIII группы периодической системы: хрому, ванадию, марганцу, кобальту, никелю, мышьяку, селену (Левина Э.Н., 1972).

Количественные характеристики процесса депонирования существенно зависят от условий, в которых они изучаются и потому носят достаточно относительный (больше/меньше) характер.

на процесс депонирования можно повлиять следующими путями:

– прекращения поступления вещества в организм; усиления механизмов естественного выведения вещества. Так, кальций и свинец распределяются, депонируются и метаболизируют практически идентично. Поэтому фиксированный в костях свинец может быть мобилизован при понижении содержания кальция в крови. Усиление вентиляции легких при ингаляции CO_2 усиливает выделение летучих веществ (эфирные и т.д.) и высвобождение их из жировой ткани;

– введением веществ, взаимодействующих с ксенобиотиком. Вещества, имеющие высокое сродство к депонированному агенту, могут вступить с ним во взаимодействие и вывести из места депонирования. Таким способом

можно удалить из организма некоторые тяжелые металлы, например свинец, кадмий с помощью комплексообразователей (ЭДТА, унитиола и т.д.).

3.6.4. Метаболизм (биотрансформация) токсикантов

Многие токсиканты, попав в организм, подвергаются метаболизму (биотрансформации) и выделяются из организма в форме различных метаболитов. В основе биотрансформации, как правило, лежат ферментативные преобразования веществ. Биологический смысл этого явления - превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма, и тем самым, сокращение времени его действия. Разнообразие каталитических свойств ферментов биотрансформации и их низкая субстратная специфичность позволяет организму метаболизировать вещества самого разного строения. Вместе с тем, у животных разных видов метаболизм ксенобиотиков проходит далеко не одинаково, поскольку ферментные системы, участвующие в превращениях чужеродных соединений, часто видоспецифичны.

В системе биотрансформации принято выделять две фазы метаболизма (рис.13).



Рис. 13. Фазы метаболизма чужеродных соединений

К 1-й фазе относятся реакции гидролиза, восстановления и окисления субстрата. Обычно они приводят к внедрению или образованию

функциональной группы типа $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$, что увеличивает гидрофильность исходного соединения.

Классическим примером биотрансформации ксенобиотиков является метаболизм бензола в организме (рис.14)

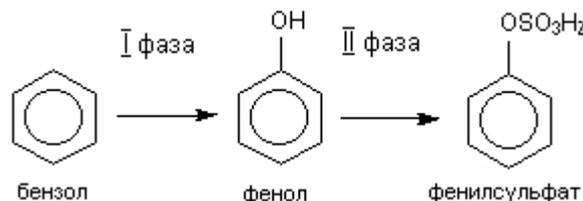


Рис. 14. Метаболизм бензола

В ходе 1-ой фазы метаболизма обеспечивается превращение жирорастворимого субстрата в полярный продукт путем включения в молекулу гидроксильной группы. В ходе 2-ой фазы образовавшийся фенол взаимодействует с эндогенным сульфатом, в результате полярность образующегося продукта возрастает. Продукт этой реакции (фенилсульфат) хорошо растворяется в воде и легко выделяется из организма через почки.

Начальная (первая) фаза химической модификации молекулы ксенобиотика может существенно отразиться на токсических свойствах соединения – активность вещества может быть усилена или ослаблена. Метаболизм многих ксенобиотиков сопровождается образованием продуктов существенно уступающих по токсичности исходным веществам. Так, роданиды, образующиеся в процессе биотрансформации цианидов, в несколько сот раз менее токсичны, чем исходные ксенобиотики. Гидролитическое отщепление от молекул фторсодержащих ФОС иона фтора, приводит к утрате этими веществами способности угнетать активность ацетилхолинэстеразы и существенному понижению их токсичности. Процесс утраты токсикантом токсичности в результате биотрансформации обозначается как "метаболическая детоксикация".

В процессе метаболизма других веществ образуются более токсичные соединения. Например, многие фосфорорганические инсектициды подвергаются в организме окислению с образованием более активных

метаболитов: октаметил превращается в более токсичный фосфорамидоксид; тиофос окисляется до более активного параоксона.

В ряде случаев в ходе биотрансформации ксенобиотиков образуются вещества, способные совершенно иначе действовать на организм, чем исходные агенты. Так, некоторые спирты (этиленгликоль), действуя целой молекулой, вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). В ходе их биотрансформации образуются соответствующие альдегиды и органические кислоты (щавелевая кислота), способные повреждать паренхиматозные органы и, в частности, почки. Многие низкомолекулярные вещества, являющиеся факультативными аллергенами, подвергаются в организме метаболическим превращениям с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов. Так, соединения, содержащие в молекуле амино- или нитрогруппу в ходе метаболизма превращаются в гидроксиламины, активно взаимодействующие с белками крови и тканей, формируя полные антигены. При повторном поступлении таких веществ в организм помимо специфического действия развиваются аллергические реакции.

Порой сам процесс метаболизма ксенобиотика может являться пусковым звеном в развитии интоксикации. Например, продуктами биологического окисления ароматических полициклических углеводородов (ПАУ) являются ареноксины (рис.15), которые образуют ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами и т.д), активируют пероксидное окисление липидов биологических мембран. В итоге проявляется мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие токсикантов.

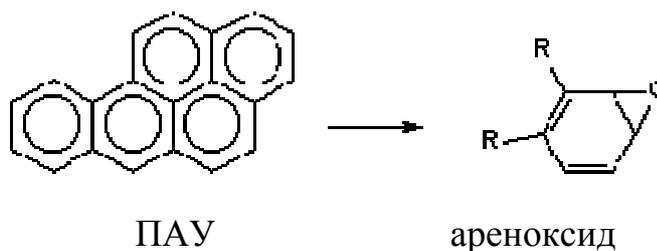


Рис.15. Образование ареноксинов в процессе метаболизма ПАУ

Аналогично ареноксидам действуют N-оксиды, нитрозамины, гидроксилламины, галогенированный бензол и другие токсиканты, являющиеся канцерогенами и мутагенами.

Изучение биотрансформации токсических веществ представляет не только общебиологический интерес, но является важным и в практическом отношении. Представление о механизмах биотрансформации, о последовательности и скоростях превращения того или иного вещества в организме могут быть использованы для активного вмешательства в эти процессы (например, с целью замедления или ускорения образования какого-либо метаболита, ускорения его связывания и т. п.), т. е. могут быть использованы для профилактики и патогенетической терапии, а также в целях диагностики интоксикации.

Основным органом метаболизма ксенобиотиков в организме млекопитающих является печень, главным образом благодаря разнообразию и высокой активности здесь ферментов биотрансформации. Кроме того, портальная система обеспечивает прохождение всех веществ, поступивших в желудочно-кишечный тракт, именно через печень, до того, как они проникнут в общий кровоток. Богатая сеть печеночных капилляров, огромная площадь контакта между кровью и поверхностью гепатоцитов, обеспечиваемая микроворсинками базальной поверхности печеночных клеток, обуславливают высокую эффективность печеночной элиминации токсиканта на клеточном уровне.

Продукты 1-ой фазы метаболизма поступают в общий кровоток и могут оказывать токсическое действие на органы и системы. Из печени высвобождаются в кровь и продукты 2-ой фазы метаболизма. Из крови продукты превращения могут захватываться почками, легкими, другими органами, повторно печенью для экскреции с желчью. С желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл печеночной рециркуляции).

Несмотря на доминирующую роль печени в метаболизме чужеродных веществ, другие органы также принимают участие в этом процессе. Почки и легкие также содержат ферменты и 1-ой и 2-ой фаз метаболизма. Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и катаболизма продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов, таких как кишечник, селезенка, мышечная ткань, плацента, мозг, кровь - значительно ниже, однако наличие ферментов, катализирующих процессы биотрансформации, при интоксикации ксенобиотиками, имеет ключевое значение в развитии патологических процессов в этих органах. В процессе внепеченочного метаболизма могут образовываться продукты, как аналогичные продуктам печеночного происхождения, так и отличные от них. Иногда в ходе внепеченочного метаболизма может осуществляться активация метаболитов, образующихся в печени.

Часть ферментных систем метаболизма ксенобиотиков локализуется в жидкостях организма. В плазме крови имеются ферменты, участвующие в гидролизе целого ряда чужеродных веществ, таких как ФОС, некоторые алкалоиды (атропин), лекарственные препараты (новокаин, прокаин) и др.

Некоторые реакции метаболизма катализируются ферментными системами митохондрий и растворимой фракции многих тканей. Как правило, эти же ферменты осуществляют ряд превращений нормального обмена. Однако в основном ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков локализованы внутри клеток печени в эндоплазматическом ретикулуме. Эти структуры существуют во всех животных клетках за исключением эритроцитов.

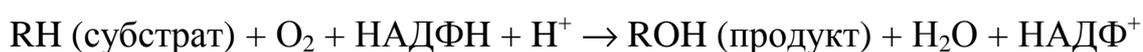
Методом ультрацентрифугирования гладкий эндоплазматический ретикулум выделяется из гомогената клеток в виде фрагментов мембранных структур, называемых микросомами. Поэтому основная группа ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, получила название «микросомальных ферментов».

Первая фаза метаболизма ксенобиотиков. В 1-ой фазе биотрансформации окислению микросомальными ферментами подвергаются разнообразные по строению органические липидорастворимые соединения. В основе этих реакций обычно лежит гидроксилирование. Реакции гидроксилирования осуществляются рядом сопряженных окислительно-восстановительных этапов, которые в упрощенном виде заключаются в том, что с участием восстановленного никотинадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) и гемопротеида цитохрома P450 кислород превращает в активную молекулярную форму, а затем активированный кислород гидроксилирует чужеродное соединение с участием различных монооксигеназ.

С точки зрения каталитической активности в отношении огромного числа ксенобиотиков среди ферментов 1-й фазы ведущее место занимает именно система цитохрома P450. Наибольшая концентрация цитохрома P450 обнаруживается в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов (микросомах). Печеночные микросомальные цитохромы P450 играют важнейшую роль в определении интенсивности и времени действия чужеродных соединений и ключевую - в детоксикации ксенобиотиков, а также в активации их до токсичных и/или канцерогенных метаболитов.

Цитохром P450-зависимые монооксигеназы это мультиферментная электрон-транспортная система. Все цитохромы P450 - гемсодержащие белки. Обычно гемовое железо находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}). Восстанавливаясь до состояния Fe^{2+} , цитохром P450 способен связывать лиганды, такие как кислород или монооксид углерода. Комплекс восстановленного цитохрома P450 с CO имеет максимум поглощения 450 нм, что и явилось основанием для названия этих ферментов.

Цитохром P450 - монооксигеназная система катализируют основную реакцию в которой один атом кислорода взаимодействует с субстратом (RH), а другой восстанавливается до H_2O . В качестве восстановителя в реакции участвует НАДФН:



Механизм, благодаря которому цитохром P450 получает электрон от НАДФН, зависит от его внутриклеточной локализации. В эндоплазматическом ретикулуме, где расположено большинство гемопротеидов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, электрон передается через флавопротеид, называемый НАДФН-цитохром P450-редуктаза. Одна молекула этого флавопротеида может доставлять электроны на несколько различных молекул цитохрома P450.

Цитохром P450 обнаруживается во всех организмах, начиная от бактерий. Полагают, что в процессе эволюции этот фермент появился для превращения (конверсии) инертных углеводов из окружающей среды до продуктов, используемых с энергетической и пластической целью, либо для удаления токсичных гидроперекисей у примитивных организмов, использующих кислород в клеточном дыхании. В результате процессов дупликации, конверсии, мутации генов образовалось множество изоформ цитохрома P450, осуществляющих окислительный, восстановительный метаболизм стероидов, жирных кислот, ретиноидов, желчных кислот, биогенных аминов, лейкотриенов, а также экзогенных соединений, в том числе различных лекарственных препаратов и токсикантов.

В настоящее время известно, что цитохромы P450 млекопитающих представляют собой структурно и функционально различные изоферменты. Они кодируются суперсемейством генов. В 1987 году была разработана классификация P450, основанная на дивергентной эволюции и гомологии нуклеотид/аминокислотных последовательностей. Суперсемейство было разделено на семейства, подсемейства и индивидуальные гены. В настоящее время описано 36 семейств генов P450, из них 12 обнаружено у млекопитающих.

Независимо от структуры и хромосомной локализации, цитохромы P450 подразделяют на конститутивные и индуцибельные изоформы. Конститутивные изоформы P450 постоянно продуцируются клеткой,

независимо от внешних условий. В отличие от конститутивных форм, экспрессия индуцибельных ферментов может вызываться химическими соединениями. Специфическая индукция отдельных форм P450 – одно из важнейших свойств этих ферментов, приобретенных в процессе эволюции.

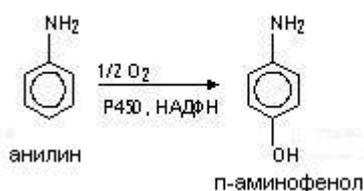
Одним из важнейших свойств компонентов монооксигеназной системы, в частности цитохрома P450, является способность к индукции под действием внешнего стимула, в роли которого могут выступать ксенобиотики, различные стресс-факторы физической и биологической природы. В отдельных случаях экзогенные вещества индуцируют ферменты (в том числе цитохромы P450) своего метаболизма, что важно иметь в виду при применении лекарственных препаратов, побочным действием которых является индукция ферментов собственного метаболизма. Феномен индукции цитохромов P450 является важнейшей составляющей адаптивного ответа на чужеродные соединения, попадающие в клетку. Это приводит к усилению детоксификационной функции организма с последующим выведением ксенобиотика.

Индукция цитохромов P450 синтетическими или природными соединениями зарегистрирована у млекопитающих, птиц, рыб, беспозвоночных, растениях, дрожжах и бактериях. Все это свидетельствует о биологической важности этого явления. Эффективными индукторами цитохрома P450 являются макролидные антибиотики, синтетические стероиды, галогенированные полициклические углеводороды (ПАУ) и др.

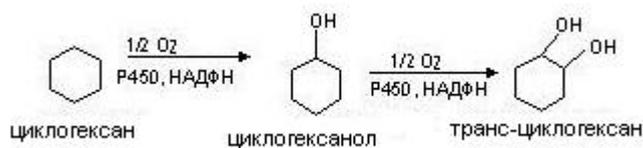
Цитохромы P450 катализируют следующие типы реакций: гидроксирование алифатического или ароматического атома углерода; окисление атома (S, N, I) или N-гидроксирование; перенос окисленной группы; разрушение эфирной связи; дегидрогенирование и ряд других реакций.

Основные типы реакции микросомального окисления с участием цитохрома P450 и НАДФН:

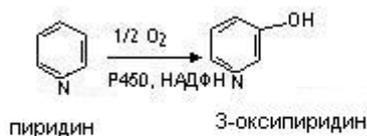
1. Гидроксирование ароматического атома углерода



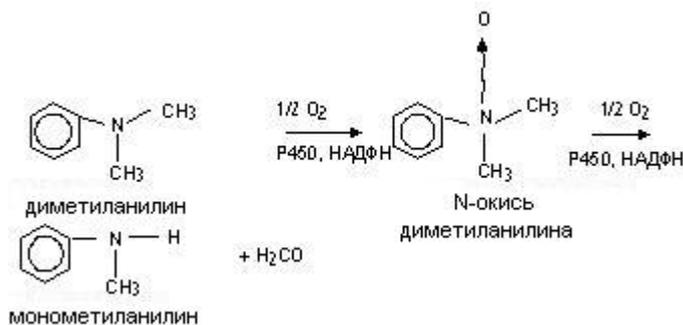
2. Гидроксилирование циклических предельных углеводородов или органических соединений по насыщенной С-Н связи (ациклическое):



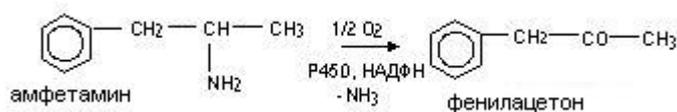
3. Гидроксилирование гетероциклических углеводородов:



4. N-окисление:



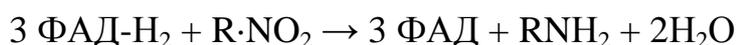
5. Окислительное дезаминирование:



Микросомальное восстановление. В микросомальной фракции печени содержатся ферменты не только окисляющие, но и восстанавливающие чужеродные органические соединения. Последние реакции далеко не так

универсальны, как окислительные. Восстановлению подвергаются ароматические нитро- и азо-соединения и алифатические галогенсодержащие соединения.

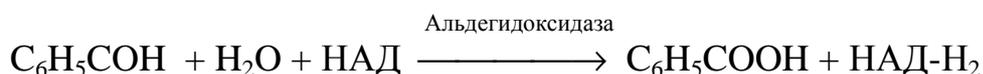
Предполагаются следующие этапы восстановления, включающие, и неферментативную фазу: 1) микросомальный ферментативный комплекс НАДФ-Н₂ – цитохром-в-редуктаза или НАД-Н₂ – цитохром-в-редуктаза восстанавливает ФАД (флавинадениннуклеотид) в ФАД-Н₂. Последний неферментативно восстанавливает токсическое соединение:



Немикросомальные реакции окисления, восстановления и гидролиза. Существуют многие ферментные системы, катализирующие превращения как эндогенных, так и экзогенных субстратов. Например, в растворимой фракции гомогенатов печени, почек и легких содержится алкогольдегидрогеназа (АДГ), которая быстро окисляет многие первичные спирты в соответствующие альдегиды (медленно этиленгликоль, но не диэтиленгликоль). Необходимым коферментом этих реакций является НАД или НАДФ и участие цитохрома Р-450:

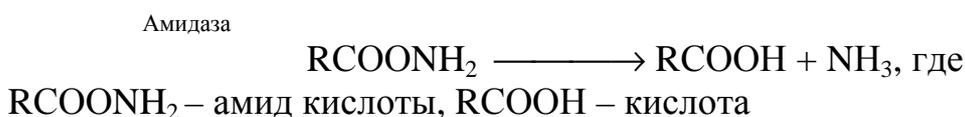
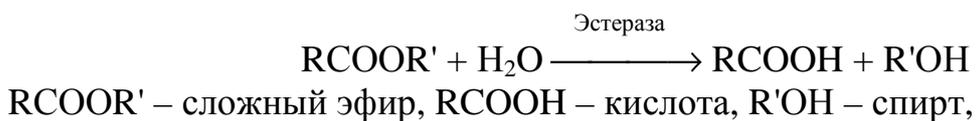


Окисление многих алифатических и ароматических альдегидов в соответствующие карбоновые кислоты выполняют такие ферменты как альдегидоксидазы и ксантинооксидазы:



Известно несколько типов немикросомального восстановления: восстановление двойных связей, дисульфидов, сульфоксидов и др.

Гидролитическому расщеплению подвергаются сложные эфиры и амиды кислот. В этом процессе участвуют ферменты (эстеразы, амидазы), находящиеся в печени и в плазме крови:



Биотрансформация галогенсодержащих соединений может происходить также путем гидролитического дегалогенизирования в печени и почках с образованием свободных ионов хлора или брома и соответствующих продуктов гидролиза:



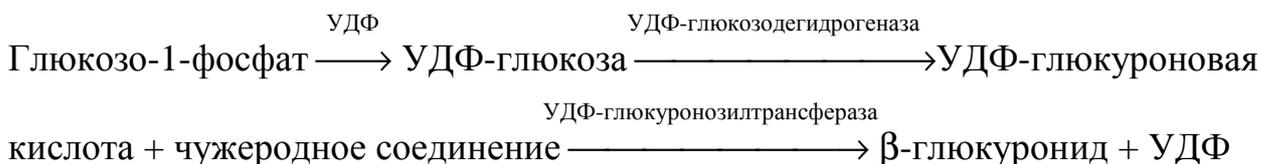
Вторая фаза метаболизма ксенобиотиков (реакции синтеза и конъюгации). Приобретение продуктами первой фазы биотрансформации химически активных групп (ОН, СООН, NH₂, SH и др.) способствует дальнейшей их конъюгации с легкодоступными эндогенными субстратами. Ко второй фазе биотрансформации ксенобиотиков относятся реакции глюкуроновой конъюгации, сульфатирования, ацетилирования, метилирования, конъюгации с глутатионом (синтез меркаптуровых кислот) и конъюгация с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота. Кофакторы этих реакций реагируют с функциональными ферментами 1-й фазы. За исключением метилирования и ацетилирования, реакции 2-й фазы приводят к значительному увеличению гидрофильности ксенобиотика, что способствует их экскреции из организма. Большинство ферментов 2-й фазы локализовано в цитозоле, кроме уридиндифосфоглюкуронозилтрансфераз (УДТ), которые являются микросомальными. Реакции 2-й фазы обычно протекают намного быстрее, чем реакции 1-й фазы, катализируемые цитохромом Р-450. Поэтому скорость элиминирования ксенобиотика в большой степени зависит от скорости, с которой протекает реакция 1-й фазы.

Конъюгирование приводит к образованию более полярной молекулы, легко выделяющейся из организма с мочой. Реакцию конъюгации, как правило, можно рассматривать как истинную детоксикацию многих токсикантов. Как и ферменты 1-ой фазы метаболизма ксенобиотиков, ферменты 2-ой фазы обладают слабой субстратной специфичностью и участвуют в превращениях большой группы химических веществ.

Образование конъюгатов – это сложный биохимический процесс, в основе которого лежит активирование эндогенного субстрата при участии специфических в каждом случае ферментов.

Глюкуроновая конъюгация. Конъюгация с глюкуроновой кислотой наиболее универсальная реакция, характерная для связывания разнообразных ядовитых соединений у всех видов млекопитающих (за малым исключением).

Источником глюкуроновой кислоты является глюкоза или ее предшественники. Глюкоза активируется при участии АТФ (аденозинтрифосфата). Специфическим коферментом при образовании глюкуроновой кислоты служит уридиндифосфат (УДФ). Синтез β -глюкуронида можно выразить следующей схемой:



В реакцию конъюгации глюкуроновая кислота вступает в активной форме уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФГК), которая образуется в процессе взаимодействия глюкозо-1-фосфата с уридинтрифосфорной кислотой (УТФ) в растворимой фракции цитозоля клеток. Далее УДФГК переносится на молекулу-акцептор с помощью соответствующей трансферазы: УДФ-глюк-уронозилтрансферазы (УДФ-ГТ), которая обладает субстратной специфичностью. Этот фермент присутствует в микросомальной фракции клеток печени, почек, других органов. УДФ-ГТ индуцируется при поступлении в организм таких веществ, как фенобарбитал, ПАУ, диоксины,

полигалогенированные бифенилы. С помощью конъюгации с глюкуроновой кислотой метаболизируют и некоторые эндогенные вещества, например стероиды и билирубин.

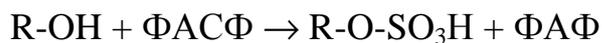
Фенолы, спирты, карбоновые кислоты, ароматические амины образуют глюкурониды в виде простых эфиров, когда глюкуроновая кислота реагирует с гидроксильной группой, и сложных эфиров в результате реакции с кислотной группой (глюкуроновая кислота реагирует всегда своей альдегидной группой).

В кишечнике под влиянием глюкуронидазы, фермента кишечной микрофлоры, β -глюкурониды могут расщепляться с образованием веществ, способных к реабсорбции и обратному поступлению в кровь (явление кишечнопеченочной циркуляции ксенобиотика).

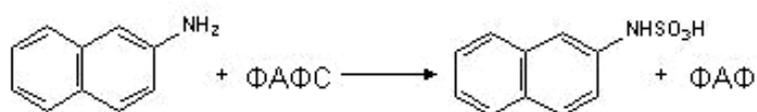
Сульфатная конъюгация. Сульфатная конъюгация является общей реакцией для большинства млекопитающих. Многие соединения, содержащие фенольные и аминокислотные группы выделяются из организма в виде конъюгатов с сульфатом. Ксенобиотики, подвергающиеся О-глюкуронидации, подвергаются и сульфатной конъюгации. Сульфатные конъюгаты представляют собой хорошо водорастворимые эфиры серной кислоты.

Реакция катализируется группой ферментов сульфотрансфераз, обнаруженных в печени, почках, кишечнике, легких, мозге. Кофактором реакции служит 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС). Сульфатная конъюгация включает перенос SO_3^- от ФАФС к ксенобиотикам. Процесс взаимодействия эндогенных сульфатов с ароматическими аминами, алифатическими спиртами и фенолами проходит в несколько этапов. На первом этапе образуется активная форма сульфата - 3-фосфоаденозин-S-фосфосульфат (ФАФС), который в организме синтезируется из АТФ и неорганического сульфата. Далее происходит перенос сульфогруппы ФАФС на молекулу-акцептор (фенол, стероиды и др.) с помощью сульфотрансфераз.

Сульфатная конъюгация алифатических спиртов и фенолов протекает по следующей схеме:



Субстраты для реакции не ограничиваются спиртами и фенолами, которые часто являются продуктами реакции 1-й фазы. К ксенобиотикам, не требующим предварительной активации ферментами 1-й фазы относятся первичные и вторичные спирты, желчные кислоты, катехолы, определенные ароматические амины, например, анилин и 2-аминонафтаген, конъюгирующие с ФАФ с образованием соответствующих сульфаматов:



N-гидроксиариламины также являются субстратами для сульфотрансфераз. Во всех случаях реакция включает нуклеофильную атаку атомов кислорода или азота на атом серы в ФАФ с расщеплением фосфосульфатной связи.

Сульфатные конъюгаты ксенобиотиков экскретируются в основном с мочой. Метаболиты, экскретируемые с желчью могут быть гидролизованы арилсульфатазами, присутствующими в микрофлоре кишечника, что способствует enteroпеченочной циркуляции ксенобиотика.

Сульфатазы присутствуют и в эндоплазматическом ретикулуме и в лизосомах, где преимущественно гидролизуют сульфаты эндогенных соединений. Некоторые сульфатные конъюгаты подвергаются дальнейшей биотрансформации. Сульфатирование благоприятствует дейодированию тироксина и трийодтирозина и может определять скорость элиминирования тиреоидных гормонов.

Относительно низкая концентрация ФАФ в клетке (около 75мкМ, для сравнения – концентрация УДФ-глюкуроновой кислоты составляет около 350мкМ) ограничивает возможности сульфатной конъюгации ксенобиотиков. Поэтому при высоких токсических нагрузках это приводит к переключению метаболизма на другие пути, в частности в сторону образования β-глюкуро-

нидов. В целом этот путь биотрансформации представляется высокоспецифичным, но низкочастотным. Ряд соединений одновременно являются субстратами и для сульфотрансфераз и для УДФ-глюкуронозилтрансфераз, при этом выбор пути метаболизма может зависеть от концентрации субстрата, доступности кофакторов и т.д. Например, относительное содержание продуктов метаболизма ацетаминофена зависит от дозы препарата: при низких дозах преобладают сульфатные конъюгаты, а с увеличением дозы происходит насыщение метаболического пути и, возможно, за счет ингибирования активности сульфотрансфераз, снижение относительного количества сульфатных конъюгатов по сравнению с глюкуроновыми.

Обнаружены множественные формы сульфотрансфераз, которые являются членами одного семейства, которое подразделяется на ряд подсемейств: 1А, 1В, 1С, 1Е, 2А, 2В и 3А исходя из гомологии аминокислотной последовательности. Так как номенклатура индивидуальных форм ферментов не разработана окончательно, поэтому иногда сульфотрансферазы подразделяют на 5 классов исходя из субстратной специфичности: арилсульфотрансферазы - сульфатируют большое количество фенольных ксенобиотиков; алкоголь-сульфотрансферазы - метаболизируют первичные и вторичные спирты, включая неароматические гидроксистероиды; эстрогенсульфотрансфераза - ароматические гидроксистероиды; тирозинсульфотрансфераза - тирозин метиловые эфиры, желчные кислоты.

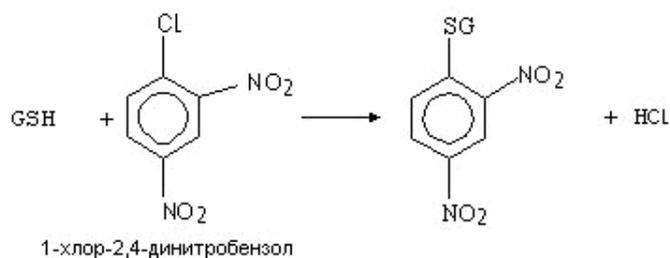
В целом, сульфатирование эффективно снижает фармакологическую и токсикологическую активность ксенобиотиков. Однако в некоторых случаях сульфатирование увеличивает токсичность чужеродных соединений, поскольку отдельные сульфатные конъюгаты химически нестабильны и деградируют, формируя сильные электрофильные соединения. Сульфатная конъюгация является необходимым этапом активации многих проканцерогенов, таких как ацетиламинофлуорен, ариламины, эстрадиол и

др. Многие N-гидрок-сиариламины и гидроксамовые кислоты обладают мутагенным эффектом в присутствии сульфотрансферазной активности. Для детектирования мутагенного эффекта важно, что сульфатирование имеет место внутри клеток-мишеней, поскольку сульфатные конъюгаты из-за своего заряда не могут проникнуть сквозь клеточные мембраны.

Таким образом, сульфатная конъюгация, является системой с «высоким сродством, но малой мощностью», глюкуроновая конъюгация, напротив - с «малым сродством, но высокой мощностью».

Конъюгация с глутатионом и цистеином. Органические вещества, содержащие в молекуле лабильные атомы водорода, галогенов и др., в организме могут взаимодействовать с SH-содержащими эндогенными соединениями: глутатионом, цистеином, ацетилцистеином, и т.д.

Реакции конъюгации восстановленного глутатиона (трипептид, состоящего из глицина, цистеина и глутаминовой кислоты) с электрофильными субстратами катализируют ферменты глутатион-S-трансферазы (GST). Механизм, с помощью которого глутатион-S-трансфераза усиливает скорость конъюгации, состоит в депротонировании восстановленного глутатиона. В этой реакции принимает участие тирозинат Tyr-O⁻, расположенный в активном центре фермента. На рисунке представлена типичная реакция, катализируемая глутатион-S-трансферазой:



Эти ферменты обнаружены в большинстве тканей, а именно в печени, почках, тонком кишечнике, легких и т.д. 95% от общего содержания фермента локализовано в цитоплазме и около 5% - в эндоплазматическом ретикулуме. Хотя GST обнаружены практически во всех тканях организма млекопитающих, максимальная их активность обнаружена в печени. В этом органе GST

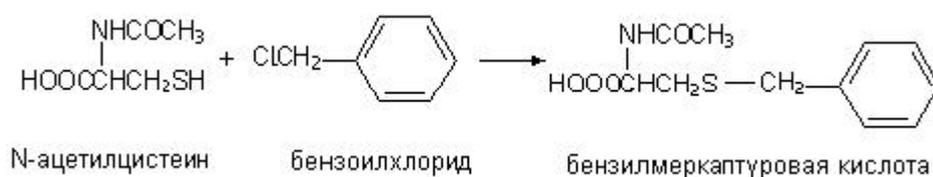
составляет до 10% общего количества цитозольных белков. глутатион-S-трансферазы представлены семейством мультифункциональных изоферментов, которые способствуют процессам детоксикации, используя различные механизмы, включая 1) каталитическую инактивацию широкого спектра ксенобиотиков через конъюгацию с восстановленным глутатионом; 2) некаталитическое связывание определенных ксенобиотиков; 3) восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов через экспрессию активности глутатионпероксидазы 2 (селеннезависимой).

Субстраты для глутатионовой конъюгации можно разделить на две группы: 1) достаточно электрофильные для осуществления прямой конъюгации, 2) требующие активации до реакции конъюгации.

Глутатион-S-трансфераза играют важную роль в детоксикации широкого спектра ксенобиотиков: фосфорорганических инсектицидов, гербицидов, пестицидов, афлатоксина В, бенз[а]пирена, многих химиотерапевтических препаратов. Кроме этого фермент участвует в биосинтезе биологически активных молекул, включая лейкотриены и простагландины.

Активность глутатион-S-трансфераз индуцируется при поступлении в организм различных ксенобиотиков. В подавляющем большинстве случаев взаимодействие ксенобиотиков с глутатионом приводит к их детоксикации.

В результате в реакции конъюгации с глутатионом из организма выделяется метаболит в связанной с N-ацетилцистеином форме (меркаптуровые кислоты). Аналогичным образом происходит взаимодействие ксенобиотиков с цистеином и ацетилцистеином:



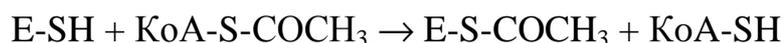
Меркаптуровые кислоты образуются в организме при введении животным некоторых ароматических углеводородов и галоген- или нитропроизводных алифатических и ароматических углеводородов. Меркаптуровые кислоты являются S-арил- или S-алкил- N-ацетилцистеинами.

Образование их многоступенчато. В результате цепи ферментативных реакций образуются премеркаптуровые кислоты, выделяющиеся с мочой. При обработке мочи минеральной кислотой (*in vitro*) получается меркаптуровая кислота.

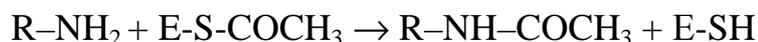
Непосредственное образование в организме самой меркаптуровой кислоты имеет место при замещении лабильного атома галоида или нитрогруппы углеводорода. Возможно образование и других типов меркаптуровых кислот при биотрансформации некоторых серосодержащих ароматических соединений, а также бромалканов.

Ацетилирование. Это основной путь биотрансформации для ароматических аминов или ксенобиотиков, содержащих гидразогруппу ($R-NH-NH_2$), которые превращаются в ароматические амиды ($R-NH-COCH_3$) или гидразиды ($R-NH-NH-COCH_3$), соответственно. Первичные алифатические амины редко подвергаются N-ацетилированию за исключением цистеиновых конъюгатов, образующихся из глутатионовых, которые, в свою очередь, путем N-ацетилирования в почках превращаются в меркаптуровую кислоту. Многие N-ацетилированные метаболиты менее, чем исходные соединения, растворимы в воде. Однако в отдельных случаях, например, для изониазида, N-ацетилирование облегчает экскрецию метаболитов с мочой.

Реакция N-ацетилирования катализируется ферментами, называемыми N-ацетилтрансферазы и требует присутствия ацетил-кофермента А (ацетил-КоА) в качестве кофактора. Реакция протекает в два последовательных шага. Первым этапом ацетильная группа КоА переносится к цистеиновому остатку внутри активного центра фермента с высвобождением кофермента А:



Вторым шагом ацетильная группа переносится с ацетилированного фермента на аминогруппу субстрата:



Для сильноосновных аминов скорость N-ацетилирования определяется первым шагом, тогда как для слабоосновных – вторым. В определенных случаях N-ацетилтрансферазы могут катализировать реакцию O-ацетилирования. N-ацетилтрансферазы это цитозольные ферменты, которые были обнаружены в печени и многих других тканях у большинства видов млекопитающих, за исключением лис и собак, неспособных к N-ацетилированию ксенобиотиков.

У кроликов, мышей экспрессируется две формы N-ацетилтрансферазы, обозначаемых NAT1 и NAT2. Они являются близкими по первичной структуре (79-95% гомологии аминокислотной последовательности, в зависимости от вида). У всех белков в активном центре присутствует цистеин (Cys68). Оба белка кодируются генами, не содержащими интронов. Гены NAT хотя и расположены на одной хромосоме, но регулируются независимо друг от друга. NAT1 экспрессируется в большинстве тканей организма, тогда как NAT2, по-видимому, только в печени и кишечнике. Эти ферменты отличаются по субстратной специфичности, хотя и имеется перекрытие. Субстратами NAT1, являются парааминосалициловая кислота, парааминобензойная кислота, сульфаметоксазол. Субстраты NAT2 включают изониазид, гидралазин, сульфаметазин, дапсон. Некоторые ксенобиотики, например, 2-аминофлуорен одинаково хорошо метаболизируются обоими ферментами.

Серия клинических наблюдений, проведенных в 50-х годах XX века, установила существование у человека т.н. «медленных» ацетиляторов антитуберкулезного препарата изониазида. Встречаемость этого фенотипа довольно высокая на Среднем Востоке (около 70% в Египте и Саудовской Аравии), средняя в Европе, на Кавказе, в Америке и Австралии (около 50%), низкая в азиатской популяции (менее 25% в Китае, Японии, Корее). В настоящее время варианты по статусу ацетилирования описаны и у человека и у животных. «Медленные» ацетиляторы, которые к тому же дефицитны по

глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназе, особенно склонны к гемолизу под действием определенных сульфаниламидов.

Не только уксусная кислота, но и другие органические кислоты способны превращаться в организме в активную форму, вступая во взаимодействие с КоА (жирные кислоты, карболовая кислота, бензойная кислота, фенилуксусная кислота и др.). В этой форме вещества вступают в реакцию взаимодействия с соединениями, содержащими аминогруппу (глицином, глутаматом), с образованием конъюгатов. Так, известно, что при поступлении в организм бензойной кислоты с мочой выделяется гиппуровая кислота. Гиппуровая кислота представляет собой конъюгат бензойной кислоты с глицином. В данном случае эндогенная молекула глицина выступает в качестве акцептора, с которым связывается бензойная кислота, активированная КоА.

Метилирование. Для многих веществ процесс биотрансформации завершается этапом метилирования молекулы. Метилированию могут подвергаться молекулы, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы в структуре. Основным источником метильных групп служит метионин, превращающийся при участии АТФ в кофермент S-аденозилметионин (SAM). Последний под влиянием соответствующих O-, S-, N-метилтрансфераз отдает метильные группы соответствующему чужеродному соединению.



Среди эндогенных веществ, таким образом, при участии фермента катехол-O-метилтрансферазы метаболизируют адреналин, норадреналин, дофамин. При этом образуются малоактивные 3-метоксипроизводные катехоламинов.

Метаболизм химических соединений также возможен при участии кишечной флоры. Действие бактериальных ферментов сопровождается расщеплением продуктов 2-ой фазы метаболизма, поступающих в кишечник с желчью, и образованием исходных метаболитов. Этот процесс проходит

при участии гидролаз, разрушающих глюкурониды и сульфаты. Реабсорбция образовавшихся веществ замыкает цикл внутрипеченочной рециркуляции токсикантов. Кроме того, анаэробная среда кишечника обеспечивает возможность восстановления некоторых химических веществ бактериями. Например, восстановление нитроароматических соединений сопровождается образованием аминов, которые, поступая в печень, вновь подвергается метаболизму.

Биотрансформация металлов. В отличие от многих органических веществ металлы и их соединений, попадая в организм, многократно могут менять свою форму. Любые металлы большую часть пребывания в организме существуют в виде комплексов с белками. Исключение составляют щелочные и, частично, щелочноземельные металлы, первые содержатся в жидкой фазе в ионной форме, вторые частично образуют непрочные, легко гидролизующиеся комплексы. Для металлов характерно также комплексообразование с нуклеиновыми кислотами. Помимо перечисленных комплексов металлы соединяются с активными группами биоконплексонов: OH, COOH, PO₃H и лимонной кислотой. Существует сродство отдельных металлов к белкам и аминокислотам. Известно, что с аминокислотами соединяются: Hg, Cu, Ni, Pb, Zn, Co, Cd, Mn, Mg, Ca, Ba; при этом преимущественно через SH-группы: Hg, Ag, Pb, Cu, Zn, Co; через COOH-группы: Cu, Ni, Zn, Mg, Ca.

Депонирование металлов происходит в виде комплексов, в некоторых случаях специфических: так, уран образует прочные комплексы и откладывается в тканях, содержащих карбонильные и фосфорильные группы.

Металлопротеидный комплекс свинца в клетках печени содержит аспарагиновую и глутаминовую кислоты. В клетках эпителия почек обнаружен относительно устойчивый свинцово-белковый комплекс, включающий ряд аминокислот (глицин, треонин, аланин, цистеин, глутамин, аспарагин).

Металлы преимущественно с переменной валентностью подвергаются в организме восстановлению и окислению. Так, пятивалентный мышьяк восстанавливается в организме до более токсичного трехвалентного. Имеются сведения, что восстановление до трехвалентной формы имеет место для селена и теллура, возможно даже и до элементарного состояния. Шестивалентный хром восстанавливается до трехвалентного, легко комплексирующегося с белками. Ванадий восстанавливается из пятивалентного в трехвалентный; предполагается также восстановление в организме марганца и свинца.

Уран и плутоний могут служить примером биологического окисления: четырехвалентный плутоний переходит в шестивалентный. Реакции метилирования известны для селена, теллура и серы с образованием летучих диметилловых производных.

Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков. Способность органов и тканей метаболизировать ксенобиотики зависит от набора и активности ферментов, участвующих в процессе биотрансформации. В значительной степени активность ферментов является внутренней характеристикой конкретной ткани, определяется генетическими особенностями организма и зависит от пола и возраста. Дополнительными факторами, порой существенным образом влияющими на содержание и активность ферментов, являются условия окружающей среды. Это, прежде всего, химические вещества, выступающие в качестве индукторов или ингибиторов ферментов, питание и действие патогенных факторов.

Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков можно подразделить на генетические (вид, пол), физиологические (возраст, характер питания и др.); нефизиологические, повреждающие структуру органа (хлорированные углеводороды, тироксин, аллоксан, морфин, гепатоэктомия, адреналэктомия, кастрация самцов, голодание и др.); химические факторы, являющиеся индукторами (барбитураты, полициклические углеводороды, андрогенные стероиды, анаболические стероиды, глюкокортикоиды и др.) и ингибиторами

(метирапон, 7,8-бензофлавон, кобальт, SKF-525 и др.) ферментов метаболизма чужеродных соединений.

Генетические факторы. Различные виды животных порой значительно различаются по способности к биотрансформации ксенобиотиков (табл.11).

Таблица 11

Константы скоростей реакции гидролиза бутилацетата кровью разных видов животных (по В. А. Филову)

Вид животных	Константа скорости реакции гидролиза
Собака	0,010
Овца	0,014
Свинья	0,017
Лягушка	0,020
Корова	0,024
Кошка	0,029
Кролик	0,034
Белая мышь	0,050
Белая крыса	0,063
Голубь	0,070
Морская свинка	0,200

У некоторых видов животных могут отсутствовать некоторые типы биотрансформации чужеродных соединений. Например, если ацетилирование ароматических аминов происходит у человека, кролика и крысы, то его нет у собак. Образование глюкуронидов, широко распространенное у большинства млекопитающих, отсутствует у кошек. Глутаминовая конъюгация возможна у человека, но в животном мире ее обнаружили только у шимпанзе. Синтез ксенобиотиков с орнитином, напротив, происходит только у птиц.

Также могут различаться по способности к метаболизму чужеродных соединений особи одного и того же вида. Так, в популяциях животных выявляются особи, обладающие пониженной активностью цитохром-Р450-зависимых оксидаз. Они могут отличаться отсутствием некоторых ферментов и изоферментов, необходимых для ряда превращений ксенобиотиков. В частности, различия в биотрансформации ксенобиотиков установлены для процессов ацетилирования ароматических веществ, содержащих амино-, сульфо- и амидную группу. Индивидуумы со слабым напряжением процессов ацетилирования более подвержены некоторым аллергическим реакциям, вызываемым химическими веществами. С другой стороны, более активный процесс ацетилирования ксенобиотиков может иметь негативные последствия в результате активации биосинтеза арилгидразинов, являющихся высокотоксичными соединениями.

Пол и возраст. В опытах на лабораторных животных, в основном грызунах, показано, что половые гормоны принимают участие в регуляции активности ферментов метаболизма ксенобиотиков и прежде всего монооксигеназ. Так, взрослые самцы крыс быстрее метаболизируют такие вещества, как гексабарбитал, аминопирин, аминофенол и т.д. Вместе с тем анилин и его аналоги подвергаются биопревращению в организме самцов и самок с одинаковой скоростью. Кастрация нередко сопровождается снижением скорости метаболизма ксенобиотиков. Повышенную деятельность соответствующих микросомальных ферментов объясняют активированием их половыми гормонами самцов.

Отличия метаболизма ксенобиотиков, обусловленные возрастом, наиболее отчетливо проявляются у новорожденных и старых животных. Как правило, молодые особи легче подвержены отравлению чем взрослые, что объясняется недостаточной активностью микросомальных ферментов у молодых особей. Хорошо известно, что недостаточно развитая система метаболизма ксенобиотиков у новорожденных делает их особенно чувствительными к ряду токсикантов. Так, у новорожденных животных

(мышей, крыс, морских свинок и кроликов) отсутствует цитохром P450, принимающий участие в микросомальном окислении ядов. Известно, что у крыс он достигает нормальной активности только к 30-му дню, а у свиньи – к концу второго месяца жизни. Нарушение реакций конъюгации у молодых млекопитающих зависит от недостатка ферментов, катализирующих образование УДФ-глюкуро-новой кислоты.

Токсический процесс может стать следствием как накапливающихся в организме исходных продуктов, так и промежуточных метаболитов, не подвергающихся дальнейшей биотрансформации. У старых животных наблюдается снижение клиаренса ксенобиотиков отчасти обусловленное понижением интенсивности метаболизма. Нарушение метаболизма ксенобиотиков печенью может являться и следствием уменьшения интенсивности печеночного кровотока, хронических патологических процессов в печени, связанного с возрастом снижения активности ферментов.

Влияние химических веществ. Ксенобиотики, поступающие в организм, могут оказывать влияние на процессы метаболизма как самих этих веществ, так и других соединений, поступающих в организм одновременно или вслед за ними. Можно выделить три группы химических соединений, по-разному влияющих на метаболизм чужеродных веществ: практически не влияющие на активность ферментов метаболизма; повышающие активность ферментов - индукторы; и угнетающие активность ферментов - ингибиторы. Одно и то же вещество может выступать и как индуктор и как ингибитор метаболизма другого вещества, в зависимости от того в каком порядке ксенобиотики поступают в организм - сукцессии или комбинации.

Индукция ферментов. Многие химические вещества, как эндогенные, так и поступающие из окружающей среды, обладают способностью усиливать в организме синтез ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Этот феномен, получивший название индукции ферментов, существенным образом определяет чувствительность живых существ к действию токсикантов.

Несколько сот химических веществ совершенно разного строения, как установлено, являются индукторами монооксигеназ и других ферментативных систем. К числу сильных индукторов микросомальных ферментов принадлежат многие лекарственные препараты и токсиканты антропогенного происхождения. Все индукторы - жирорастворимые органические вещества. Их действие, как правило, неспецифично, то есть индуктор вызывает повышение активности не одного, а нескольких ферментов. Индукция возможна, как правило, только при повторном введении химического соединения животному.

Многочисленные индукторы монооксигеназных систем можно отнести к одному из двух классов. Представителем первого класса является фенobarбитал, другие барбитураты, некоторые лекарства и инсектициды. Ко второму классу индукторов относятся в основном полициклические углеводороды: ТХДД, 3-метилхолантрен, бенз[а]пирен и т.д. Самым сильным из известных индукторов монооксигеназ является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД). Его эффективная доза составляет 1 мкг/кг массы. В подавляющем большинстве случаев ксенобиотики проявляют свойства индукторов, действуя в значительно больших дозах (более 10 мг/кг).

Фенobarбитал вызывает выраженную пролиферацию гладкого эндоплазматического ретикулума в гепатоцитах и увеличение активности цитохрома Р-450. В результате возрастает мощность таких процессов, как деметилирование, гидроксילирование и эпоксидирование ксенобиотиков.

Индукция, вызываемая полициклическими углеводородами не сопровождается пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулума, но при этом существенно возрастает активность цитохрома Р450, УДФГ-трансферазы, гидроксилаз.

Поскольку ксенобиотики, как правило, вызывают индукцию более чем одной ферментативной системы (барбитураты, полигалогенированные бифенилы одновременно вызывают индукцию цитохрома Р450, УДФГТ, GST и др.), предсказать влияние индукторов на токсикокинетику и

токсикодинамику ксенобиотика практически не возможно. Эффект может быть определен только экспериментально.

Индукция предполагает синтез дополнительного количества того или иного фермента в органах и тканях *de novo*. Ингибиторы синтеза белка (пурамицин, циклогексимид), а также ингибиторы синтеза РНК (актиномицин Д) блокируют индукцию микросомальных ферментов. Так как блокаторы синтеза ДНК (гидроксимочевина) не эффективны, то из этого следует, что феномен индукции ферментов биотрансформации ксенобиотиков реализуется на уровне транскрипции генетической информации.

Помимо усиления синтеза ферментов дополнительным механизмом индукции является стабилизация информационной РНК и белковых молекул в клетке.

Достаточно часто усиление метаболизма ксенобиотиков приводит к снижению их токсичности. Так, повторное введение фенобарбитала белым крысам самцам приводит к увеличению резистентности животных примерно в полтора раза к высокотоксичным ФОС. Понижается чувствительность экспериментальных животных к цианидам. Вместе с тем токсичность других веществ, при этом, существенно возрастает. Например, усиливается гепатотоксическое действие алкалоида монокротолина и циклофосамида, канцерогенная активность 2-нафтиламина. Вследствие индукции усиливается также токсичность четыреххлористого углерода, бромбензола и др.

Другим последствием индукции может быть изменение соотношения интенсивности метаболизма ксенобиотиков в разных органах и тканях, в результате чего основным органом биотрансформации ксенобиотика у экспериментального животного, получавшего индукторы, становится иной орган, чем у интактных животных. Так, после введения крысам 3-метилхолантрена (индуктор) основным органом метаболизма 4-ипомеанола (токсичный дериват фурана) становятся не легкие (как в норме), а печень.

Индукторы из группы производных барбитуровой кислоты способны одновременно активировать синтез одних изоферментов (например, цитохром Р450 зависимых оксидаз) и угнетать активность других. В этой связи трудно предсказать последствия влияния индукторов на токсичность ксенобиотиков.

У животных индукция микросомальных ферментов нередко становится следствием экологического контакта с такими токсикантами, как ПАУ, органические растворители, диоксины, галогенированные инсектициды и т.д. или длительного применения некоторых лекарственных препаратов (барбитураты, антибиотики типа рифампицин и т.д.).

Многие вещества способны угнетать активность ферментов, катализирующих биотрансформацию ксенобиотиков.

Группа ингибиторов включает:

– конкурентные ингибиторы ферментов. Например, этиловый спирт - ингибитор метаболизма метанола или этиленгликоля; никотинамид - угнетает N-деметилирование аминопирена и т.д.;

– неконкурентные ингибиторы. Это, как правило, алкилирующие агенты, угнетающие активность фермента, но не конкурирующие с субстратом. Например, метирапон является хорошо известным ингибитором монооксигеназных реакций биотрасформации. К этой же группе относится вещество SKF-525 - известный ингибитор Р450;

- «суицидные ингибиторы» - вещества, образующиеся в процессе метаболизма ксенобиотика при участии данного фермента и одновременно являющиеся его ингибиторами. Например, ингибиторами такого рода цитохрома Р450 являются дигидропиридины; метаболиты пиперонилбутоксиды угнетают микросомальное окисление многих ксенобиотиков в печени, таких как альдрин, анилин, аминопирен, карбарил и др;

- реакционноспособные промежуточные метаболиты, ингибирующие активность ферментов нескольких типов в месте их образования. К таким

веществам относятся метаболиты четыреххлористого углерода, дихлорэтана и т.д.;

- ингибиторы синтеза кофакторов и простетических групп ферментов. К числу таких относятся, например, кобальт, блокирующий синтез гема, являющегося простетической группой цитохром-Р450-зависимых оксидаз; вещества истощающие запасы глутатиона в клетках.

Если ксенобиотик подвергается в организме детоксикации, угнетение процесса его биотрансформации приводит к повышению токсичности, если происходит активация ферментов биотрансформации – токсичность вещества понижается. Например, при отравлении грибами рода *Coprinus* через 3 - 6 часов после их поедания развивается повышенная чувствительность к этанолу, продолжающаяся до 3 суток. После приема этанола через 20-120 минут появляются тошнота, рвота, покраснение кожных покровов, резкая головная боль, тахикардия, снижение артериального давления. В тяжелых случаях возможна потеря сознания. Явления обусловлены тем, что в грибах содержится термостабильный токсин - протокоприн. В организме это вещество превращается в коприн – мощный ингибитор альдегиддегидрогеназы.

Наиболее простым методом выявления способности веществ влиять на метаболизм ксенобиотиков является опыт с определением продолжительности сна лабораторных животных, вызванного гексобарбиталом. Это вещество довольно быстро разрушается печеночными микросомальными энзимами и поэтому эффект может быть оценен в течение относительно короткого промежутка времени. Ингибиторы метаболизма, введенные до наркотического препарата, удлиняют продолжительность сна. Так, хлорамфеникол в дозах 5-200 мг/кг, при введении за 0,5-1,0 час до гексобарбитала дозозависимо увеличивает продолжительности сна мышей (в высоких дозах - десятикратно).

Многие ингибиторы микросомальных энзимов одновременно вызывают и их индукцию. Ингибирование, как правило, процесс быстрый,

состоящий в прямом взаимодействии ксенобиотика с ферментом. Индукция – более длительный во времени процесс. В этой связи нередко после действия вещества наблюдается период кратковременного снижения активности монооксигеназ, сменяющийся периодом относительно стойкого повышения их активности.

Многие ткани являются мишенью для повреждающего действия продуктов метаболизма некоторых ксенобиотиков. Как правило, чем менее токсично вещество, то есть, чем большее его количество вызывает интоксикацию, тем выше вероятность того, что в основе инициации различных форм токсического процесса может лежать действие реактивных промежуточных продуктов метаболизма. Некоторые вещества активируются уже в ходе однократного превращения, другие в результате многоэтапных превращений, локализуясь порой в разных органах и тканях. Одни метаболиты проявляют свое пагубное действие непосредственно в месте образования, другие способны мигрировать, производя эффект в других органах.

3.6.5. Общие закономерности выделения (эксcreции) токсикантов из организма

Биологические эффекты, вызываемые химическими веществами, как правило, ограничены во времени. Одной из основных причин этого является элиминация их из организма. Под элиминацией понимают процесс, приводящий к снижению концентрации веществ в крови, органах и тканях, который осуществляется путем биотрансформации (метаболизма токсиканта) и эксcreции (выведения метаболитов из организма в окружающую среду).

Биотрансформация сопровождается либо усилением, либо потерей веществом биологической активности. Если токсичность метаболита ниже токсичности исходного агента, говорят о детоксикации или инактивации вещества, если токсичность повышается - активации токсиканта. В любом случае исходный действующий агент элиминируется.

При выделении веществ в окружающую среду, организм использует те же механизмы, что и при резорбции. Поэтому общие закономерности, определяющие качественные и количественные характеристики экскреции, не отличаются от закономерностей, которым подчиняется резорбция и распределение токсикантов в организме. Однако ведущим процессом при экскреции является не диффузия или активный транспорт как при резорбции, а фильтрация чужеродных веществ через биологические барьеры. Местом фильтрации ксенобиотиков, а, следовательно, и основным органом выделения являются почки. Другие органы, через которые экскретируются вещества - это легкие, желудочно-кишечный тракт, печень и в значительно меньшей степени - кожа. Способ выделения вещества во многом зависит от строения выделяющего органа. Токсиканты и их метаболиты экскретируются часто по нескольким каналам.

Выделение из организма как органических токсикантов, так и металлов происходит двухфазно, но обычно трехфазно. Это связано с разной формой циркуляции и депонирования ксенобиотика:

1) в первую очередь, как правило, удаляются из организма соединения, находящиеся в неизменном виде или очень рыхло связанные с биологическими компонентами (лигандами),

2) затем происходит выделение фракции токсиканта, находящейся в клетках в более прочно связанной форме,

3) в последнюю очередь покидает организм ксенобиотик, находящийся в постоянных тканевых депо.

Фазность освобождения организма установлена для многих органических соединений, их метаболитов, а также для металлов. Трехфазное выделение известно, например, для свинца, ртути, цинка, индия и других металлов.

Выделение через легкие. Через легкие выделяются летучие (при температуре тела) вещества и летучие метаболиты нелетучих веществ. Основным механизмом выделения является диффузия токсиканта,

циркулирующего в крови, через альвеолярно-капиллярный барьер. Переход летучего вещества из крови в воздух альвеол определяется градиентом концентрации или парциального давления между средами.

Основными факторами, влияющими на элиминацию через легкие, являются: объем распределения ксенобиотика, растворимость в крови, эффективность легочной вентиляции и величина легочного кровотока.

Выведение вещества через легкие описывается следующим уравнением:

$$t_{1/2} = \ln 2 [V (\text{Э} + \lambda C) / \text{Э} \times C], \text{ где}$$

$t_{1/2}$ - время полувыведения химического вещества;

$\ln 2$ - натуральный логарифм;

V - абсолютный объем распределения ксенобиотика в литрах (доза в г, концентрация в крови в г/л);

Э - эффективность легочной вентиляции в л/мин;

C - скорость легочного кровотока в л/мин;

λ - коэффициент распределения соединения между кровью и воздухом (определяется растворимостью газа в крови).

У животных одного вида величины V и λ полностью определяются свойствами вещества. С увеличением значений объема распределения и растворимости вещества в крови увеличивается и период полувыведения ксенобиотика из организма.

Определяющим показателем скорости диффузии газообразных и летучих соединений через альвеолярно-капиллярный барьер является разница их парциальных давлений в крови и альвеолярном воздухе. Давление пара пропорционально концентрации в крови и обратно пропорционально растворимости. В связи с этим у различных веществ с различной растворимостью, несмотря на одинаковую концентрацию, парциальное давление будет различно.

Растворимость газов и летучих веществ в значительной степени влияет на легочную элиминацию. Чем меньше растворимость, тем быстрее выделяется вещество. При растворимости летучего ксенобиотика в крови

близкой к 0 в нормальных физиологических условиях $t_{1/2}$ равно примерно 13 минутам.

Величина объема вентиляции существенно сказывается на выведении веществ хорошо растворимых в крови (ацетон, этанол), а интенсивность кровотока в легких прежде всего влияет на скорость элиминации плохо растворимых в крови веществ (хлороформ, этилен, закись азота). Основываясь на этом, можно решить, с помощью каких препаратов (дыхательных analeптиков или стимуляторов сердечной деятельности) можно ускорить выведение тех или иных летучих и газообразных веществ из организма. Через лёгкие могут выделяться также летучие метаболиты, образующиеся при биотрансформации ксенобиотиков. Метаболизм некоторых органических соединений проходит с образованием CO_2 . С помощью радиоактивной метки установлено, что углекислота является метаболитом бензола, стирола, хлороформа, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, фенола, диэтилового эфира, ацетона и многих других соединений. Порой до 50% меченного радиоактивным изотопом соединения выделяется в форме $^{14}\text{CO}_2$. Через легкие из организма выделяются летучие анестетики, летучие органические растворители, фумиганты.

Другой способ легочной экскреции реализуется с помощью альвеолярно-бронхиальных транспортных механизмов. В просвет дыхательных путей секретруется жидкость, сурфактант, макрофаги, содержащие ксенобиотики. Секрет, а также адсорбированные на поверхности эпителия частицы аэрозоля, выводятся из дыхательных путей благодаря мукоцилиарному восходящему току. Более 90% частиц выводится подобным образом из дыхательных путей в гортань в течение часа после ингаляции. Из гортани вещества поступают в желудочно-кишечный тракт.

Почечная экскреция. Почки - важнейший орган выделения в организме. Через почки выводятся продукты обмена веществ, многие ксенобиотики и

продукты их метаболизма. Выделение летучих органических ксенобиотиков с мочой незначительно.

Масса почек чуть менее 0,3% массы тела, однако, через орган протекает более 25% минутного объема крови. Благодаря хорошему кровоснабжению, находящиеся в крови вещества, подлежащие выведению, быстро переходят в орган, а затем и выделяются с мочой.

В основе процесса выделения через почки (рис.16) лежат три механизма:

- фильтрация через гломерулярно-капиллярный барьер (все низкомолекулярные вещества, находящиеся в растворенном состоянии в плазме крови);
- секреция эпителием почечных канальцев (органические кислоты, мочевая кислота, сильные органические основания, тетраэтиламмоний, метилникотинамид и т.д.);
- реабсорбция клетками эпителия (пассивная обратная диффузия: все жирорастворимые вещества, неионизированные молекулы органических кислот, активный транспорт: глюкоза, лактат, аминокислоты, мочевая кислота, электролиты и т.д.).

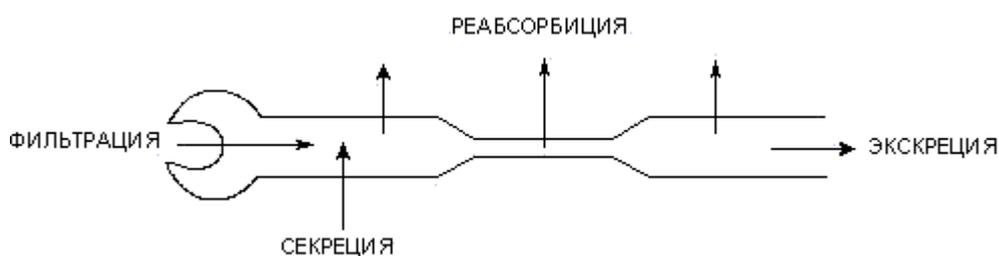


Рис. 16. Механизмы экскреции токсикантов через почки

Фильтрация осуществляется в почечных клубочках, при этом фильтрат преодолевает барьер, образованный эндотелием капилляров, формирующих клубочек, базальной мембраной и эпителием капсулы клубочка. Общая площадь поверхности более чем 1,7-2,5 миллионов клубочков обеих почек составляет около 2-3 м². Диаметр пор базальной мембраны составляет у разных видов млекопитающих 2-4 нм; общая площадь пор: 4-10% от общей фильтрационной поверхности (в мышцах всего 0,1%). Поры между эндотелиальными и эпителиальными клетками почечного клубочка равны 25-50 и 10-25 нм соответственно. Таким образом, почки работают как мощный ультра-

фильтр, задерживающий высокомолекулярные вещества и пропускающий все молекулы с малой и средней массой. Фильтрат содержит все составные части плазмы крови, имеющие размеры меньше, чем размеры фильтрующих пор базальной мембраны. Для молекул с молекулярной массой более 15000 возможность фильтрации существенно снижается. Белки плазмы крови (и связанные с ними низкомолекулярные вещества) фильтрации не подвергаются. Для фильтрации через клубочковый аппарат почки липидо- и водорастворимость веществ не является определяющим фактором.

Движущая сила фильтрации складывается из артериального давления в гломерулярных капиллярах, минус гидростатическое давление в капсуле Боумена, минус коллоидно-осмотическое давление плазмы крови. Давление крови в гломерулярных капиллярах с помощью различных механизмов поддерживается на уровне 50-80 мм рт. ст. Эффективное фильтрационное давление в почках составляет около 8 мм рт. ст.

Скорость фильтрации зависит от ряда факторов и может увеличиваться при: повышении давления крови в гломерулярных капиллярах; уменьшении содержания белка, особенно альбумина, в плазме крови; понижении гидростатического давления в капсуле боумена увеличении числа функционирующих гломерул.

В норме, благодаря наличию прегломерулярных анастомозов, существенная часть клубочков находится в неактивном состоянии. Их включение в процесс выделения существенно увеличивает интенсивность процесса фильтрации.

Поскольку белки плазмы крови не подлежат фильтрации, через почки выделяются лишь вещества, не связанные с белками. Поскольку свободная и связанная фракции токсикантов в крови находится в состоянии динамического равновесия, как только свободная часть отфильтровывается, освобождается из связи с белками связанная фракция. Если связь прочная и

высвобождение веществ затруднено процесс выделения токсиканта существенно затягивается во времени.

Некоторые вещества практически полностью отфильтровываются в клубочках почек в течение нескольких часов. Так, если в течение минуты фильтрации подвергается около 130 мл плазмы, скорость почечной элиминации веществ, выделяющихся исключительно посредством фильтрации можно рассчитать по формуле:

$$t_{1/2} = \ln 2 (V/F), \text{ где}$$

$t_{1/2}$ - период полувыведения, мин;

V - объем распределения, л;

F - скорость фильтрации (0,13 л/мин).

При различных объемах распределения период выведения фильтрующихся веществ будет существенно различен.

Если объем распределения вещества известен, то на основе величины периода полувыведения можно также судить, быстрее или медленнее элиминируется вещество, чем можно было бы ожидать, исходя из расчета скорости фильтрации плазмы. Если отличия существенны, следует считать, что имеются еще какие-либо дополнительные механизмы выведения данного вещества через почки.

Канальцевая реабсорбция. Гломерулярный фильтрат с растворенными в нем токсикантами переходит из капсулы боумена по извитым канальцам, петле Генле, дистальному отделу канальцев в собирательные трубки. Длина каждого канальца равна 3-5 см, а общая площадь их поверхности - 7-8 м². Первичная моча (фильтрат плазмы крови) распространяется по поверхности канальцев в виде тонкой пленки. Благодаря этому достигается высокая эффективность процесса диффузии через клеточный слой канальцев. По своим свойствам первичная моча ни чем не отличается от плазмы крови. Она содержит такую же концентрацию не связанных с белками токсикантов, как и плазма. Следовательно, между жидкостями не существует градиента концентрации веществ.

В проксимальном отделе почечных канальцев происходит активная обратная резорбция из первичной мочи отфильтрованной воды, а также многочисленных химических веществ. В канальцах реабсорбируется до 99% воды из первичной мочи. Это приводит к очень значительному повышению концентрации растворенных в моче веществ, в том числе и токсикантов. Таким образом, формируется высокий градиент концентрации веществ между содержимым канальцев и кровью. Именно это является движущей силой обратной диффузии веществ из первичной мочи в кровь. Процессу свободной диффузии препятствует барьер, формируемый эпителием канальцев, межточечным веществом и эндотелием капилляров, оплетающих стенку канальцев. В целом свойства этого барьера аналогичны свойствам гистогематических барьеров других тканей. Закономерности, определяющие процесс проникновения токсикантов и их метаболитов через стенку канальцев подчиняется законам простой диффузии. Реабсорбции, прежде всего, подвергаются: а) жирорастворимые вещества; б) неионизированные молекулы водорастворимых веществ; в) вещества с низкой молекулярной массой.

Проницаемость канальцевого барьера почти тождественна проницаемости слизистой кишечника, поэтому вещества, легко всасывающиеся при приеме через рот, затем трудно выводятся через почки, так как легко реабсорбируются из первичной мочи обратно в кровоток, а затем обратно - из кровотока в первичную мочу. Такая длительная тубуло-гломерулярная рециркуляция хорошо растворимых в липидах веществ приводит к существенному замедлению процесса их элиминации. Метаболизм ксенобиотиков во многом и предназначен для превращения жирорастворимых (плохо выводящихся из организма) веществ в водорастворимые, способные к выведению из организма, соединения.

Выделение через почки слабых кислот и оснований существенно зависит от рН мочи. Как уже указывалось, вещества могут подвергаться реабсорбции в том случае, если молекула их не ионизирована. Из этого

следует, что при подкислении мочи (путем назначения внутрь например, хлористого аммония) слабые основания (например, алкалоиды) будут переходить в ионизированную форму, хуже реабсорбируются и лучше выводятся из организма. При подщелачивании мочи (например, путем приема соды), по той же причине, из организма лучше будут выводиться слабые кислоты (например, барбитураты).

Помимо пассивной диффузии некоторые вещества в канальцах подвергаются активной реабсорбции. К числу таких веществ относятся, как правило, только естественные метаболиты: лактат, глюкоза, мочевая кислота, которые после их фильтрации в первичную мочу, попадают обратно в кровь.

Канальцевая секреция. Многие органические вещества со свойствами слабых кислот (например, глюкурониды, салициловая кислота, пенициллин и др.) быстро переходят из крови в мочу. В основе быстрого переноса таких соединений в просвет почечных канальцев лежит активный транспорт. Транспортные системы находятся в проксимальном отделе почечных канальцев. Этот процесс направлен против градиента концентрации вещества и зависит от интенсивности обмена веществ. Он конкурентно ингибируется веществами с близким строением. Специфичность транспортных механизмов невелика. Условием переноса является наличие в молекуле групп – COOH или – SO₃ и гидрофобного участка. Переносу подлежат соединения как простого, так и сложного строения. Связывание субстрата с молекулами-переносчиками осуществляется за счет ионных и водородных связей.

Иногда процессу активного переноса (секреции) из крови в просвет канальцев данного вещества противодействует его простая диффузия в противоположном направлении. Например, мочевая кислота с одной стороны активно секретируется, а с другой - пассивно диффундирует обратно в кровоток.

В почечных канальцах существует система активного выведения и веществ со свойствами слабых оснований: тетраэтиламмония, алкалоидов (морфина, хинина), имипрамина, мекамиламина и др.

Механизмы активной секреции обнаружены у большинства позвоночных.

О механизмах, лежащих в основе выведения того или иного токсиканта через почки, можно судить и по соотношению его концентраций в моче и плазме крови. Если это соотношение близко 100 - в основе процесса лежит фильтрация; если существенно меньше 100 - фильтрации сопутствует реабсорбция значительной части данного вещества; если больше 100 - преобладают механизмы секреции токсиканта (табл. 12).

Таблица 12

Соотношение концентраций в моче и плазме крови (моча/плазма) некоторых органических соединений (по С.А. Куценко, 2002)

Вещество	Моча/плазма
Алифатические углеводороды	0,07 - 0,09
Хлорированные углеводороды	0,1 - 1,0
Кетоны, алифатические спирты	1,0 - 1,3
Гликоли	3,0 - 5,0
Эфиры полигликолей	40 - 70
Конъюгированные фенолы	300

Формы выделения металлов с мочой чаще всего неизвестны, но считают, что они выделяются не только в свободном, но и в связанном, состоянии. Так, например, свинец и марганец экскретируются как в ионной форме (осаждаемой), так и в виде органических комплексов. Комплексообразование способствует выделению металлов с мочой, на этом основана терапия интоксикаций разнообразными органическими комплексами (ЭДТА-Na₂ и др.).

Выделение через желудочно-кишечный тракт. С экскрементами вещество или его метаболиты выделяются в результате неполного всасывания в желудочно-кишечном тракте; при билиарной экскреции без последующей реабсорбции в кишечнике или в результате выделения слизистой желудочно-кишечного тракта. Эти процессы могут происходить и изолированно и в комплексе.

Под интестинальной (кишечной) экскрецией понимают процесс перехода вещества или его метаболитов из крови в просвет кишечника с последующим выделением с фекалиями.

Некоторые вещества выделяются в значительном количестве уже в желудке (морфин и другие алкалоиды). Это наблюдается даже при парентеральном способе введения указанных соединений и является следствием значительного различия рН крови и содержимого желудка. Токсиканты, способные выделяться в просвет желудка, в кислой среде находятся в ионизированной (протонированной) форме и потому не всасываются обратно в кровь. Однако если при переходе в кишечник (щелочная среда), выделившееся вещество вновь превращается в неионизированную форму, оно всасывается обратно в кровь и не выделяется из организма. В подобных ситуациях весьма полезной процедурой, позволяющей существенно ускорить удаление токсиканта из организма является промывание желудка.

Жирорастворимые вещества могут выделяться в просвет кишечника путем простой диффузии, однако вследствие реабсорбции, их концентрация при этом не будет превышать концентрацию в плазме крови. Тем не менее, сравнение в эксперименте интенсивности выделения жирорастворимых веществ почками и кишечником показывает, что преобладает кишечная экскреция.

Некоторые соединения, например моночетвертичные азотсодержащие вещества (N-метилскополамин, N-метилникотинамид, тетраэтиламмоний и т.д.) после внутривенного введения экспериментальному животному обнаруживаются в просвете кишечника.

Выделение с калом характерно для тяжелых металлов. Экскретируются элементы в связанной с белками форме. Например, выведение свинца и кадмия существенно увеличивается при увеличении в рационе белка. Выделение через желудочно-кишечный тракт для металлов имеет большее

значение, чем для органических веществ, а для некоторых этот путь является основным.

Выделение печенью. В отношении ксенобиотиков, попавших в кровотока, печень выступает и как основной орган их метаболизма и как орган экскреции. Печень выделяет химические вещества в желчь, причем не только экзогенные, но и эндогенные, такие как желчные кислоты, желчные пигменты, электролиты. Выделяющиеся вещества должны проходить через барьер, образуемый эндотелием печеночных синусов, базальной мембраной и гепатоцитами.

В процессе экскреции ксенобиотиков печенью осуществляется в два этапа: захват гепатоцитами и выделение в желчь. Оба этапа могут проходить либо в форме простой диффузии, либо активного транспорта. Механизм выделения определяется строением вещества.

Захват гепатоцитами молекул липофильных веществ происходит путем простой диффузии, а органических анионов (оротовая кислота, рифампицин) и катионов (четвертичные аммониевые соединения), металлов (железо, кадмий), а также некоторых эндогенных веществ (билирубин, желчные кислоты) – путем активного транспорта. Захват гепатоцитами и билиарная экскреция высокомолекулярных веществ и белков осуществляется путем пиноцитоза. Билиарная экскреция неорганических ионов осуществляется путем диффузии. Активным транспортом экскретируются желчные кислоты, билирубин, стероиды, органические анионы, многие нейтральные органические соединения.

Свободная диффузия токсикантов, связанных с белками плазмы крови, практически не возможна и они могут удаляться из плазмы путем пиноцитоза.

Как известно в печени осуществляется метаболизм многих веществ. Ксенобиотики, попавшие в гепатоциты, распределяются между цитозолем и фиксируются различными протоплазматическими структурами. Часть соединений, в том числе и эндогенных (билирубин), находится в цитозоле в

связанной с белками форме, что также имеет значение для их элиминации и детоксикации.

Гепатоциты синтезируют специальные белки, ответственные за выведение ксенобиотиков из клеток, это так называемые мультиспецифичные переносчики органических анионов (MRP) и р-гликопротеины (р-GP). Оба типа белков первоначально были обнаружены в клетках резистентных к токсическому действию противоопухолевых препаратов. Позже было установлено, что их функция - активный транспорт ксенобиотиков через клеточные мембраны. MRP способны переносить лиганды, конъюгированные с глутатионом, глюкуроновой кислотой, сульфатом. Таким образом, 2-я фаза метаболизма не только превращает вещества в более растворимые в воде, но и «подготавливает» их к активному транспорту за пределы клетки. р-GP транспортируют в основном липидорастворимые ароматические соединения с молекулярной массой 300-500 дальтон и амфифильные молекулы, содержащие катионную аминогруппу.

В желчи в том или ином количестве обнаруживаются вещества, относящиеся практически ко всем классам химических соединений. В соответствии со значением коэффициента СЖ/СП (СЖ - концентрация в желчи; СП - концентрация в плазме крови) ксенобиотики могут быть разделены на три группы.

Вещества, выделяющиеся печенью путем простой диффузии, могут оказаться в желчи лишь в концентрации, равной его концентрации в плазме крови (СЖ = СП). Так, для ионов Na^+ , K^+ , Cl^- коэффициент СЖ/СП приблизительно равен 1,0. Для веществ, попадающих в гепатоцит, а затем и в желчь, с помощью механизмов активного транспорта, коэффициент СЖ/СП может быть существенно выше 1,0. Как правило, активно выделяются печенью амфифильные вещества, содержащие в молекуле как полярные, так и неполярные группы. У некоторых соединений, нашедших применение в клинической практике, значение коэффициента СЖ/СП очень велико

(прокаионамид-этобромид - 118, хинин - 19,7). Из веществ, активно секретир-
руемых в желчь, наиболее изученным является бромсульфолеин. У крыс при
введении в дозе 5 мг/кг лишь 10% сохраняется в плазме крови, а 90% перехо-
дит в ткани, из них 80% - в печень, с последующим выделением в желчь.

Некоторые химические вещества плохо проникают в гепатоциты и
желчь. Для них коэффициент СЖ/СП меньше 1,0. Это например, инсулин,
фосфолипиды, белки.

Молекулярная масса соединения является важнейшим фактором, опре-
деляющим путь его элиминации. Существует порог, ниже которого распола-
гаются вещества, выделяющиеся преимущественно через почки, выше - через
печень. Значение порога достаточно условно, поскольку неодинаково у пред-
ставителей различных видов: у крыс - 325 дальтон, у морских свинок - 400, у
кроликов - 475. Кроме того, преимущественно через почки выделяются ве-
щества, хорошо растворяющиеся в воде, даже с молекулярной массой выше
«пороговых» значений (табл.13).

Таблица 13

Экскреция производных бифенила у крыс (по Hodgson E., Guthrie F.E., 1980)

Вещество	Мол. масса	Моча (%)	Кал (%)
Бифенил	154	80	20
4-монохлорбифенил	188	50	50
4,4-дихлорбифенил	223	34	66
2,4,5,2,5-пентахлорбифенил	326	11	89
2,3,6,2,3,6-гексахлорбифенил	361	1	99

Попавшие в желчь вещества увеличивают ее осмотическое давление,
что вторично способствует переходу в этот секрет воды и растворенных в
ней ионов. Вследствие этого ксенобиотики, активно выделяющиеся в желчь,
в той или иной степени обладают желчегонным действием.

Скорость выведения некоторых веществ в желчь весьма велика. Например период полувыведения бенз[а]пирена печенью крыс после внутривенного введения составляет около 1,7 минуты, т.е. в течение 5 минут выделяется около 60% от введенной дозы. Однако это совсем не означает, что с такой же скоростью вещество выводится из организма. Дело в том, что если с желчью выделяется липофильное соединение, то в просвете кишечника, оно подвергается быстрой обратной резорбции и по системе портальной вены вновь поступает в печень - развивается «внутрипеченочная циркуляция» ксенобиотика. Поэтому жирорастворимые вещества (в том числе и бенз[а]пирен) надолго задерживаются в организме. Их элиминация возможна лишь в результате биотрансформации в печени или других органах. Таким образом, путем билиарной экскреции из организма с калом могут выделяться только плохо растворимые в липидах соединения.

Металлы, задерживающиеся преимущественно в печени, мало выводятся с мочой, а равномерно распределяющиеся в организме – покидают его двумя путями: быстро – через почки и более медленно – через желудочно-кишечный тракт.

Другие пути выведения. Важное значение имеет выведение токсических веществ с молоком. Как правило, в основе появления токсиканта в молоке лежит механизм простой диффузии. Этот способ экскреции практически не сказывается на продолжительности нахождения токсикантов в организме, но может лежать в основе появления отдельных признаков интоксикации у новорожденных животных и человека. С молоком у животных выделяются хлорированные углеводороды, главным образом, инсектициды (ДДТ, гексахлоран, 2,4-Д), тяжелые металлы (ртуть, селен, мышьяк), а также многие лекарственные препараты. Элиминация ксенобиотиков в молоко зависит от степени их персистентности в организме. Быстро элиминируемые, хорошо растворимые в воде ксенобиотики таким путем практически не выделяются. Жирорастворимые соединения с большим периодом полувыведения определяются в молоке порой в значительных

количествах. Так элиминация хлорсодержащих инсектицидов в коровье молоко может составлять до 25% от введенного количества.

Выделение ксенобиотиков может происходить и через кожу с секретом потовых, сальных, слюнных желез. Так выделяются из организма этиловый спирт, ацетон, фенол, хлорированные углеводороды и др. Известно, что содержание сероуглерода в поте превышает его концентрацию в моче в три раза. С потом выделяются такие металлы, как ртуть, медь, мышьяк.

Эти способы экскреции практически не сказываются на продолжительности нахождения токсикантов в организме, поэтому в общем балансе выделения токсических соединений эти пути не играют существенной роли, но они могут иметь значение в развитии интоксикации.

3.7. Основные признаки нарушения деятельности систем и органов при интоксикации животных

Состояние интоксикации следует рассматривать как ответную реакцию организма на воздействие токсина и происходящие при этом изменения можно разделить на следующие:

1) Психоневрологические расстройства. Они возникают в результате сочетанного прямого токсического воздействия на различные структуры центральной и нервной периферической системы (экзогенный токсикоз) и косвенного воздействия, обусловленного поражением других органов и систем, в первую очередь печени и почек (эндогенный токсикоз). Психоневрологические расстройства проявляются стадиями возбуждения, угнетения и наиболее тяжелая форма – кома.

2) Нарушения дыхания. При токсикозах наблюдаются разнообразные формы нарушения дыхания. Аспирационно-обтурационная форма наблюдается в коматозном состоянии при закупорке воздухоносных путей. Центральная форма наблюдается также в коматозном состоянии и проявляется недостаточностью дыхательных движений и связана с поражением иннервации дыхательной мускулатуры. Легочная форма нарушений связана с развитием токсикологического отека легких. Особую форму нарушения дыхания

3) составляет ишемическая гипоксия вследствие гемолиза, метгемоглобинемии, карбоксигемоглобинемии, а также тканевая гипоксия – блокада дыхательных ферментов.

4) Нарушение функции сердечно-сосудистой системы. К ранним нарушениям такого вида относятся экзотоксический шок, и проявляется падением артериального давления, тахикардией и одышкой с развитием коллапса.

5) Поражение почек (токсическая нефропатия). В основе ее развития лежат гемодинамические нарушения, кровоток через почки уменьшается до 30 раз, резко снижается клубочковая фильтрация, развивается острая почечная недостаточность в 4 стадии:

- начальная шоковая или фаза агрессии с преобладанием нефрорефлекторных явлений;
- олигоанурическая стадия;
- стадия полиурии или восстановление диуреза;
- стадия выздоровления.

5) Поражение печени (токсическая гепатопатия). Печень, как орган, выполняющий барьерную функцию и очищающий организм при интоксикациях всегда поражается в сочетании с нарушением функции почек и возникает печеночно-почечная недостаточность.

3.8. Диагностика и ветеринарная помощь при интоксикации животных

Диагностика интоксикации в сравнении с другими заболеваниями представляет значительные трудности, что связано с накоплением разнообразных токсинов и их источников контаминации объектов животноводства.

При острых и подострых интоксикациях, как правило, наблюдаются стадии возбуждения, а затем угнетения. Чем сильнее по токсичности вещество, тем короче (или совсем отсутствует) стадия возбуждения. На интоксикацию указывает наличие диареи, слюнотечение и рвота. При

массовых интоксикациях очень важно исключить инфекционные болезни, которые дифференцируют по ряду признаков (табл. 14).

Таблица 14

Дифференциальные признаки интоксикации и инфекционной болезни.

Интоксикация	Инфекционная болезнь
Количество заболевших животных не увеличивается	Вначале заболевают отдельные животные, затем количество больных возрастает
Температура тела в начале заболевания нормальная, повышается только при развитии воспалительных процессов	Температура тела при большинстве инфекционных болезней повышена
Имеется связь с кормлением или другими мероприятиями	Связи с кормлением нет
Инкубационный период отсутствует	Имеется инкубационный период
Патологоанатомические изменения свойственны интоксикациям	Патологоанатомические изменения свойственны инфекционным болезням.

Универсальными показателями наличия хронической интоксикации можно считать нарушение воспроизводительной функции и продуктивного уровня животных.

Подозрение на интоксикацию вызывают следующие признаки:

- а) характерный запах содержимого желудка (горько-миндальный, чесночно-хлороформный и т. п. при исключении запаха примененных лекарств);
- б) окраска содержимого желудка: желтая (от азотной и пикриновой кислот, солей хрома), зеленая, синяя (от солей меди) или иного цвета;
- в) кровянистое содержимое желудка;
- г) подозрительные включения в содержимом желудка (белые кристаллы сулемы и стрихнина, не растворившиеся белые кристаллы мышьяка);
- д) набухшие, увеличенные, дряблые, легко разрывающиеся, серо-желтой окраски и т. п. слизистая оболочка желудка, почки, сердце;
- е) поражения начальных отделов пищеварительного тракта (ротовой полости, пищевода, желудка);

ж) изменение цвета и консистенции крови.

При подозрении на интоксикацию в лабораторию направляют материал от трупов животных для химического и гистологического исследований. Одновременно, с целью определения источника интоксикации отправляют все корма (по 1 кг корма каждого вида), которые скармливали животным. Обязательно посылают остатки кормов из кормушки.

Для химического исследования в лабораторию посылают в отдельных банках следующий материал:

а) часть пищевода и пораженную часть желудка с содержимым (0,5 кг), а от жвачных – часть пищевода, сычуга и небольшое количество содержимого из разных мест сычуга и рубца.

Желудок и его содержимое берут следующим образом. При вскрытии трупа после осмотра внутренних органов перевязывают лигатурами пищевод и 12-ти перстную кишку вблизи стенки желудка (по две лигатуры) и перерезают между ними. Желудок извлекают и кладут в кюветы, а затем вскрывают. Содержимое желудка предварительно (не удаляя из желудка) перемешивают (нельзя использовать металлические предметы), после чего осторожно, чтобы не загрязнить, берут часть его;

б) отрезок тонкого кишечника (длиной до 40 см) в наиболее пораженной части вместе с содержимым (до 0,5 кг);

в) отрезок толстого кишечника (длиной до 40 см) в наиболее пораженной части вместе с содержимым (до 0,5 кг);

г) часть печени (0,5-1 кг) с желчным пузырем (от крупных животных), печень целиком (от мелких животных);

д) почку;

е) мочу (0,5 л);

ж) скелетные мышцы (0,5 кг).

Кроме того, в зависимости от особенностей предполагаемой интоксикации посылают:

- при подозрении на интоксикацию через кожу (путем инъекции) – часть кожи, клетчатки и мышцы из места предполагаемого введения токсина;
- при подозрении на интоксикацию газами (сероуглеродом и т. д.) – наиболее полнокровную часть легкого (0,5 кг), трахею, часть сердца, кровь (200 мл), часть селезенки и головного мозга. От мелких животных (в том числе от птиц) берут органы целиком.

При вскрытии открытого из земли трупа животного берут сохранившиеся внутренние органы (до 1 кг); землю под трупом (0,5 кг) из 2-3 мест.

Для гистологического исследования посылают небольшие кусочки (1×3×5 см) следующих органов: печени, почек (обязательно с наличием коркового и мозгового слоев), сердца, легкого, селезенки, языка, пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, скелетных мышц, головного мозга (половину его). Кусочки берут из пораженных участков органов и на границе с ними из неповрежденной части ткани и помещают в 10%-ный раствор формальдегида (из расчета на 1 часть патологического материала 10 частей формальдегида).

При подозрении на интоксикацию веществами, употребляемыми для борьбы с сельскохозяйственными вредителями, минеральными удобрениями, красками посылают пробы их в количестве от 100 до 1000 г.

От больных животных посылают рвотные массы, желательны первые порции, мочу (все количество, которое удалось получить), кал (0,5 кг), содержимое желудка, полученное через пищевой зонд, корма и вещества, которые могли явиться причиной интоксикации.

Если интоксикация возникла вследствие поедания токсичных растений, берут для ботанического анализа пробы растений. Для этого деревянную рамку с внутренним размером 1 м² накладывают на травостой луга или пастбища в местах выпаса скота. Все оказавшиеся внутри рамки растения

срезают под корень. Если травостой однопородный, то пробу с 1 га луга или пастбища берут в 3-5 местах, а если разнотипный, количество проб увеличивают, с целью большего охвата различных растений и посылают среднюю пробу.

Если пробу трав, взятых для исследования, можно доставить в лабораторию в течение нескольких часов, траву посылают в сыром виде. В противном случае пробы сушат и доставляют сухими. Пересылают пробы трав в коробках или плетеных корзинах.

Пробы берет ветеринарный специалист или зоотехник.

Материал, взятый для химического исследования, нельзя обмывать и держать вместе с металлическими предметами и в металлической посуде, его отправляют в чистом, не консервированном виде. Материал животного происхождения консервируют только в том случае, если он будет доставлен в лабораторию не ранее чем через 3-4 дня после взятия. Для консервирования применяют спирт-ректификат в соотношении 1 часть спирта на 2 части материала. Одновременно посылают и пробу спирта (не менее 50 г), которым консервирован материал. Применять два консервирующих вещества нельзя, так как они сами являются токсинами (хлороформ) или разрушают некоторые токсины (формальдегид).

Упаковывают материал в чистые широкогорлые стеклянные или глиняные банки, плотно закрываемые стеклянными притертыми пробками, а если таких нет, чистыми, не бывшими в употреблении корковыми пробками или чистой писчей или вощеной бумагой. Поверх пробки банку обертывают чистой бумагой, обвязывают тонким шпагатом (или толстой крепкой ниткой), концы которого скрепляют сургучной печатью.

На каждую банку наклеивают этикетку, на которой чернилами записывают, какие органы и каком количестве по массе помещены в банку, вид, кличку животного, даты падежа и вскрытия трупа, какая подозревается интоксикация и кому принадлежит животное.

Составляется акт отбора проб и сопроводительная. Взятый материал отправляют в лабораторию немедленно с нарочным. Окончательный диагноз на интоксикацию может быть установлен только при выделении токсина из объектов исследований.

Индикацию токсических веществ проводят следующими основными методами:

Биологические методы. Основаны на чувствительности низших животных, растений или тканей к действию токсического вещества. Биологические методы индикации обладают высокой чувствительностью, но они неспецифичны и не позволяют установить только общую токсичность. Однако эти методы широко применяют для общей токсикологической оценки кормов при интоксикациях животных на первой стадии лабораторного токсикологического исследования. С помощью этих методов можно установить интоксикацию и исключить заболевание другой этиологии.

Биохимические методы. Они основаны на подавлении некоторыми токсическими веществами активности отдельных биохимических систем. В токсикологическом анализе чаще применяют ферментный метод определения пестицидов, фосфорорганических и карбаматных соединений. Этот метод основан на подавлении активности холинэстеразы этими веществами и обладают групповой специфичностью и позволяют установить всю группу соединений в целом.

Химические методы. Основаны на количественном определении осадка или окрашенного комплекса, образуемого при взаимодействии изучаемого вещества с другим химическим соединением. Эти методы основаны на осаждении (образовании нерастворимого осадка), титрометрии, колориметрии (определение интенсивности окраски цветных комплексов), спектрофотометрии.

Физико-химические методы. К ним относятся различные методы хроматографии (колоночная, бумажная, тонкослойная, газожидкостная и

жидкостная), полярография, ультрафиолетовая и инфракрасная спектрометрия, атомная абсорбция, методы нейтронно-активационного анализа.

Большинство токсикологических анализов проводят в химико-токсикологических отделах ветеринарных районных, областных и краевых лабораториях, где имеются соответствующие условия, оборудование и подготовленные профильные специалисты.

Общие принципы оказания неотложной помощи при интоксикациях базируются на знании природы токсинов, токсикокинетики, токсикодинамики, физиологических особенностей организма.

Первоочередными задачами являются:

- установление источника интоксикации и прекращение доступа животных к ним;
- определение вида, дозы и путь поступления токсина в организм;
- время попадания, состояние токсина (раствор, порошок и др.).

Если аэрозольный путь интоксикации нужно по возможности вывести животных из зоны поражения или обеспечить максимальную вентиляцию.

При оральном пути интоксикации, если предположительно токсин в большей части находится в пищеварительном тракте, вводят внутрь адсорбенты (активированный уголь, бентониты, цеолиты, микрокристаллическую целлюлозу и др.), затем дают слабительные или делают промывание желудка.

При интоксикации животных через кожу показано ее промывание.

В последующем необходимо проведение следующих лечебных мероприятий:

- ускоренное выведение токсических веществ методом активной детоксикации (форсированный диурез, гемодиализ, перитониальный диализ);
- применение специфической (антидотной) терапии;
- симптоматическая фармакокоррекция жизненно важных функций организма.

3.9. Токсикологические термины и их характеристика

Перед рассмотрением вопросов по частной токсикологии необходимо дать пояснения некоторым наиболее часто используемым терминам.

Аллергены – химические, физические или биологические агенты, повышающие ответную реакцию организма.

Аллергическое действие – искаженная, повышенная ответная реакция организма.

Эмбриотоксичность – любой токсический эффект у эмбриона и плода, включая структурные и функциональные нарушения или постнатальные проявления таких эффектов. Эмбриотоксические эффекты могут включать врожденные аномалии, внутриматочную гибель и повреждение постнатальных функций.

Тератогенность – способность вещества вызывать структурные и функциональные дефекты в период развития организма (у зародыша или плода).

Гонадотоксическое действие – свойства вещества, которые отрицательно влияют на половые железы и систему регуляции.

Репродуктивная токсичность – вредное влияние на плодовитость, беременность или потомство, вызванное воздействием веществ на любого из родителей.

Мутагенное действие – вещества, вызывающие мутацию, т. е. нарушение передачи генетической информации и свойственных признаков данного вида и особей.

3.10. Токсикологическая оценка лекарственных средств, кормодобавок, пестицидов и др., применяемых в ветеринарии

Токсичность вещества определяется как его способность причинять вред живому организму. Задачей токсикологических исследований является определение степени опасности при однократном и многократном применении. При необходимости более глубокие исследования проводят токсикологи специализированных лабораторий.

Определение острой токсичности предусматривает проведение токсикометрической оценки и изучение симптомокомплекса интоксикации при однократном поступлении препарата в организм. Введение препарата животным производится тем способом, который предусмотрен для применения его в ветеринарии и животноводстве. Рекомендуется также определить токсичность и при других способах введения.

При исследовании нового препарата известной фармакологической группы токсичность его определяют в сравнении с токсичностью известного химического соединения (базовый вариант) не менее, чем на 2-х видах лабораторных животных. Токсичность препарата новой группы дополнительно устанавливают на том виде животных, для которых он предназначен.

В опытах используют клинически здоровых животных, ранее не подвергавшихся токсическому воздействию: белых мышей массой 18-20 г, белых крыс 180-200 г. и кроликов 2000-2200 г.

Исследуемое вещество вводят натошак, после 12-часовой голодной выдержки животных. Существует определенный набор методов и способов введения препаратов, причем для каждого из них устанавливается максимально допустимый объем вводимого раствора, эмульсии или водной взвеси (табл.15).

Таблица 15

Максимально допустимые объемы растворов при различных способах введения препаратов лабораторным животным.

Вид животных	Способ введения	Наибольший объем вводимого раствора
Белые мыши	внутри	0,6
	подкожно	1,0
	внутримышечно	0,5
	внутрибрюшинно	2,0
Белые крысы	внутри	8,0
	подкожно	10,0
	внутримышечно	5,0
	внутривенно	6,0

	внутрибрюшинно	5,0
Кролики	внутри	50,0
	подкожно	30,0
	внутримышечно	30,0
	внутривенно	20,0
	внутрибрюшинно	20,0

В зависимости от физико-химических свойств нового препарата, его назначения и показаний к применению, токсикологические исследования могут быть выполнены на морских свинках, кошках и собаках. Подкожное, внутримышечное и внутрибрюшинное введение производится с соблюдением правил асептики и антисептики, внутривенное введение у кроликов осуществляется в ушную вену, у белых крыс и мышей - в хвостовую.

Основным способом при изучении острой токсичности препаратов является введение испытуемого вещества непосредственно в желудок. Для этого используют обычный медицинский шприц типа "Рекорд" объемом 1,0-20,0 мл или шприц "Жанэ" на 100 мл в зависимости от количества вводимого раствора. При введении кроликам удобнее использовать зевник с отверстием, через которое пропускают резиновый катетер длиной около 40 см и диаметром 4-6 мм. Мелким грызунам препарат вводят непосредственно через металлический зонд, в качестве которого используют обычный молочный катетер (белым крысам) или обрезанную и отшлифованную с напоем олова инъекционную иглу (белые мыши). При введении препарата животных фиксируют в вертикальном положении с незначительно запрокинутой головой и осторожно легкими вращениями вводят зонд в желудок. Раствор вводят медленно. Корм животным дают через 2-3 часа с момента введения.

Для растворения препарата чаще всего используют прокипяченную и остывшую воду комнатной температуры, при плохой растворимости - подсолнечное или другое растительное масло, реже другие растворители с учетом их физиологической совместимости. Выбор растворителя производят в поисковых опытах, где изучают степень растворимости данного препарата в водных, масляных и спиртовых растворах (вес. %). Нерастворимые веществ-

ва вводят в желудок в виде эмульсии или суспензии. В качестве эмульгатора используют яичный желток, которым эмульгируют растительное масло с последующим разбавлением смеси водой до нужной концентрации. Количество введенного раствора или эмульсии должно быть адекватным дозе и объёму.

Приготовление эмульсии. Берут 5 г растительного масла и прибавляют 7,5 г яичного желтка, освобожденного от белка. Предварительно желток тщательно растирают в ступке с навеской исследуемого вещества и затем по каплям при постоянном помешивании добавляют растительное масло и далее воду до заданного объема. Следует учитывать, что эмульгатор может замедлить или ускорить всасывание данного вещества, ослабить или усилить его токсичность. Чтобы избежать ошибок при оценке токсических свойств препарата, животным контрольной группы в том же объеме вводят эмульгатор (растворитель). В том случае, когда расчетный объем раствора или эмульсии превышает предельно допустимый, его вводят в 2 приема с интервалом в 1 час.

Определение острой токсичности, помимо принудительного введения препарата в желудок, можно также проводить методом свободного скармливания в смеси с излюбленным кормом. Данный метод приемлем том случае, если вещество не ухудшает вкусовых качеств корма и охотно поедается лабораторными животными. Необходимым условием для правильной оценки результатов острого опыта данным способом является полнота поедания всей порции приготовленного корма и индивидуальное скармливание расчетных доз животным. В качестве основы для смешивания можно рекомендовать комбикорма в количестве суточной нормы для каждого вида животного. Для улучшения вкусовых качеств в него можно добавлять в небольших количествах (5-7%) подсолнечный жмых или поджаренные и измельченные семена подсолнуха.

В токсикологическом эксперименте для испытания каждой дозы используют группу лабораторных животных, состоящую из 8-10 особей обоего пола (по 4-6 голов самцов и самок) с одинаковой массой тела. Испытуемые дозы препарата рассчитывают в мг на кг массы тела животного. Дозы эффек

ходят минимально токсическую дозу, которая не вызывает гибели (LD_0).

Отправным моментом для поиска доз могут служить известные данные по острой токсичности аналогичных соединений. Далее увеличивают дозы пока одна из них не окажется достаточно высокой, чтобы вызвать гибель всех животных в группе (LD_{100}). Интервал между дозами лучше увеличивать с постоянной кратностью.

На животных каждой группы испытывают одну отдельную дозу препарата. Продолжительность наблюдения за состоянием здоровья животных составляет не менее 21 дня после затравки. В этот период учитывают внешний вид и поведение животных, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, отношение к пище и воде, подвижность, ритм и частоту дыхания и сердцебиения. Обращают внимание на время возникновения и характер интоксикации, оценивают ее тяжесть, обратимость определяют сроки гибели животных. Учитывают общее состояние и поведение животных (аппетит, возбуждение или угнетение), изменение реакции на внешние раздражители, определяют тактильную, болевую и температурную чувствительность, температуру и массу тела животных. Отмечают клинические симптомы интоксикации, количество заболевших и павших особей, сроки наступления их гибели.

Отработку летальных доз на каждом виде лабораторных животных следует проводить одновременно и в максимально короткие сроки (2-3 недели) при одинаковых условиях кормления и содержания.

Данные экспериментальных исследований в первоначальном варианте выражают в виде процента (%) летальных исходов, представляющего с бой отношение числа погибших особей в каждой группе к общему числу животных в группе, умноженное на 100. Для оценки токсического действия препаратов в токсикологии принято определять летальные или смертельные дозы (LD), представляющие собой количество вещества, вызывающее гибель определенного количества животных, выраженного в процентах. Различают LD_0 (минимальную токсическую дозу), LD_{16} , LD_{50} (среднесмертельную дозу), LD_{84} и LD_{100} (абсолютную смертельную дозу). Следует помнить, что ве

личины LD_0 и LD_{100} не являются статическими и поэтому могут варьировать в значительных пределах.

Для расчетов параметров токсичности и среднесмертельной дозы используют графические и статистические методы анализа. Существуют методы расчета по Беренсу, Керберу и Першину.

Расчет среднесмертельной дозы на примере диаммоний-фосфата по Беренсу.

Группы	Масса, г	Доза мг/кг	Пало, голов	Выжило, голов	Накопленные частоты		% павших
					пало	выжило	
1	230	2000	0	10	0	35	0
2	230	3000	2	8	2	25	7,4
3	230	4000	4	6	6	17	26,0
4	230	5000	5	5	11	11	50,0
5	230	6000	6	4	17	6	73,0
6	230	7000	8	2	25	2	92,5
7	230	8000	10	0	35	0	100,0

Накопленные частоты вычисляются из суммы двух соседних цифр. Процент павших вычисляется из накопленных частот: сумма павших и выживших - за 100%, а число павших - х.

$$2 + 25 = 27 - 100\%$$

$$2 - x\%$$

$$x = \frac{2 \times 100}{27} = 7.4\%$$

Из таблицы вычисляем по Беренсу LD_{50} :

$$LD_{50} = A + \frac{(50 - a) \times d}{B - d}, \text{ где}$$

A - доза вызывающая а % смертельных исходов, причем $a < 50\%$;

B - процент дозы, вызывающий число летальных исходов больше 50%;

d - интервал или разница между дозами.

$$ЛД_{50} = 4000 + \frac{(50 - 26) \times 1000}{73,9 - 28} = 4000 + 501 = 4501 \text{ мг/кг}$$

ЛД₅₀ можно вычислить и по Керберу:

$$ЛД_{50} = ЛД_{100} - \frac{\sum(Z \times D)}{n}, \text{ где}$$

Z - средняя арифметическая из n особей у которых наблюдается эффект (т.е. смежные - две цифры в графе «Пало, гол» складывается и делится пополам).

d – интервал (разница) между дозами.

Например,

Дозы, мг	2000	3000	4000	5000	6000	7000	8000
Выжило, гол.	10	8	6	5	4	2	0
Пало, гол.	0	2	4	5	6	8	10
Z	0	1	3	4,5	5,5	7	9
D	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
D×Z	0	1000	3000	4500	5500	7000	9000

$$ЛД_{50} = 8000 - \frac{1000 + 3000 + 4500 + 5500 + 7000 + 9000}{10} = 8000 - 3000 = 5000 \text{ (мг/кг)}$$

$$ЛД_{50} = 5000 \text{ мг/кг}$$

Средняя ошибка средней дозы эффекта определяется по формуле:

$$MEd_{50} = \frac{\sqrt{K \times E \times d}}{n}, \text{ где}$$

K - постоянный множитель – 0,66;

E - основное отклонение, определяемое как, полуразность $\frac{1}{2} \times (ЛД_{84} - ЛД_{16})$;

d - интервал между дозами.

$$MEd_{50} = \sqrt{\frac{0,66 \times 1540 \times 1000}{10}} = \sqrt{101640} = \pm 318,6$$

$$ЛД_{16} = 3000 + \frac{1000 \times (16 - 7,4)}{16 - 7,4} = 3000 + 462 = 3463 \text{ (мг/кг)}$$

$$ЛД_{84} = 6000 + \frac{1000 \times (84 - 73,9)}{92,5 - 73,9} = 6000 + 543 = 6543 \text{ (мг/кг)}$$

$$LD_{50} = 5000 \pm 318,6$$

Т.о., средняя величина считается достоверной, если она превышает ошибку больше, чем в 3 раза.

Наряду со смертельной дозой устанавливают пороговую дозу - минимальное количество препарата, при котором наступает определенный статистический достоверный сдвиг какого-нибудь чувствительного интегрального или специфического показателя у 50% опытных животных (например, понижение активности холинэстеразы). Расчет пороговой дозы проводят так же, как расчет LD_{50} .

После определения величины LD_{50} и пороговой дозы вычисляют зону токсического действия, представляющую собой отношение LD_{50} к пороговой дозе. Чем меньше зона токсического действия, тем большую опасность может представлять собой данное вещество или препарат. Различают очень узкую зону (коэффициент меньше 6), узкую зону (коэффициент от 6 до 24) токсического действия.

Павших животных вскрывают и выявляют патологоанатомические изменения острой интоксикации препаратом. Проводят полное вскрытие, результаты фиксируются в протоколе. При необходимости проводят гистологические исследования с использованием гистохимии и электронной микроскопии.

На основании полученных данных исследуемый препарат классифицируется по токсичности (табл.16).

Таблица 16

Классификация химических веществ при однократном пути введения
(по Л.И. Медведеву, 1964).

Класс	Обозначения токсичности вещества	Величина LD_{50} при введении через рот, мг/кг
1	Сильнодействующие	менее 50
2	Высоко токсичные	50 – 200
3	Средне токсичные	200 – 1000
4	Мало токсичные	больше 1000

Если препарат переносится животными без видимых последствий в дозе 20000 мг/кг и выше, количественная оценка его на токсичность не проводится, и он классифицируется как малотоксичный.

Дальнейшее исследование проводят по показаниям.

Изучение подострой и хронической токсичности. Целью изучения подострой токсичности является выявление избирательного влияния вещества, нефункциональное состояние отдельных органов, тканей и систем, а также его способность к кумуляции. Полученные в результате исследований данные могут быть использованы при разработке комплексной диагностики интоксикации.

Опыт выполняют не менее, чем на 2-х видах лабораторных животных наиболее чувствительных к данному препарату по результатам острого эксперимента. Продолжительность подострого опыта составляет от 10 (для препаратов, назначаемых одно-, двух-, трехкратно) до 45-90 дней (для препаратов с более продолжительным сроком применения).

Исходными данными для исследования хронического действия препарата служат результаты острого и подострого опытов. Целью хронического эксперимента является выявление отдаленных последствий применения химических веществ на животных и человека. Продолжительность хронических опытов составляет 9-12 месяцев.

Выяснение степени кумулятивного эффекта вещества указывает на возможность развития хронической интоксикации. При многократном поступлении в организм, вещество может накапливаться в нем непосредственно в исходном виде или в виде метаболитов (материальная кумуляция), либо вызывать суммирование патологических эффектов (функциональная кумуляция).

Исследования проводят на 1-2 видах лабораторных животных наиболее чувствительных к данному препарату.

При выборе доз и концентраций для проведения подострых и хронических экспериментов учитывают пороговую дозу и параметры острой токсичности препарата. Препарат задают ежедневно с кормом натошак в дозах 1/10,

1/20, и 1/50 ЛД₅₀, установленных в остром опыте. Каждую дозу испытывают не менее чем на 10 крысах или мышах, 3-6 кроликах или кошках. Самцы и самки содержатся отдельно. В опытах с пероральным введением препарата смешивают с кормом или вводят внутрь в соответствующих растворителях. Ввиду того, что животные, находясь в длительном опыте, могут подвергаться действию ряда побочных факторов, необходимо в тех же условиях содержать контрольную группу животных. Если подопытным животным вводят препарат в растворах с наполнителями, то контрольным необходимо вводить растворители или наполнители в соответствующих количествах.

Наблюдения за состоянием и поведением животных, временем и полнотой поедания корма осуществляют ежедневно. Взвешивание и клиническое обследование животных проводят до начала и затем через каждые 10 дней опыта. В подостром и хроническом экспериментах изучают в динамике специфические (если такие имеются) или интегральные показатели с привлечением гематологических, биохимических и гистологических методов исследования.

При оценке нового препарата, а также в случае выявления данных о его тропизме проводят исследования по фармако- и токсикодинамике, направленные на выяснение определенных сторон механизма действия на организм.

Степень кумуляции выражают в виде коэффициента, на основании которого определяют класс токсичности препарата.

Коэффициент кумуляции препарата рассчитывают по формуле:

$$K_{\text{кум}} = \frac{\text{ЛД}_{50\text{хрон.}}}{\text{ЛД}_{50\text{остр.}}}, \text{ где}$$

$K_{\text{кум}}$ - коэффициент кумуляции;

ЛД₅₀ хрон. – ЛД₅₀, полученная при многократном введении препарата в организм;

ЛД₅₀ остр. – ЛД₅₀, полученная при однократном введении препарата в организм;

Среднесмертельную дозу (ЛД₅₀ хрон.) получают в результате статистической обработки по аналогии с расчетом ЛД₅₀ острого опыта. Данная формула используется в случае смертельных интоксикаций животных препаратом при проведении подострого (хронического) опыта.

Если при многократных затравках не отмечается случаев гибели животных, то расчёт производят по формуле :

$$K_{\text{кум.}} = \frac{\text{Суммарная_доза}}{\text{ЛД}_{50\text{остр.}}}, \text{ где}$$

К_{кум.} - коэффициент кумуляции;

суммарная доза - количество вещества, поступившие в организм в результате многократного введения (ежедневно 1/10 ЛД₅₀ в течение не менее 60 дней.);

ЛД₅₀остр. - ЛД₅₀, полученная при однократном введении.

Ускоренное определение кумулятивного эффекта (табл.17) проводят на 8-10 лабораторных животных. Препарат вводят рекомендуемым для практики способом.

Таблица 17

Ускоренное определение коэффициента кумуляции

Доза	Дни введения			
	1 - 4	5 - 8	9 - 14	15 - 30
Ежедневно вводимая доза в частях от однократной ЛД ₅₀	0,4	0,15	0,3	0,5
Суммарная доза за 4 дня введения в частях от однократной ЛД ₅₀	0,4	0,6	1,2	0,5
Суммарная доза по периодам введения в частях от однократной ЛД ₅₀	0,4	1,0	2,2	9,7

Пероральная ежедневная доза должна составлять 1/10 от установленной ЛД₅₀ в остром опыте и вводиться первые 4 дня. На 5-е сутки эту дозу увеличивают в 1,5 раза и вводят в последующие 4 дня. На 9-е сутки дозу повышают в 2 раза и вводят 6 дней. На 15-е сутки дозу доводят 1/5 ЛД₅₀, получен

ную в остром опыте и вводят ее животным до выявления кумулятивного эффекта.

Оценка результатов исследования проводится по отношению средних летальных доз (ЛД₅₀ хрон.) при многократном введении (n) и однократных (ЛД₅₀ остр.) введениях:

$$K_{\text{кум.}} = \frac{\text{ЛД}_{50\text{хрон.}}}{\text{ЛД}_{50\text{остр.}}},$$

где K_{кум.} - коэффициент кумуляции;

ЛД₅₀ хрон. - средняя летальная доза при многократном введении;

ЛД₅₀ остр. - средняя летальная доза при однократном введении.

На основании полученных данных определяют класс токсичности вещества по степени кумуляции (табл.18).

В случае сверхкумуляции (коэффициент меньше 1) внедрение препарата в практику ветеринарии и животноводства становится невозможным и его дальнейшее изучение прекращается.

Таблица 18

Классификация химических веществ по степени кумуляции

(по Л.Н. Медведю, 1964)

	Кумуляция	Значение Kк
1	Сильно выраженная	Меньше 1
2	Выраженная	1-3
3	Умеренная	3-5
4	Слабо выраженная	Больше 5

Примечание: K_{кум.}>1 свидетельствует о развитии повышенной резистентности к изучаемым препаратам, K_{кум.}<1 свидетельствует о наличии кумулятивных свойств.

Изучение аллергенных и раздражающих свойств. Аллергенные свойства препарата изучают в том случае, если для этого есть основания в виде местного и раздражающего действия, выявление при испытании острой, подострой и хронической токсичности.

Для опытов используют несенсибилизированных животных. Местное и раздражающее действие препаратов изучают на морских свинках и кроликах

при одно- и многократном нанесении препарата на кожу и слизистые оболочки. При этом учитывают концентрацию препарата.

Наиболее простым в исполнении и достаточно объективными тестами могут быть "провокационные пробы". Процесс алергизации химическими препаратами при их парантеральном введении активнее всего проявляется при соблюдении следующих условий:

- при 3-5 разовом поступлении аллергена;
- при введении аллергена с интервалом 3-5-7 дней;
- при соблюдении инкубационного периода продолжительностью не менее 14 дней;
- при количественном превышении разрешающей дозы аллергена над его суммарной дозой, используемой для сенсibilизации животного;
- при доведении общей длительности воспроизведения алергического состояния до 30-40 дней.

Многократное, ежедневное введение препарата одними и теми же путями без соблюдения прерывистости приводит к преимущественному проявлению токсического эффекта.

Испытание алергических и раздражающих свойств проводят параллельно с подострым и хроническим опытами.

Воспроизведение анафилактического шока проводят с целью установления раздражающей дозы алергена.

Морских свинок сенсibilизируют 5 инъекциями с 3-5-7-дневными промежутками. Интервалы подбирают так, чтобы общее количество дней на сенсibilизацию вместе с инкубационным сроком (14-21 день) составило 30-40 дней.

С целью сенсibilизации организма подкожно вводят гаптены: лошадиную сыворотку по 0,3 мл 0,1-0,5 % раствор бихромата калия по 0,1-1,0 мл, сульфанола НП-1 и другие.

Расчеты доз и концентраций ведут с учетом методики применения препарата, веса и продолжительности эксплуатации животного. Величина разре-

шающей дозы должна быть равной или несколько превышать суммарную дозу, взятую для сенсibilизации. Концентрация раствора остается такой же, как при сенсibilизации.

При внутрисердечном методе введения симптомы анафилактического шока проявляются очень быстро в течение нескольких минут. Внутривенная или подкожная разрешающая инъекция вызывает ослабленную или затяжную реакцию.

Оценка аллергенных свойств препарата: легкая форма, шок средней тяжести, тяжелая форма шока и шок со смертельным исходом.

Метод накожных аппликаций. Сенсibilизацию проводят много кратными аппликациями данного препарата (15-30) на один и тот же участок кожи в концентрациях, установленных для воспроизведения анафилактического шока. Об аллергенных свойствах препарата судят по развитию выраженного дерматита.

На выстриженный участок кожи размером 1,5×2 или 2×3 см наносят водный, спиртовой или ацетоновый раствор препарата, эмульсии либо мази на вазелиновой основе (0,1 мл на ч.), которую затем удаляют. При постановке капельных проб у морских свинок развивается аллергическая реакция замедленного типа, достигшая максимума через каждые 48-72 часа. В этой связи следует учитывать реакции каждые 24 часа. При наличии аллергенных свойств препарата на месте аппликации развивается эритема, отек кожи, геморрагии или некроз.

Для изучения раздражающего действия препаратов существует ряд методов.

Метод конъюнктивальных проб. Для его постановки одну каплю водного раствора вводят глазной пипеткой под верхнее веко морской свинке или кролику, а во второй глаз (контроль) - 1 каплю воды. Реакцию учитывают дважды: через 5 мин и спустя 24-48 ч. по покраснению конъюнктивы и по реакции склеры. Возможно развитие зуда (расчесывание лапками), острого офтальмита, истончения эпителия роговицы, набухание сосудов, отек конъюнк

тивы, дегенерация, лейкоцитарная реакция. При выраженном действии возможны ожоги 1,2, и 3 степени.

Метод погружения хвоста. Белых мышей или крыс фиксируют в специальных станках, изготовленных для данных целей. Погружение хвоста производят на 1/3 его длины в растворы препарата различной концентрации. Учет производят по гиперемии, отеку и некрозу кожи хвоста, а также общей реакции со стороны организма.

Метод окраски с трипановым синим. Кролика фиксируют в спинном положении, на животе выстригают 6 полей 10×15 мм каждое. Кожу обезжиривают спиртом и наносят (втирают) препарат в необходимых количествах и концентрации (или различные препараты). На 2 поля наносят растворители препарата. Поверхность полей прикрывают марлевым тампоном, полиэтиленовой пленкой и фланелью (полотенцем). Через 15 мин кролику внутривенно вводят 1% раствор трипанового синего в дозе 1 мл/кг. Реакцию учитывают через 3-5 часов после нанесения препарата (равномерное окрашивание препарата - выраженного раздражающего действия, различимая голубая окраска - умеренного действия, слабо различимое голубое окрашивание - слабого действия, окраски нет - раздражающий эффект отсутствует).

Нанесение препаратов на кожу в виде растворов, эмульсий, суспензий и мазей производят на выстриженную (выбритуую) и обезжиренную поверхность одно- и многократно.

По степени алергизации препараты делятся на:

1) сильные алергены дают не менее 80% случаев реакций с быстрым развитием и выраженным проявлением клинико-морфологических проявлений;

2) средней силы алергены вызывают у 50-80% животных положительную реакцию;

3) слабые алергены - положительная реакция отмечается у животных менее 50% при слабом ее течении и отсутствии клинико-морфологических изменений.

При оценке кожной реакции пользуются следующей шкалой в баллах:

0 - видимой реакции нет;

1 - очаговая эритема по всему участку нанесения кашш, аппликация хвоста;

2- сплошное бледно-розовое пятно или сливающаяся очаговая эритема (красные пятна на розовом фоне);

3 - сплошная эритема с ярко-розовым или красным цветом кожи;

4 - инфильтрация и отёк кожи (утолщение кожной складки) при наличии или отсутствии эритемы;

5 - эритема, выраженная инфильтрация, образование корочек.

Слабые, плохо проникающие через кожу аллергены, чаще вызывают очаговую эритему, а хорошо всасывающиеся - сплошную.

Инфильтрация и отёк развиваются при интенсивной сенсibilизации, а ответная реакция в 5 баллов возникает при гиперергичееких реакциях.

При постановке конъюнктивальных проб реакцию оценивают по следующей шкале:

1 - легкое покраснение слезного протока;

2 - покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;

3 - покраснение всей конъюнктивы и склеры.

При отнесении препарата к сильным аллергенным, дальнейшие исследования его прекращают и делают заключение о нецелесообразности его применения в практике животноводства.

В тех случаях, когда исследуемое вещество является слабым или средним аллергеном это учитывают при разработке его лечебных и профилактических доз.

Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств. Эмбриотоксические и тератогенные свойства изучают параллельно в 2-3 сериях опытов на белых крысах в плодном, неонатальном и постнатальном периодах. При показаниях проводят дополнительные исследования на морских свинках и

кроликах. Основной целью исследований является оценка степени влияния вещества или препарата на продуктивную функцию организма.

В первой серии опытов определяют влияние препарата при однократных воздействиях. С этой целью 30-40 интактных половозрелых самок белых крыс массой 180-200 г спаривают с самцами из расчёта посадки одного самца к 2-3 самкам. Начало беременности устанавливают по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. После этого самцов отсаживают.

Беременным самкам препарат вводят тем способом, который рекомендуется для его применения, в максимально переносимых дозах, не вызывающих гибели животных, однократно 10-и самкам на 5 (период имплантации) и 10 - на 10(период органогенеза) дни беременности. Дозы подбирают экспериментально на основании данных острой токсичности. Животным контрольной группы (5 особей) вводят в том же объёме вводы. За животными ведут ежедневное наблюдение.

Половина самок убивают декапитацией на 20-й день беременности, то есть непосредственно перед родами вскрывают и проводят учёт по следующим показателям: общая плодовитость, количество жёлтых тел беременности, живых и мёртвых эмбрионов. По формулам, предложенным А.М. Малащенко и И.К.Егоровым (1967г.) подсчитывают раннюю и позднюю резорбцию, общую эмбриональную смертность.

Расчет ранней и поздней резорбции и эмбриональной смертности производят по следующим формулам (А.М.Малащенко, И.К.Егоров, 1967):

$$\text{Общая эмбриональная смертность} = \frac{B - A}{B} \times 100,$$

$$\text{Смертность до имплантации} = \frac{B - (A + B)}{B} \times 100,$$

$$\text{Смертность после имплантации} = \frac{B}{A + B} \times 100,$$

$$\text{Выживаемость} = \frac{A}{B} \times 100,$$

где А - число живых эмбрионов;

Б - число мертвых эмбрионов;

В - количество жёлтых тел беременности.

Уродства плодов классифицируют:

- анэнцефалия - отсутствие головного мозга;
- микроцефалия - недоразвитие головного мозга; гидроцефалия - водянка головного мозга;
- энцефалоцелелия - мозговая грыжа;
- спина бифида - расщепление нервных дужек позвонков;
- анофтальмия - отсутствие глаз;
- микрофтальмия - недоразвитие глаз;
- циклопия - одноглазие;
- заячья губа, волчья пасть;
- микрогнатия - недоразвитие челюстей;
- мегалокон - увеличение кишечника;
- гепатотомегалия - увеличение печени;
- дивертикулы - выпячивание стенки полого органа, сообщающееся с его полостью;
- неправильное положение органов;
- экардия - отсутствие сердца;
- гемикрания - отсутствие черепной крышки;
- амелия - полное отсутствие конечностей;
- перамелия - укорочение конечностей;
- увеличение или уменьшение числа пальцев;
- редукция задней части туловища;
- отсутствие, укорочение или деформация хвоста.

Внешним осмотром плодов отмечают отклонения от нормального развития, уродства и классифицируют их.

Результаты исследования на эмбриотоксичность заносят в таблицу 19.

Другую часть самок (5-10 опытных и 5 контрольных) оставляют до наступления естественных родов. Наблюдения за молодняком продолжают в

течение 30-60 дней, каждые 5-7 дней производят взвешивание и обмер крысят, оценивают степень их физического развития (время отлипания ушей, прорезывание глаз и зубов, развитие шерстного покрова и т.д.).

Во второй серии опытов определяют многократное влияние подострых доз препаратов. Берут 4 группы опытных лабораторных животных (по 2 группы самок и самцов) и 2 -контрольные (самцов и самок) по 12 особей в каждой группе. Препарат вскармливают в течение 6-9 месяцев в дозах, превышающих рекомендуемую в 3-5 раз, соответственно самцам и самкам. Контрольные крысы содержатся в тех же условиях, что и опытные, но препарат не получают.

По истечению опытного периода проводят индивидуальное спаривание в следующих вариантах:

- 1) контрольных самцов с опытными самками (6×6 голов);
- 2) контрольных самок с опытными самцами (6×6 голов);
- 3) опытных самок с опытными самцами (6×6 голов).
- 4) контрольных самок с контрольными самцами (6×6 голов).

Таблица 19

Результаты эмбриотоксического исследования препарата:

Показатели	опыт/доза	Контроль
1. Путь введения препарата		
2. Вскрытие на 20-й день беременности: а) количество беременных самок; б) среднее количество желтых тел на одну самку; в) нормальных зародышей всего (А), %		
3. Рождение в срок: а) число родивших самок; б) число новорождённых; в) рождённых живыми всего (В); г) средняя масса при рождении; д) средняя длина туловища (мм) е) макроскопические особенности		

4. Исход беременности: а) благоприятный, всего особей (Д+В); б) неблагоприятный, всего особей (В+Д)		
---	--	--

Беременность устанавливают по наличию сперматозоидов в мазках влагалищной слизи. Отмечают возможные отклонения в оплодотворяющей способности. При отсутствии оплодотворения спаривание повторяют.

Учитывают клиническое состояние самок в период беременности, родов и после них, выживаемость и характер постэмбриального развития крысят по каждому из вариантов.

Изучение канцерогенных и мутагенных свойств препаратов проводят в специализированных токсикологических лабораториях.

Разработка метода, определения остаточных количеств препаратов. Одним из условий представления материалов на препарат является определение его остаточных количеств в кормах, патологическом материале и продуктах животноводства (молоке, яйце, мясе).

Разработка метода индикации препарата, его действующего начала или компонентов производится на основе существующих в настоящее время стандартных аналитических систем, включающих различные физико-химические методы исследования. Наиболее перспективными из них являются оптический (фотоколориметрический, нефелометрический, люминесцентный, атомно-адсорбционный спектральный анализ), хроматографический (на бумаге и в тонком слое, газовый и газожидкостный), ионометрический (метод ионоселективных электродов) и некоторые другие.

Используемый метод должен быть количественным, достаточно чувствительным (открываемый минимум для тонкослойной хроматографии 0,2 мг/кг, для газожидкостной 0,02 мг/кг), по возможности специфичным и легко воспроизводимым.

Особое внимание следует уделять способу изолирования (экстракции и очистке) изучаемого препарата (вещества) из биологического материала и отделения его от присутствия мешающих определению веществ.

При исследовании материала обязательно параллельно ставят реакции со стандартом (раствором "свидетелем") и холостой пробой (на цветность реактивов и отсутствие мешающих веществ).

Оформление материалов для представления в Федеральную службу по ветеринарии и фитосанитарному надзору МСХ РФ. По завершению токсикологических исследований полученные материалы оформляют в виде отчета и направляют в Федеральную службу по ветеринарии и фитосанитарному надзору МСХ РФ в двух экземплярах после того, как они будут рассмотрены на ученом совете.

Отчет об экспериментальном исследовании, характеризующем безвредность препарата, состоит из следующих разделов: титульный лист, список исполнителей, содержание литературы, материал и методы исследования, заключение, предложения, список литературы, приложения.

Титульный лист содержит полное наименование учреждения (организации), название материалов, год представления, визу руководителей организации, темы и ответственного исполнителя.

Список исполнителей составляется в алфавитном порядке (Фамилия, инициалы, занимаемая должность, ученая степень и звание) и подписывается ими с указанием разделов, выполненными каждым из них. В разделе «Характеристики препарата» приводятся физико-химические свойства, форма выпуска, состав, срок и условия хранения, способ и кратность применения.

В обзоре литературы приводятся данные об эффективности и токсичности препарата, его клинике и динамике, механизме действия. В разделе «Материал и методы исследования» отражаются данные об экспериментальных токсикологических испытаниях препарата на животных. Методы исследования описываются в краткой форме со ссылкой на литературный источник. В разделе «Результаты исследования» приводятся экспериментальные данные, обработанные методами биометрии. Заключение должно содержать токсикологическую характеристику препарата и возможность его использования в ветеринарии и животноводстве. Противопоказания. В разделе «Предложе

ния» приводятся меры по безопасному применению препарата. Список литературы оформляется в соответствии с требованиями, предъявляемыми к рукописям, направляемым в печать. В тексте ссылки на литературу даются в виде номеров в скобках в порядке их упоминания.

Общий срок токсикологических исследований составляет 2-3,5 года (табл.20). Исследования по пунктам 5,6,7,8 и 9 проводят при наличии теоретических предпосылок и с учётом строения и физико-химических свойств препарата, а также его классификационного положения в ряду веществ с указанными показателями.

Оценка экологической безопасности препаратов

Оценка экологической безопасности использования лекарственных средств и биологически активных веществ в ветеринарии проводится комплексно на основании результатов исследований по фармакотоксикологии, ветеринарно-санитарной экспертизе, санитарной гигиены с учётом сведений о химической стабильности, биологической активности, широте и интенсивности использования, метаболических возможностей и деградиционных способностей.

Таблица 20

Сроки токсикологических исследований

Наименование работ	Сроки исследований
1. Определение параметров токсичности (ЛД ₅₀ , ЛД ₁₆ , ЛД ₈₄) при введении препарата в желудок и при нанесении на кожу.	5 мес.
2. Установление минимально токсической и пороговой доз при однократном введении в желудок.	3 мес.
3. Определение коэффициента кумуляции при длительном ежедневном введении препарата.	4 мес.
4. Установление пороговой дозы при введении препарата в желудок и скармливания его с кормом в хроническом опыте.	10- 12 мес.
5. Выявление эмбриотоксического действия препарата.	1 год
6. Выявление гонадотропного действия препарата.	1,5 года

7.Выявление мутагенного действия препарата.	1 год
8. Выявление канцерогенного действия препарата.	2-2,5 года
9.Выявление аллергических свойств препарата.	1 год

Сбор информации (или исследования) проводится по следующей схеме:

1. Производство. Технология и объём выпуска. Определения уровня технической безопасности. Химические и физико-химические свойства. Возможные отходы производства и их влияние на основные компоненты биогеоценоза.

2. Транспортировка и хранение. Способ транспортировки и условия хранения, обеспечение безопасности. Химическая стабильность и деградиционная способность.

3. Применение. Назначение и область применения.

Фармакологические свойства. Специфичность биологической активности, фармакокинетика и фармакодинамика действующего начала, его метаболизм. Остаточные количества в организме и выведение его во внешнюю среду.

Токсикологические свойства. Параметры токсичности, аллергенные, эмбриотоксические, тератогенные и кумулятивные свойства. Хроническая токсичность, отдалённые последствия. Канцерогенность и мутагенность по показаниям. Широта и интенсивность использования.

4. Внешняя среда. Кинетика вещества и его метаболитов во внешней среде. Способность к распаду, деградации.

Оценка экологической безопасности проводится по 4-м классам (по М.Н. Аргунову, 1999):

1) Высокоопасные. Сильнодействующие токсичные вещества (LD_{50} , не более 50 мг/кг), во внешней среде стойкие (период распада 1-2 года), сверхкумулятивные (коэффициент кумуляции менее 1), явно канцерогены (возникновение рака у людей, сильные канцерогены в опытах на животных), сильные аллергены (вызывают аллергию у большинства людей в небольших до

зах, встречающихся в обычной обстановке), явные тератогены (известны уродства у людей, воспроизводимые в опытах на животных), избирательная эмбриотоксичность (в дозах, не токсичных для материнского организма), сильные мутагены (100% мутация в опытах на дрозофилах), вещества чрезвычайной опасности при производстве (ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны менее 0,1 мг/м³).

2) Опасные. Высокотоксичные (ЛД₅₀ от 50 до 200 мг/кг), стойкие (с периодом распада во внешней среде до 6-и месяцев), выраженная кумуляция (коэффициент кумуляции 1-3), канцерогенные (канцерогенность в опытах на животных), слабые аллергены (аллергия у отдельных индивидуумов), подозрительные на тератогенность (наличие тератогенности в опытах на животных), эмбриотоксичность умеренная (проявление наряду с другими токсическими эффектами), вещества высокой опасности при производстве (ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны 0,1-1,0 мг/м³).

3) Малоопасные. Среднетоксичные (ЛД₅₀ от 200 до 1000 мг/кг), умеренно стойкие (период распада 1-6 месяцев), слабые мутагены (1-2% мутации у дрозофил), слабые канцерогены (канцерогенность у животных до 20%), слабая кумуляция (коэффициент кумуляции 3-5), умеренно опасные (ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны 1,1-10 мг/м³).

4) Безопасные. Малотоксичные (ЛД₅₀ - 1000 и более), малостойкие (с периодом распада до 1 месяца), подозрительные на канцерогенность (на животных дали сомнительные или противоречивые результаты), слабо выраженная кумуляция (коэффициент кумуляции более 5), слабые мутагены (0,5-1,0% мутаций).

После оценки экологической безопасности при наличии показаний следует проводить мероприятия по снижению экологической опасности путём деградации до распространённых в природе безвредных веществ; выведение из кругооборота после получения целевого эффекта.

РАЗДЕЛ IV: ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

ГЛАВА 4. Токсины химической природы

4.1. Токсикология пестицидов

Современное земледелие, равно как и животноводство немислимо без применения различных химических веществ для борьбы с сорняками, вредителями и паразитами растений и животных.

Эти вещества получили название пестициды (или ядохимикаты) от латинского- *pestis*-вредное и *caedo*-убиваю. Пестициды получили широкое распространение по всему миру в качестве средств защиты растений от сорняков, болезней, вредителей и животных от клещей и насекомых.

Классификация пестицидов происходит по тем же признакам, что и всех токсинов: по химическому происхождению, механизму действия и способу применения, по степени токсичности и стойкости во внешней среде.

По химическому происхождению: фосфорорганические соединения (ФОС или ФОП), хлорорганические соединения (ХОС или ХОП), производные карбаминовой, тиокарбаминовой и дитиокарбаминовой кислот (карбаматы), синтетические пиретроиды, медьсодержащие соединения, производные хлорфеноксипропиононовой кислоты, хлорфеноксисукусной кислоты, авермектины и ивермектины, производные мочевины и другие аминсоединения, гетероциклические соединения, производные симтриазинов, дипиридилия и другие гетероциклические вещества, нитро-и галоидпроизводные фенола, углеводороды, сера и ее препараты, циан-, фтор- и радонсодержащие соединения, неорганические металлсодержащие вещества и соединения других химических групп.

Существуют пестициды *биологической природы* - микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, они появились позже химических и считаются менее вредоносными, хотя мы склонны считать, что опасность их для биоценоза экосистемы села может быть и выше.

Для повышения эффективности часто используют сочетанное применение препаратов и они получили название *комбинированные пестициды*.

В состав комбинированных пестицидов входят фосфор- и хлорорганические соединения, медьсодержащие пестициды, производные дитиокарбаминовой кислоты, симметризинов, хлорфеноксисукусной кислоты и другие вещества с выраженными пестицидными свойствами.

По механизму действия (способу проникновения) на организм насекомых и клещей различают препараты *контактного действия* (контактные), которые вызывают их гибель, проникая (при непосредственном контакте) через восковые или хитиновые покровы. Инсектициды, проникающие через органы питания, называют *кишечными*. *Системные* препараты поступают из почвы и через листья в сосудистую систему растений и при высасывании их сока или поедании части листа проникают в кишечник вредителей. Фумиганты проникают в насекомых или других вредителей через их трахеи (дыхательные трубочки). Некоторые препараты вызывают гибель насекомых, закупоривая их дыхательные пути (трахеи), например минеральные масла.

Фунгициды могут быть как контактного, так и системного действия, вызывая гибель низших грибов как при болезнях вегетирующих растений, так и при протравливании семян.

Гербициды различают *сплошного* и *избирательного* действия, они вызывают гибель сорняков при непосредственном контакте или в результате действия на корневую систему и семена. При этом первые поражают те части растений, на которые они попадают, вторые проникают в сосудистую систему сорняков, третьи уничтожают прорастающие семена и корни сорной растительности.

Агрохимикатами называют все что используется в сельском хозяйстве для увеличения продуктивного здоровья растений и животных (М.Н. Аргунов, 2005) и к ним относятся минеральные удобрения, в том числе

комплексные, с добавлением микроэлементов, самостоятельные органоминеральные с микроэлементами; удобрения органические, торфяные и на основе гуминовых кислот; мелиораторы почв известковые и гипсовые; кормовые добавки для животных и консерванты кормов.

В зависимости от цели направления использования существует производная классификация пестицидов. В соответствии с этой классификацией пестициды подразделяются на: *инсектициды* - средства для уничтожения вредных насекомых; *акарициды* – вещества для борьбы с растительноядными и паразитирующими на животных клещами; *нематоциды* – пестициды, применяемые для борьбы с круглыми червями (нематодами); *зооциды*, или *родентициды* – вещества для уничтожения мышевидных и других грызунов как в полевых условиях, так и в животноводческих помещениях; *фунгициды* – средства для борьбы с болезнями растений и животных, вызываемые различными низшими грибами; *гербициды* – химические препараты для уничтожения сорных растений; *дефолианты* – средства для удаления листьев; *десиканты* – вещества для подсушивания растений; *феромоны* – химические вещества, используемые для выявления и установления границ очагов распространения насекомых, привлечения самцов в ловушки с целью их массового отлова или уничтожения; регуляторы роста растений – вещества влияющие на – рост и развитие растений. Реже применяют *альгициды* – вещества для уничтожения водорослей и другой сорной растительности в водоемах; *антирезистенты* – специальные добавки, понижающие устойчивость насекомых к пестицидам; *антисептики* – вещества, предохраняющие деревянные и другие не металлические материалы от разрушающего воздействия микроорганизмов; *арборициды* – средства для уничтожения нежелательных древесных и кустарниковых растений; *атрактанты* – общее название пестицидов, привлекающих насекомых; *афициды* – препараты для борьбы с тлями; *бактерициды* – вещества, используемые для уничтожения бактерий о болезней, вызываемых ими; *гаметоциды* – препараты вызывающие стерильность сорняков; *лимациды*

(моллюскоциды) – пестициды применяемые для борьбы с различными моллюсками, в том числе и с брюхоногими; *лаврициды* – вещества, используемые для уничтожения личинок и гусениц насекомых; *овициды* – препараты для уничтожения яиц насекомых; *репеленты* – вещества, отпугивающие насекомых; *синергисты* – добавки к пестицидам, вызывающие усиление их действия; *фумиганты* – вещества, применяемые в паро- и газообразном состоянии для уничтожения вредителей и возбудителей болезней растений.

По токсичности и стойкости в объектах экосистемы села различают очень стойкие пестициды, период полураспада которых в природных условиях составляет 1-2 года; стойкие – период полураспада 6 мес. – 1 год; умеренно стойкие – период полураспада 1-6 мес. И малостойкие, которые разлагаются наполовину на нетоксичные вещества в пределах 1 мес.

По степени опасности (ГОСТ 12-1-007-76) химические вещества подразделяются на 4 класса:

первый класс – чрезвычайно опасные, средняя смертельная доза (ССД) при поступлении в желудок составляет менее 15 мг/кг массы тела животного;

второй класс – высокоопасные, ССД – 15-150,

третий класс – опасные, ССД – 151-5000;

четвертый класс – незначительно опасные, ССД – более 5000мг/кг массы животного.

Исходя из критериев опасности пестицидов, следует использовать стойкие вещества, период полураспада которых составляет два года и более. Нельзя применять препараты с резко выраженной кумуляцией, т.е. такие, которые задерживаются и накапливаются в организме животных и человека даже при поступлении их ничтожно малых количествах. Запрещены для применения вещества, если при предварительном их изучении установлена опасность канцерогенности, гонадо - и эмбриотоксичности, мутагенности и аллергенности.

Пестициды, предназначенные к применению в РФ, подвергаются оценке по показателям эффективности и безопасности и проходят временную, а затем постоянную регистрацию в Государственной комиссии по химическим средствам защиты растений (Госхимкомиссия) и Департаменте ветеринарии Минсельхоза РФ и включаются в «Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению в Российской Федерации».

В Списке приведены следующие сведения: наименование действующих веществ и торговых названий препаративных форм пестицидов, разрешенных к применению в качестве средств защиты растений; нормы расхода препаратов в л/га и кг/га; наименование сельскохозяйственных культур или обрабатываемых объектов; название вредителей, против которых проводится обработка; способ обработки и время ее проведения; кратность обработок и установленное «время ожидания»; сроки выхода рабочих на обрабатываемые места для проведения полевых работ.

Так же к Списку даны гигиенические нормативы, регламентирующие использование пестицидов в сельском хозяйстве, такие, как допустимая суточная доза (ДСД), выраженная в мг/кг массы тела; предельно допустимые или ориентировочно допустимые концентрации пестицидов в почве в мг/кг (ПДК или ОДК); ПДК или ориентировочно допустимые уровни (ОДУ) в водах водоемов в мг/дм³; ПДК или ориентировочно безопасный уровень (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны в мг/м³; ПДК или ОБУВ в атмосферном воздухе в мг/м³; максимально допустимый уровень (МДУ) в продуктах питания в мг/кг.

Пестициды и другие ветеринарные препараты, используемые для лечения, профилактики заболеваний и повышения продуктивности животных: дезинфектанты, антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, витамины, гормоны, ферментные препараты, иммуностимуляторы, премиксы, кормовые добавки и другие химические средства,

рекомендованные к применению для защиты животных, проходят экспертизу во Всероссийском государственном научно-исследовательском институте контроля, стандартизации и сертификации препаратов. Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации препаратов передает свое заключение по экспертизе документации и по результатам испытаний пестицида, которое в 15-дневный срок направляется в Федеральную службу по ветеринарному и фитосанитарному надзору МСХ РФ для представления о регистрации (перерегистрации) пестицида в Российской Федерации.

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору МСХ РФ рассматривает заключение Всероссийского государственного научно-исследовательского института контроля, стандартизации и сертификации препаратов и на основании анализа представленных материалов регистрирует пестицид или отказывает в его регистрации.

К большому сожалению, авторам приходится констатировать факты, когда вся эта процедура не в полном объеме выполняется и зачастую применяются пестициды, особенно зарубежного производства при отсутствии методов индикации в животноводческой продукции и регламентации остаточных количеств (например, пестицид фурадан – для протравливания семян сахарной свеклы). Ежегодные интоксикации животных и утилизация туш.

Из большого арсенала пестицидов на первом месте по санитарно-токсикологической значимости стоят фосфорорганические соединения (или фосфорорганические препараты).

4.1.1. Фосфорорганические соединения (ФОС)

4.1.1.1. Общие сведения

Впервые синтез ФОС был осуществлен при помощи реакции этерификации спиртов фосфорными кислотами в 1820 г. Уже в 1847 г. Французским ученым Тенардом были синтезированы многие фосфины.

Однако интенсивному развитию исследований по химии ФОС послужили работы Михаэлиса и А.Е. Арбузова.

В 1903 и 1915 г.г. Михаэлис опубликовал фундаментальные работы по синтезу амидированных производных фосфорной, фосфиновой и тиофосфорной кислот. Открытая реакция Михаэлиса-Беккера дала возможность получать эфиры алкилфосфоновых кислот из галоидалкилов и диалкилфосфитов.

А.Е. Арбузов открыл новый путь получения соединений пятивалентного фосфора из эфиров кислот трехвалентного фосфора, который получил название «перегруппировки Арбузова». Способ синтеза эфиров фосфорной кислоты был опубликован А.Е. Арбузовым в 1906 г. Это легло в основу химии органических соединений и послужило широкому синтезу многих высокоактивных ингибиторов ХЭ, которые нашли широкое применение в качестве пластификаторов для пластмасс и резины, экстрагирующих веществ, антиоксидантов для смазочных масел, флотоагентов в горнорудной промышленности, лекарственных средств. Наибольшее применение органические соединения фосфора различной структуры находят в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, акарицидов, фунгицидов и регуляторов роста растений.

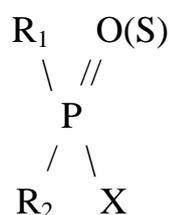
Изучение механизма действия ФОС начато в Германии с 1938 г. Параллельно аналогичные исследования проводились в Англии Эдрианом, Фельдбергом, Килби и др., в Советском Союзе – А.Г. Генецинским.

Поскольку первые созданные ФОС оказались чрезвычайно токсичными и опасными для теплокровных животных и человека, это побудило к изысканию новых соединений с избирательной токсичностью и исследованию их механизма токсического и селективного действия, метаболизма, изысканию средств антидотной терапии.

Из многих тысяч синтезированных в последнее время ФОС большая часть синтезирована в Советском Союзе в лабораториях А.Е. Арбузова и Б.В. Арбузова (октаметил, дитио, хлорофос и др.), М.И. Кабачника (М-74, М-81,

P-2 и др.), Н.Н. Мельникова (меркаптофос, метилмеркаптофос, тиофос, метафос, карбофос, фосфамид и др.). Существенный вклад в изучение механизма биологической активности ФОС, закономерностей антихолинэстеразной активности внесен М.И. Кабачником и его сотрудниками. Систематическое и плодотворное изучение вопросов токсикологии и механизма токсического действия ФОС проводится в лабораториях М.Я. Михельсона, К.С. Шадурского, С.Н. Голикова, В.И. Розенгарта, Ю.С. Кагана, Ю.И. Кундиева и др.

Химическое строение большинства ФОС может быть выражено общей схематической формулой:



где R_1 и R_2 – одинаковые или различные алкильные, алкоксильные, алкиламинные, арильные или арилокси группы.

По химическому строению ФОП можно разделить на 5 групп: производные фосфорной, тиофосфорной, дитиофосфорной, пиррофосфорной и фосфоновых кислот.

В зависимости от различия в фосфорной группе ФОП выделяют 3 основные группы соединений: фосфаты (без атома серы), фосфоротиоаты (с одним атомом серы) и фосфородитиоаты (с двумя атомами серы).

В настоящее время известны десятки тысяч отдельных ФОС, их число возрастает с каждым днем и дать их полный перечень не представляется возможным.

ФОС могут находиться в различном агрегатном состоянии. Большинство из них представляют собой маслянистую жидкость или кристаллический порошок, нерастворимы либо плохо растворимы в воде и хорошо растворимы в органических растворителях. Многие из них имеют неприятный специфический запах. Плотность ФОС находится в пределах 1,1-1,7.

Среди ФОС имеются вещества с различной степенью летучести. К веществам, обладающим очень высокой летучестью (насыщающая концентра-

ция больше 10 мг/м^3), относятся димефокс, ДДВФ, фосдрин, тионовый изомер метилмеркаптофоса, тимет, зарин, ронелл и др. Летучесть в данном ряду ФОС составляет 925; 145; 27; 23,3; 12,4; 12; 11 мг/м^3 соответственно. К веществам с относительно высокой летучестью ($1-10 \text{ мг/м}^3$) относятся зоман, октаметил, табун, тиоловый изомер меркаптофоса, препарат М-81, меркаптофос, ТЭПФ, карбофос, диазинон и др. Летучесть их составляет 10; 9,5; 6; 4,5; 4; 3,67; 2,5; 2,26; $1,39 \text{ мг/м}^3$ соответственно. ФОС со средней летучестью ($0,1-1 \text{ мг/м}^3$) являются метилнитрофос, байтекс, параоксон, фосфамидон, метафос, хлорофос, фосфамид и др., их летучесть составляет 0,82; 0,46; 0,41; 0,18; 0,14; 0,11; $0,11 \text{ мг/м}^3$ соответственно. Низкой степенью летучести (менее $0,1 \text{ мг/м}^3$) обладают паратион, хлортион, дикаптон, тритион, гузатион, фенкаптон и др., их летучесть – 0,09; 0,07; 0,05; 0,0057; 0,0042; $0,00085 \text{ мг/м}^3$ соответственно. Следует отметить, что с возрастанием температуры летучесть ФОС значительно увеличивается.

ФОС достаточно стабильны при нейтральной рН, легко гидролизуются в щелочных растворах (рН 8,0 и выше), в меньшей степени в кислых растворах (при рН 2,0 и ниже). Фосфоамидаты гидролизуются в ходе катализируемой кислотой реакции даже при рН 4,0-5,0 и после образования кислоты разложение ускоряется из-за автокатализа. На скорость гидролиза оказывают влияние такие факторы, как характер заместителей в молекуле ФОС, катализаторы (азотсодержащие соединения, гидроксамовые кислоты, хлор, медь и др.), растворители, изменение температуры и рН.

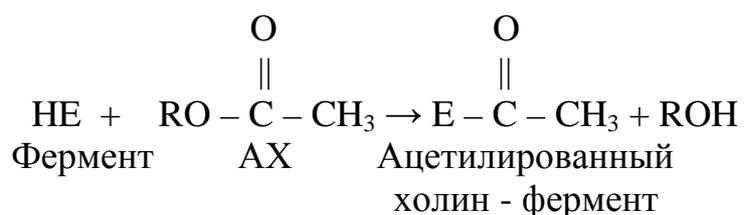
При хранении, нагревании и перегонке некоторые ФОС способны к изомеризации. В результате изомеризации образуются продукты, которые более токсичны, чем исходное вещество.

4.1.1.2. Токсикодинамика ФОС

Механизм взаимодействия антихолинэстеразных соединений детально изучен. ФОС проявляют свое токсическое действие в результате того, что

имеют определенное сходство в строении с естественным субстратом ХЭ – АХ (как стереохимически, так и по реакционной способности). При достижении активного участка ХЭ их взаимодействие с ферментом сводится к фосфорилированию (или карбамилированию) гидроксила серина.

В общем виде реакцию АХ под действием АХЭ можно представить в виде последовательного процесса: активный фермент обратимо реагирует с АХ, в результате чего образует комплекс субстрат – фермент. В этом комплексе связь между ферментом и субстратом осуществляется не только за счет взаимодействия эстеразного центра с углеродом карбамильной группы АХ, но также за счет притяжения катионной головки АХ к анионному центру и взаимодействия неполярных групп субстрата с гидрофобными участками активного центра. Распад комплекса фермент – субстрат с образованием продуктов реакции происходит в два этапа. На первом этапе ацетильный остаток субстрата присоединяется к ферменту, замещая содержащийся в нем протон, а остаток холина отщепляется в виде свободного холина. Далее следует деацетилирование эстеразного участка фермента с восстановлением его первоначальной структуры и образованием уксусной кислоты. Схематически это выглядит следующим образом:



Различие во взаимодействии ХЭ с АХ и ФОС заключается в том, что в первом случае образуется ацетилированный фермент – весьма непрочное соединение, быстро подвергающееся гидролизу, в результате чего активные центры ХЭ освобождаются для новых реакций с АХ. При взаимодействии ФОС с ХЭ, эстеразный центр прочно связывается с остатком фосфорной кислоты, что приводит к образованию чрезвычайно устойчивого к гидролизу фосфорилированного фермента, неспособного реагировать с молекулами АХ и потому утратившему свою основную каталитическую функцию. Блокирование

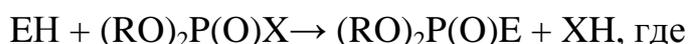
ХЭ ФОС осуществляется в две фазы. В первой фазе подавление фермента обратимо. И только через определенный промежуток времени наступает вторая фаза. Первая фаза начинается сразу после контакта ингибитора с ферментом. Переход от обратимого ингибирования к необратимому происходит постепенно и зависит от температуры, строения и концентрации ингибитора.

Фосфорилирующая способность ФОС зависит от прочности эфирной связи фосфора с кислотным остатком и от дефицита электронов вокруг атома фосфора. Важное значение имеют стерические факторы и гидрофобные взаимодействия. Гидролиз фосфорилированной ХЭ происходит очень медленно. При этом устойчивость фосфорилированной ХЭ к гидролизу зависит от характера алкоксигрупп, связанных с фосфором. Легче всего происходит гидролиз в случае угнетения ХЭ диметиловыми эфирами кислот фосфора, значительно труднее – после воздействия диэтиловых, которые практически необратимо угнетают ХЭ диизопропиловые эфиры.

В связи с тем что ХЭ и ХР имеют в своем строении много общего, в механизме действия антихолинэстеразных соединений определенное значение может иметь их взаимодействие не только с ферментом, но и с ХР. При этом некоторые ФОС (фосфакол, ДФФ, паратион, армин и др.) могут проявлять как возбуждающее, так и блокирующее действие на ХР.

Для взаимодействия ФОС с ХР необязательно наличие в них катионной группы, определяющей возможность реакции с анионным пунктом рецептора. Блокирующее действие на ХР таких веществ, как диизопропилфторфосфат, армин, фосфакол, связано, по-видимому, с их взаимодействием с эстерофильным участком ХР. Влияние на Н-холинореактивные системы проявляется главным образом в случае введения больших доз этих препаратов.

Взаимодействие ФОС с ХЭ представляет собой реакцию фосфорилирования, которую можно изобразить схематически:



ЕН – активная холинэстераза (механизм взаимодействия ХЭ и ФОС описан выше).

Сопоставление данных об антихолинэстеразной активности ФОС *in vitro* с их токсичностью и антихолинэстеразными свойствами *in vivo* показывает, что между этими свойствами не всегда имеется прямая зависимость. Это касается в первую очередь тиофосфатов (фосфоротиоатов). Например, такие тиофосфаты, как тиофос, карбофос, ЭПН, не вызывают угнетение холинэстеразы *in vitro*, однако эти соединения отличаются выраженными антихолинэстеразными свойствами *in vivo* и высокой токсичностью.

Относительная токсичность всех исследуемых препаратов была выше, чем следовало бы предположить на основании данных об антихолинэстеразной активности *in vitro* и *in vivo*. Отсутствие строгой зависимости между антихолинэстеразным действием *in vitro* и токсичностью свидетельствует о том, что в организме они превращаются в более активные антихолинэстеразные вещества.

При дермальном пути поступления ФОС, как и при пероральном, максимальное снижение активности ХЭ проявляется в первые сутки. Однако угнетение фермента нарастает медленнее, а активность энзима начинает восстанавливаться и достигает нормы несколько позже, чем при пероральном поступлении. Наблюдаемое более продолжительное изменение активности ХЭ при дермальном пути поступления связано с депонированием вещества в липоидах кожи и постепенным высвобождением из «депо».

Однако для некоторых соединений, например дифоса (абат), токсическое действие препарата больше выражено при дермальном пути поступления, чем пероральном. Это связано с тем, что дифос легко всасывается через неповрежденную кожу.

В большинстве случаев токсичность при ингаляционном поступлении ФОП в организм выше, чем при введении этой же дозы перорально.

Несмотря на количественные различия эффектов ингаляционного и перорального действия, часто наблюдается их качественная однонаправленность, выражающаяся в сходстве изменений органов и биохимических показателей подопытных животных.

На высоких уровнях воздействия любая зависимость доза – эффект может быть представлена экспоненциальной кривой. В динамике эффективных доз более низкого уровня наблюдаются различные вариации, которые, однако, всегда сводятся к S-образным либо экспоненциальным кривым.

При пероральном поступлении ФОС более обоснованной является S-образная зависимость «доза – эффект», так как форма этой кривой отражает эффективную детоксикацию токсина в печени при воздействии малых доз. При ингаляционном пути поступления более оправданной будет экспоненциальная зависимость, так как препарат попадает непосредственно в кровь, поэтому даже малые дозы вызывают заметное угнетение ХЭ и АХЭ.

При однократном воздействии независимо от пути поступления в организм существует зависимость доза – эффект. Чем выше доза антихолинэстеразного вещества, тем больше степень ингибирования АХЭ нервной ткани и выраженности интоксикации. Ингибирование АХЭ эритроцитов при воздействии одной и той же дозы вещества может существенно изменяться от ингибирования АХЭ нервной ткани. Влияние на ХЭ плазмы и внутренних органов (печень, почки, селезенка, сердце, мышцы) также зависит от дозы. Однако между степенью ингибирования активности холинэстеразы в различных биосубстратах существует диспропорция, в некоторых случаях значительная. Для отдельных веществ ХЭ плазмы более чувствительна к ингибированию, чем АХЭ эритроцитов, однако чаще наблюдается обратная зависимость.

Степень ингибирования активности ХЭ плазмы не всегда соотносится с тяжестью интоксикации. Типичная холинергическая интоксикация отмечается только при значительном ингибировании АХЭ нервной ткани.

Некоторые фосфорорганические инсектициды оказывают ингибирующее действие на карбоксилэстеразы тканей (например, малатион) в дозах, которые ниже уровней, влияющих на АХЭ и ХЭ. В связи с этим первичное ингибирование карбоксиэстераз может потенцировать токсичность веществ для теплокровных животных, детоксикация которых обычно осуществляется эстеразами тканей.

Признаки интоксикации ФОС могут развиваться сразу или спустя несколько часов после воздействия. Для более липофильных соединений, которые требуют метаболической активации, симптомы интоксикации развиваются медленно и могут сохраняться несколько суток. Клиника острой интоксикации ФОС включает мускариноподобные и никотиноподобные нарушения, изменения со стороны центральной нервной системы и дыхания.

В зависимости от структуры вещества, скорости и направленности метаболизма может изменяться выраженность тех либо других нарушений центральной нервной системы.

Первые признаки холинергических симптомов в большинстве случаев появляются тогда, когда активность АХЭ в крови снижается до 50%. Общеизвестно, что ингибирование активности АХЭ и ХЭ крови на 75% является индикатором опасности и требует принятия срочных мер по устранению воздействия вещества. Ингибирование активности АХЭ на 25-30% является пороговым эффектом, при котором отсутствуют какие-либо вредные последствия для здоровья. Активность ХЭ крови восстанавливается медленно и зависит от величины дозы и пути поступления. Однако такая зависимость между степенью ингибирования АХЭ и клиническими симптомами интоксикации наблюдается не всегда.

Общим в действии многих ФОС как в остром, так и хроническом опытах является зависимость доза – эффект.

С увеличением дозы вводимого вещества усиливается эффект независимого от пути поступления в организм. С нарастанием эффекта в антихолинэстеразные механизмы вовлекается все большее количество

физиологических систем. Степень выраженности ингибирования при введении одних и тех же доз зависит от видовой чувствительности животных. Вещества с большим антихолинэстеразным эффектом *in vitro* проявляют токсическое действие в первые часы после введения вещества. Для веществ с менее выраженными антихолинэстеразными свойствами *in vitro*, а также веществ, требующих предварительной активации (тионофосфаты), токсическое действие и антихолинэстеразный эффект проявляются в более поздние сроки.

При субхроническом и хроническом действии ФОС зависимость между степенью ингибирования активности ХЭ крови и тяжестью интоксикации может не сохраняться.

В некоторых случаях при повторном воздействии ФОС активность АХЭ эритроцитов угнетена почти на 100% без появления признаков интоксикации или без какой-либо связи с имеющимися симптомами, возникшими после облучения первой дозы вещества. Одной из причин такой реакции АХЭ эритроцитов на повторное воздействие ингибитора ХЭ является чрезвычайно низкая скорость восстановления ее активности.

При хроническом воздействии многих ФОС не отмечается корреляции между уровнем ХЭ крови и тканей. В различных тканях может наблюдаться разнонаправленный эффект (снижение или повышение активности ХЭ). В некоторых случаях наблюдаются фазовые изменения активности ХЭ крови и тканей. В восстановительном периоде иногда активность ХЭ в исследуемых биосубстратах подопытных животных выше, чем в контроле.

В условиях применения ФОС в сельском хозяйстве характерен прерывистый режим воздействия их на организм рабочих. Выяснение особенностей антихолинэстеразного действия ряда ФОС (афоса, циклофоса, рицида-П, гетерофоса и др.) при мотонном и прерывистом режимах воздействия показало, что при прерывистом влиянии независимо от пути поступления в организм исследованные препараты оказывают менее выраженный антихолинэстеразный эффект, чем при монотонном.

Гистоморфологические и патобиохимические изменения во внутренних органах и головном мозге были выражены в меньшей степени, а восстановление активности холинэстеразы и нарушенных физиологических функций организма происходило быстрее при прерывистом воздействии, чем при монотонном.

4.1.1.3. Токсикокинетика ФОС

Большинство ФОС не ионизируются и обладают значительными липофильными свойствами. В связи с этим при поступлении в организм через желудок, легкие, кожу они легко всасываются.

Всасывание через ЖКТ большинства ФОС притекает относительно быстро и эффективно. Максимальная концентрация в крови для различных ФОС наблюдается от нескольких часов до суток после введения яда и зависит от особенностей строения ФОС, дозы, вида животного и других факторов. Распределение ФОС между различными органами происходит неравномерно. При пероральном введении радиоактивно меченных ФОС вначале отмечается максимальный уровень в печени и легких, затем в крови и несколько позже в других органах.

Всасывание ФОС через легкие происходит быстро и для многих веществ может считаться полным. Рассчитаны коэффициенты поглощенной дозы для некоторых ФОС в зависимости от воздействующей концентрации. Показано, что при воздействии бутифоса, метилмеркаптофоса, хлорофоса, фосфамида в концентрациях от 0,01 до 0,09 мг/м³ наблюдается полное поглощение их паровой фазы в дыхательных путях животных. Коэффициент поглощения (K_v) равен 1,0. при повышении концентраций от 0,1 до 0,69 мг/м³ поглощается не все количество вещества, содержащееся в воздухе. В этом случае K_v для различных веществ составлял 0,53-0,83.

При дермальном пути поступления степень поглощения вещества зависит от дозы, концентрации, площади, целостности и состояния кожи, гидрофобности вещества, присутствия растворителей и эмульгаторов, которые могут способствовать всасыванию. Концентрация вещества в крови

нарастает плавно, максимальный подъем определяется спустя несколько дней. Для высоколипофильных веществ, не проходящих стадию первичных метаболических превращений в печени (DEF, EPM), всасывание через кожу очень значительное, и их токсичность может быть такой же, как и при пероральном поступлении.

Наиболее опасный путь поступления ФОС – внутривенный. При внутривенном введении сразу создается высокая концентрация вводимого вещества в крови, что приводит к выраженному токсическому эффекту. Однако высокий уровень вещества сохраняется недолго. По данным J.E. Casida и др., дихлофос в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении коровам снижал активность холинэстераз на одну треть. Та же доза дихлофоса, введенная под кожу или перорально, была неэффективной. Показано, что при внутривенном введении легкие являются своеобразным депо для ФОС, которые сорбируются на поверхности легочных капилляров. При этом концентрация ФОС в легких в 20-30 раз превышает уровень равномерного распределения.

В зависимости от введенной дозы, пути поступления, липофильности ФОС изменяются их распределение и накопление в различных органах и тканях. При дробном введении некоторых веществ может проявляться большой токсический эффект, чем от той же дозы, введенной одномоментно/ Распределение ФОС в различных органах и тканях организма также зависит от способности проникать через мембраны и гистогематические барьеры и неспецифической сорбции на мембранах, с белками и липопротеидами.

Большие концентрации ФОС обнаруживаются в печени и легких как первых органах на пути поступления веществ в организм и могут значительно превышать их содержание в крови в ранние сроки после введения. Высокие концентрации ФОС также отмечаются в почках. Более низкие концентрации обнаруживаются в жировой клетчатке, коже, мышцах, сердце, мозге, костях, в стенке желудка и составляют величины, в 20-3 раза меньшие, чем в крови.

Однако вещества с выраженными липофильными свойствами, содержащие циклическую структуру (аббат, корал, дурсбан, циклофос и др.), способны накапливаться в жировой ткани в неизменном виде и их содержание может составлять до 43% введенной дозы.

Независимо от способа введения концентрации многих ФОС в мозге значительно меньше, чем в других тканях. Это связано с тем, что гематоэнцефалический барьер наиболее трудно проницаем для ФОС.

Значительное влияние на проницаемость ФОС через гематоэнцефалический барьер оказывают липофильность молекулы ингибитора и наличие в ней заряда. Чем выше липофильность вещества, тем больше оно проникает в мозг. ФОС, имеющие положительный заряд, практически не способны проникать в мозг. С увеличением дозы снижается роль гистогематических барьеров в распределении ФОС в организме и их распределение между органами приближается к равномерному.

Исследованиями на экспериментальных животных показано, что большая часть меченой радиоактивными изотопами дозы ФОС выводится с мочой и меньшая с воздухом и экскрементами. Некоторые соединения выделяются также с молоком.

Большинство ФОС быстро метаболизируются и выводятся из организма; скорость выведения обычно достигает пика за 2 дня, затем быстро снижается, однако не достигает нуля из-за накопления в жировой ткани и связывания с различными белковыми структурами.

С увеличением гидрофобности ФОС неспецифическая сорбция на мембранах эритроцитов, белках сыворотки крови (альбуминах), липопротеидах возрастает и носит обратимый характер. Постепенное высвобождение ФОС из связанного состояния может поддерживать свободную концентрацию их в крови, в связи с чем отмечается пролонгирование токсического эффекта.

4.1.1.4. Метаболизм ФОС

ФОС в организме теплокровных животных и человека могут подвергаться различным химическим превращениям. В результате метаболизма образуются продукты распада, имеющие большую полярность и гидрофильность по сравнению с исходным веществом, что обеспечивает их быстрое выведение почками.

Метаболизм ФОС может протекать по двум направлениям: детоксикации, когда образуются метаболиты, менее токсичные, чем исходное соединение, и активации, когда в ходе метаболических превращений возникают высокотоксичные метаболиты. На самом деле метаболизм ФОС – это сложный биологический процесс, включающий многообразие путей превращения с участием различных ферментных систем организма и направленный на поддержание химического гомеостаза.

Ниже представлены основные типы превращений ФОС в организме животных и человека.

Гидролиз. Гидролитическое расщепление представляет собой наиболее часто встречающийся путь ферментативного превращения ФОС и в большинстве случаев приводит к детоксикации.

Гидролиз ФОС осуществляется ферментами-гидролазами, широко представленными в тканях млекопитающих (печень, плазма, кишечник и др.). В зависимости от места гидролиза в молекуле ФОС выделяют фосфатазы – ферменты, расщепляющие связи при атоме фосфора; карбоксилэстеразы, действующие на сложноэфирные связи; карбоксиламидазы, осуществляющие гидролиз карбоксиламидной связи.

В результате ферментативного гидролиза образуются ионизированные продукты, обладающие большей гидрофильностью и лишенные антихолинэстеразных свойств.

Метаболизм ФОС, содержащих галоидангидридную связь (ДФФ, табун, зарин, зоман и др.), осуществляется путем гидролиза ангидридной связи при помощи ферментов, известных как А-эстеразы или

фосфорилфосфатазы. Образующиеся диалкилфосф(он)аты чаще всего не подвергаются дальнейшим превращениям и выводятся в основном с мочой.

Гидролиз эфирных связей карбоновых кислот и карбоксиламидных связей в ФОС может катализироваться карбоксилэстеразами (В-эстеразами). Наиболее изучен гидролиз подобным путем у малатиона. Важность этого пути метаболизма подтверждается тем фактом, что при ингибировании карбоксилэстераз тканей токсичность малатиона повышается в 100 раз.

Трансферазные реакции. Трансферазы локализованы в печени и некоторых других тканях, участвуют в отщеплении в молекуле ФОС алкильных и арильных радикалов с последующей конъюгацией их с глутатионом или серной кислотой. Реакции конъюгации способствуют выведению первичных продуктов метаболизма, которые обычно не обладают антихолинэстеразной активностью и менее токсичны.

Биологическое окисление. Большую роль в биологическом окислении играют ферментные системы, локализованные в эндоплазматическом ретикулуме печени и других органов и имеющие общее название – оксидазы смешанных функций. Реакции окисления чужеродных соединений протекают с участием кофермента – восстановленного никотинадениндинуклеотида (НАДФ·Н₂), иногда НАД·Н₂, молекулярного кислорода, цитохромов b₅ и P450.

1. Окислительная десульфурация – это реакция отщепления серы, связанной с атомом фосфора, и замена ее кислородом. В результате окислительной десульфурации тио - и дитиофосфаты, не обладающие или имеющие слабую антихолинэстеразную активность, превращаются в кислородные аналоги, с выраженными антихолинэстеразными свойствами. Окислительная десульфурация доказана для метафоса, карбофоса, фосфамида, метилнитрофоса, ЕГ-20 и др. Большая скорость этой реакции наблюдается у насекомых, с чем, вероятно, связана избирательность действия тиофосфатов по отношению к насекомым.

2. Окислительное N-деалкилирование – отщепление алкильных радикалов, связанных с атомом азота. Окислительному N-деалкилированию

3. подвергаются деалкиламидопроизводные кислот фосфора. Реакция протекает поэтапно. Вначале гидроксيليруется метильная или этильная группа по α -углеродному атому. Затем следует отщепление алкоксильной группы в виде альдегида. Окислительное N-деалкилирование характерно для дикротофоса, нувакрона, фосфамида, октаметила.

4. Окислительное O-деалкилирование – реакция отщепления алкила, связанного с фосфором через кислород. В результате O-деалкилирования триэфиры преобразуются в диэфиры, обладающие меньшей антихолинэстеразной активностью и токсичностью. В связи с этим процесс превращения ФОС рассматривают как детоксикацию. O-деалкилирование показано для хлорфенвинфоса и гордоны.

5. O-деарилирование – тип окислительного превращения ФОС, представляющий собой отщепление ароматического радикала, связанного с фосфором через кислород. В отличие от O-деалкилирования, которое характерно для фосфатов, эта реакция протекает только с фосфоротиоатами (тионатами). O-деарилирование доказано для тиофоса и базудина. Обычно эта реакция протекает одновременно с окислительной десульфурацией. В отличие от последней, в результате O-деарилирования образуются продукты, лишенные антихолинэстеразных свойств и обладающие меньшей токсичностью.

6. Окисление тиоэфиров. Для алкилмеркаптоалкильных производных кислот фосфора (меркаптофоса, метилмеркаптофоса, тимета, байтекса, дисульфотона и др.) важное значение в их метаболизме имеет окисление сульфидного атома серы в фосфор-серо-углеродной части молекулы. В результате окисления образуются сульфоксиды и сульфоны, являющиеся более активными ингибиторами АХЭ, чем исходное соединение.

7. Окисление алкильных групп. Окисление алкильной группы впервые было установлено для триортокрезилфосфата. Образование циклического соединения идет через стадию гидроксирования метильной группы с последующей циклизацией. Циклический продукт обладает более

8. выраженной антихолинэстеразной активностью и токсичностью. Окисление заместителей в алифатическом ядре характерно для диазинона, ТПЭФ, фенитротиона, метилпаратиона. Этот процесс протекает ступенчато с окислением простых алкильных групп до уровня гидрокси-, окси- или карбоксипроизводных.

Другие виды ферментативных превращений ФОС. Определенную роль в метаболизме ФОС играют также реакции восстановления и дегидрохлорирования.

Реакции восстановления протекают при участии редуктаз, в присутствии кофермента НАДФ. Известны реакции восстановления нитрогруппы в аминогруппу и альдегидной группы в спиртовую. Примером реакции восстановления является восстановление нитрофенольной группы тиофоса, поскольку аминогруппа обладает электронодонорными свойствами и в силу индукционного эффекта снижает величину положительного заряда на атоме фосфора, что делает невозможным взаимодействие аминопроизводного тиофоса с эстеразным центром фермента. Восстановление альдегидной группы антио приводит к образованию фосфамида (диметоата) – более токсичного, чем антио.

Реакции дегидрохлорирования могут протекать в живом организме. Однако доказательств ферментативного характера этого процесса пока не имеется. По данным С.С. Михайлова и И.Г. Щербак, реакция дегидрохлорирования в организме животных может осуществляться спонтанно. В результате дегидрохлорирования хлорофоса образуется более токсичный ДДВФ (дихлофос).

4.1.1.5. Клиника и патологоанатомические изменения при интоксикации ФОС

Основными причинами интоксикации животных ФОС является контаминация воды, воздуха, кормов, превышающая ПДК и передозировка при обработках.

В растениеводстве и ветеринарии в настоящее время из ФОС (ФОП) применяют такие инсектициды и акарициды, как актеллик, фосбецид, антио, базудин неоцидол и диазол, Би-58 новый, фосфамид и данадим, дурсбан, пиринекс, золон, карбофос и фуфанон, содержащие действующее вещество малатион, байтекс, лебайцид, сумитион, хлорофос, негувон, хостаквик и циодрин. В качестве гербицидов используют бетанал, глиалку, глипер, глисол, глифоган, глифосат, глифос, раундап, свип и ураган, содержащие действующее вещество глифосат.

В списке пестицидов по состоянию на 2001 г. числится более 25 торговых названий, по соображениям безопасности исключены из списка разрешенных к применению антио, хостаквик, хлорофос.

Клинические симптомы интоксикации обусловлены в основном токсикодинамикой и токсикокинетикой, зависят от дозы, состояния организма и окружающей среды. Различают сверхострую, острую и хроническую формы интоксикации ФОС.

При *сверхостром течении* симптомы наступают через 15-20 минут после противопаразитарной обработки кожного покрова молодняка крупного рогатого скота раствором хлорофоса, приготовленным на горячей (80-90°C) воде за 12-16 ч до его применения. При этом бывают резкое двигательное возбуждение, угасание зрительных и слуховых рефлексов, нарушение координации движений, резкая ригидность скелетных мышц, безудержное движение вперед. Затем животные падают, и у них наблюдают гиперсальвацию, паралич языка, миоз, затрудненное дыхание. В последующем снижается тонус скелетных мышц, наблюдают судороги конечностей, частую дефекацию и мочеиспускание. Погибают животные через 1-1,5 часа от асфиксии в связи с параличом межреберных мышц (Д.Д. Полоз, 1961).

Острая интоксикация всех видов животных сопровождается пугливостью, тремором скелетных мышц, шаткостью, миозом, слюннно- и слезотечением, усилением перистальтики кишечника, диареей, частым

мочеиспусканием. Нарушается координация движений, угасают зрительные и слуховые рефлексы, снижаются кожная чувствительность и нервно-рефлекторная возбудимость. На последних стадиях интоксикации развиваются судороги, парезы, параличи, коматозное состояние.

В зависимости от вида животных имеются некоторые особенности в развитии клиники при отравлении ФОС. Так, у лошадей в начальный период интоксикации отмечают резкое возбуждение, явления бронхоспазма в форме свистящего удушья, усиление потоотделения, паралич языка и нижней губы, спазматические колики; у крупного рогатого скота – слюнотечение, атонию преджелудков и явления асфиксии; у овец – нарушение функции дыхания и развитие отека легких; у свиней – рвоту, явления бронхоспазма, цианоз пяточка и всей поверхности кожного покрова; у кур и уток – судорожное подергивание крыльями, судороги конечностей, цианоз гребешка и сережек.

При *хронической интоксикации* у животных наблюдают понижение аппетита, общее угнетение, снижение массы тела, миоз, слюнотечение, понижение подвижности, длительную диарею, частое мочеиспускание, мышечную слабость. Смерть животных наступает при значительном истощении, понижении температуры тела и коматозном состоянии (Д.Д. Полоз, 1975).

Клиника интоксикации в значительной степени зависит от химической структуры ФОС. При отравлении животных производными фосфорной и фосфоновой кислот, в алкоксифосфорильной части молекулы которых содержатся $P=O$ - группы, клиника острой интоксикации проявляется резко выраженным нервно-токсическим синдромом. В таких случаях наблюдают возбуждение, миоз, обильное слюнотечение, тремор скелетных мышц, парезы, параличи. При отравлении производными тио- и дитиокислот фосфора нервно-токсический симптомокомплекс выражен неярко. При этом отмечают общее угнетение, снижение аппетита, вялость движений, отсутствие миоза.

При патологоанатомическом вскрытии находят застойную гиперемию печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, отек легкого, множественные кровоизлияния под эндокардом и эпикардом, резкое кровенаполнение сосудов брыжейки и кишечника, скопление пенистой жидкости в трахее и бронхах, набухание слизистых оболочек желудка и кишечника (последний четкообразно сокращен).

Диагностируют интоксикации на основании анамнестических данных, определения активности холинэстеразы крови, результатов патологоанатомического вскрытия и определения остатков ФОС в органах и тканях павших и вынужденно убитых животных. Для определения активности холинэстеразы крови в условиях практики наиболее целесообразно применять метод А.А. Покровского. Угнетение активности фермента более чем на 30% дает основание ставить диагноз на отравление ФОС.

Если на основании анамнестических данных не удастся установить вид ФОС, то для определения остатков пестицидов в патологическом материале наиболее целесообразно использовать метод тонкослойной хроматографии с энзимным проявителем (М.А. Клисенко, 1983). Если установлен вид пестицида, вызвавший отравление, тогда используют специфические методы на основе тонкослойной и газожидкостной хроматографии.

4.1.1.6. Лечение и ветеринарная экспертиза

Лечение животных при интоксикациях ФОС основывается на токсикодинамике и применяют холинолитические средства и реактиваторы холинэстеразы.

В качестве холинолитиков наиболее часто применяют 1%-ный раствор атропина сульфата, который вводят подкожно в дозе 1 мл/100 кг массы животного. Так же эффективен тропацин в дозе 5 мг/кг массы тела, фосфолитин – 50 мг/кг и реактиватор холинэстеразы дипироксим (ТМБ - 4), токсогонин или диэтиксим (внутримышечно) животным всех видов в дозе 10-15 мг/кг, а крупному рогатому скоту – 2мг/кг массы животного. При

интоксикации животных фосфорной и фосфоновой кислот эффективность однократного применения холинолитиков и активаторов холинэстеразы обеспечивает 90-100%-ным лечебный эффект. При интоксикации ФОС, производными тио- и дитиофосфорной кислот, необходимо 3-6-кратное введение антидотов. Наиболее высокий лечебный эффект бывает при применении тропачина в сочетании с атропина сульфатом и дипироксидом (Д.Д. Полоз, 1975).

Кроме основных антидотных средств целесообразно внутривенно вводить кальций хлорид из расчета 0,1 мг/кг массы животного 1-2 раза в сутки 2-3 дня подряд. Тиамин хлорид (витамин Б) в дозе 0,1 мг/кг в сочетании с аскорбиновой кислотой (1 мг/кг) или глюкозой (5 мг/кг) в форме водного раствора вводят под кожу ежедневно до устранения параличей и слабости скелетных мышц. В связи с большой потерей жидкости внутривенно вводят препарат следующего состава: 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида, 4 мл 10%-ного раствора кальция хлорида, 0,4 калия хлорида, 0,08 г тиамин бромид, 1 г аскорбиновой кислоты. Крупному рогатому скоту это средство вводят в дозе 2 000 мл, телятам – 1000, свиньям – 500 мл. При необходимости инъецируют под кожу 20%-ный раствор кофеин-бензоата натрия из расчета: коровам и лошадям 3 г сухого вещества, овцам и козам 1 г.

Решение вопроса об использовании в пищу продуктов вынужденного убоя (при интоксикации ФОС) может быть принято только по результатам токсикологического исследования. Для этого в соответствии с «Правилами ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов» в ветеринарную лабораторию направляют пробы мышечной, жировой тканей и печени. Для определения остатков ФОС в продуктах убоя используют официальные методы анализа, утвержденные Минздравом России и опубликованные в сборниках «Методические указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде».

При обнаружении в тканях животных остатков ФОС выше установленных МДУ продукты убоя могут быть использованы в корм животным (пушным зверям, птицам, свиньям) из такого расчета, чтобы их содержание в рационе не превышало величину допустимой суточной дозы (ДСД) пестицидами для животных данного вида или суммы МДУ в кормах рациона.

Допускается после соблюдения сроков «ожидания» после обработки, а при интоксикации по результатам лабораторных исследований в соответствии с Ветеринарным законом.

4.1.2. Хлорорганические соединения (ХОС)

4.1.2.1. Общие сведения

Хлорорганические соединения были известны более 150 лет тому назад, когда в 1825 г аналитический химик М. Фарадей получил гексахлоран или в химическом отношении гексахлорциклогексан $C_6H_6Cl_6$ (ГХЦГ). Чуть позже, в 1874 г был получен дихлорфенилтрихлорэтан ($ClC_6H_4)_2CHCCl_3$) ДДТ, как инсектицид стали применять позже, лишь с 1937 года. Большинство ХОС получают из галоидопроизводных ациклических и ароматических углеводородов путем хлорирования, при это установлено, что инсектицидными свойствами обладают соединения имеющие молекулярный вес ниже 480 и температура плавления ниже 200 градусов. Соединения с более высоким молекулярным весом и низкой растворимостью в липоидах практически неактивны как контактные инсектициды, что по-видимому связано с малой их проницаемостью через наружные покровы и незначительной скоростью диффузии, передвижения в тканях насекомых.

ДДТ до недавнего времени применяли в качестве средства борьбы с насекомыми, и клещами и его обнаруживали в жировой ткани животного и человека. Первые сообщения о накоплении ДДТ в организме человека сделал D. Howell в 1948 г. Содержание ДДТ в жировой ткани жителей США колебалось в пределах от 10,3 до 19,9 мг/кг, Канады – около 4,9, ФРГ – 2,3, Англии – 2,2 мг/кг (Г. Майер-Бодэ, 1966). В Советском Союзе о накоплении ДДТ в организме человека сообщили В.Е. Любутова и Л.В. Кондратьева в 1965 г,

которые обнаружили ДДТ в женском молоке, в организме детей, у рабочего занимающегося обработкой семян (Г.В. Грачев, 1965, 1968). ДДТ обнаруживали также в кормах, пищевых продуктах, мясе, молоке, сметане. Все это послужило основанием запрета обработки молочных и убойных животных препаратами ДДТ, ГХЦГ и другими способными накапливаться в организме и выделяться с продуктами (СанПин, 1965). ДДТ и технический гексахлоран в 1970 г и исключены из списка пестицидов.

Большинство ХОС медленно разрушаются в окружающей среде, накапливаются в тканях продуктивных животных и тем самым снижают санитарные качества продуктов питания. В связи с этим применение в сельском хозяйстве Российской Федерации запрещено. Этим объясняется и отсутствие интоксикаций животных инсектоакарицидами групп ХОС и резкое загрязнение кормов и продуктов животноводства (мяса, молока, яиц) остатками пестицидов. Вместе с этим ХОС применяют в ряде зарубежных стран и поэтому регистрируются случаи загрязнения кормов и продуктов животноводства, импортируемых из-за рубежа, главным образом ДДТ, обнаруживаются в жире диких водоплавающих перелетных птиц и рыбе, отловленной во внутренних водоемах, в мясе и мясопродуктах, главным образом в жировой ткани, наиболее часто обнаруживают остатки ДДТ и гексахлорциклогексана (ГХЦГ).

4.1.2.2. Токсикодинамика и токсикокинетика ХОС

В биологическом отношении большинство ХОС представляют собой пестицид очень сильного контактного действия (ДДТ, гексахлоран, метоксифлон, гептахлор, алдрин, токсафен, каптан, пентахлор и др.) поражающий нервную систему насекомых. Органические соединения хлора хорошо растворимы в растительных и животных жирах, что обеспечивает им легкое проникновение.

Для хладнокровных животных большинство ХОС не опасны. Более того большинство исследователей отмечают, что резких нарушений

жизненно важных функций и систем организма при однократных поступлениях не происходит. При многократных поступлениях ХОС наблюдаются повышение рефлекторной возбудимости судорог и угнетение дыхательного центра, что связано с повышенным образованием медиаторов в синапсах центральной и нервной периферической системы.

ХОС относится к токсинам активного преодоления барьеров (с затратой энергии) и накапливается прежде всего в подкожном и внутрикожном жире, центральной нервной системе, печени, почках, железах внутренней секреции.

В печени ХОС нарушает белково-образовательную функцию, антиоксидантную и другие функции органа. Некоторые стойкие ХОС нарушают процессы окислительного фосфорилирования и функцию фермента моноаминоксидазы, способствующей образованию свободных радикалов, которые усиливают перекисное окисление в мембранах гепатоцитов и в клетках эндотелия, что увеличивает проницаемость кровеносных сосудов, вызывают дистрофии клеток печени и ЦНС, понижение синтеза альбуминов, ингибируют функцию коркового слоя надпочечников, при этом уменьшается секреция кортикостероидов. Блокируется тканевой дыхательный фермент цитохромоксидаза, в связи с чем развивается гипоксия и аноксемия. В результате гидроксилирования стероидных гормонов снижается плодовитость и возможно эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Многие ХОС образуют комплексы с белками, особенно с липопротеидами, гликопротеидами и альбуминами, что приводит к снижению уровня естественных антиоксидантов, понижению активности тиоловых ферментов и нарушению проницаемости клеточных биомембран.

При лабораторных исследованиях устанавливают уменьшение количества гемоглобина и лимфоцитов, увеличение лейкоцитов, появление сахара и белка в моче, в крови увеличивается количество ацетилхолина, снижается активность ацетилхолинэстеразы.

ХОС очень длительное время сохраняется во внешней среде в активном состоянии (достаточно одной миллиардной доли грамма ДДТ на 1

см² обрабатываемой площади, чтобы уничтожить личинки мух). В организме теплокровных животных ХОС подвергается частичному разрушению с образованием менее токсичных метаболитов, пестициды этой группы выделяются с молоком и яйцами.

4.1.2.3. Клиника и патологоанатомические изменения

Наиболее чувствительными к ХОС являются лошади, так применение этим животным гексахлорана в дозе 0,01 г/кг веса через 20 дней вызывало клинические признаки интоксикации, а у овец эта доза составляла 0,15 г.

Как видно из приведенного примера острая интоксикация у животных трудно воспроизводима и на практике редко встречается.

При этом у животных отмечают общую возбудимость, повышение рефлекторной чувствительности, вскоре сменяющаяся ее угнетением, а также саливацию, учащенное дыхание, носовые истечения, клонико-тонические сокращения отдельных групп мышц шеи, туловища и конечностей. Нарушаются зрение и координация движения, у жвачных – одышка и тимпания преджелудков, эти животные больше лежат, периодически у них появляются плавательные движения.

Молодняк более чувствителен к действию ХОС. Так, введение телятам гексахлорана в дозе 5-10 мг/кг массы тела через 30-50 минут вызывает признаки интоксикации: беспокойство, мычание, саливация, мышечная дрожь, шаткость походки, выгибание спины, судороги. Вскоре, без врачебной помощи, при этих симптомах животные погибают.

Хроническая интоксикация наблюдается чаще и характеризуется снижением поедаемости корма или отказом от него, уменьшением продуктивности, некоторым повышением температуры тела (на 0,7-1,0 °С), атония преджелудков, в последующем с признаками гастроэнтерита.

На вскрытии при острой интоксикации желудочно-кишечный тракт катарально воспален, паренхиматозные органы кровенаполнены. В трахее и бронхах большое количество пенистой жидкости, легочная ткань отечна, на слизистой оболочке органов дыхания точечные кровоизлияния.

Кровоизлияния так же бывают под эпикардом и перикардом, в печени, почках, подкожной клетчатке и других органах. В рубце жвачных скопление газов.

Для хронической интоксикации характерны дистрофия и застой крови в органах брюшной полости и легких. Печень кровенаполнена, увеличена в объеме, неравномерно окрашена, в состоянии жировой дистрофии. Почки полнокровны, селезенка увеличена. Хорошо заметен отек слизистых и серозных оболочек, органов и тканей. Мозговая ткань отечна, ее сосуды инъецированы, иногда бывают кровоизлияния.

4.1.2.4. Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза

Лечение острой интоксикации животных ХОС проводят на первом этапе согласно п. 3.7 главы 3 «Общая токсикология»: установление источников контаминации организма и прекращение доступа животных к ним, применение адсорбентов, слабительных, промывание желудка. В зависимости от клинических симптомов проводят фармакокоррекцию: в вену вводят гипертонический раствор (3-5%) натрия хлорида, 40%-ный раствор глюкозы, 10%-ный раствор кальция хлорида и кальция глюконата 0,5-1 мл/кг.

От судорог в вену вводят неингаляционные наркотические вещества (5-7%-ный раствор хлоралгидрата: лошадям 100-200 мл, коровам 50-75 мл). Мелким животным назначают снотворные лекарственные вещества. По данным И.В. Сидорова (1984) лучше применять повторно специфическое патогенетическое и антитоксическое средство, содержащее метионин (25 мг/кг), глутатион (100 мг/кг) и аскорбиновую кислоту (5 мг/кг) в сочетании с глюкозой и альфа-токоферолом.

При интоксикации ХОС не следует применять сульфаниламидные препараты, так как они усиливают их токсическое действие в 1,5-2 раза.

Убой животных при интоксикации ХОС на пищевые цели запрещен.

Мясо вынуждено убитых животных исследуют на остаточные количества ХОС.

Для исследования на ХОС в лабораторию направляют органы богатые жиром: внутренний жир, печень, почки, головной мозг, мышечную ткань. Идентификацию ХОС проводят методом тонкослойной или высокоэффективной газожидкостной хроматографии.

Максимально допустимый уровень (МДУ) в мясе и мясопродуктах ХОС (ДДТ, его метаболиты и ГХЦГ) составляет 0,1 мг/кг, в молочных продуктах ГХЦГ не более 0,05 мг/л.

4.1.3. Производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовой кислот

4.1.3.1. Общие сведения

Для борьбы с вредными насекомыми и сорными растениями используются так же производные карбаминовой кислоты. Различают ариловые эфиры N – арилкарбаминовых кислот (активные к вредным насекомым). Гербицидную активность карбаматов связывают с их способностью образовывать водородные связи с молекулой хлорофилла или с белками ферментов, вовлекаемых в процесс фотосинтеза. До недавнего времени производные карбаминовой кислоты (авин, байгон, дикрезил и др.) широко применялись в качестве пестицидов. На сегодняшний день их применяют ограниченно и наиболее безопасные препараты этого семейства (бенлат, бенамин, фундазол, алифур, фурадан и др.).

Тиокарбаматы – эфиры тиокарбаминовой кислоты и они используются в основном для борьбы с сорными растениями, они легко проникают по ксилеме (сосудисто-волокнистый пучок) и оказывают токсическое действие.

В настоящее время производные тиокарбаминовой кислоты как гербициды (авидекс Б, В).

Производными дитиокарбаминовых кислот являются соли метил-, диметил-, этилен-бис-(дитиокарбаминовой кислот). Широко производятся и используются во многих странах препараты избирательного и комбинированного действия (манеб, цинеб, ТМТД – тетраметилтиурамдисульфид, новизор и др.) их применяют в качестве гербицидов, для борьбы с вредителями растений.

4.1.3.2. Токсикодинамика и токсикокинетика

Производные карбаминовой кислоты в основном снижают активность ацетилхолинэстеразы крови. И происходит накопление ацетилхолина в нервных синапсах внутренних органов, скелетных мышц, желез и др. В связи с этим в холинэргических синапсах проявляется холиномиметическое действие медиаторов, т.е. усиливается секреция слюнных, слезных, бронхиальных, пищеварительных и потовых желез, замедляется пульс, расширяются кровеносные сосуды, усиливается сокращение гладких мышц в бронхах, кишечнике, матке, мочевом пузыре и других органах. Если при тяжелой степени интоксикации ФОС угнетение ацетилхолинэстеразы достигает 70-80% и более, то при отравлении ариоловыми и акриловыми эфирами алкил- и фенилкарбаминовой кислот при таком же течении болезни угнетение фермента составляет только 40-50%. Следовательно, при интоксикации производными карбаминовой кислоты они действуют и на другие ферменты. В частности, снижают осмотическую резистентность эритроцитов, изменяют проницаемость клеточных мембран, в результате чего подавляется активный транспорт ионов натрия и калия.

Севин достоверно угнетает активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, ксантинокиназы в печени, что приводит к снижению детоксикационной функции органа.

Интоксикация севином сопровождается стойкой гиперемией, количество сахара в крови увеличивается до 200-400 мг %, т.е., пестицид блокирует оксидоредуктазные ферменты на фазе окисления глюкозы в пировиноградную кислоту.

Большинство тиокарбаматов снижают окислительные процессы в тканях, воздействуя на активность ферментов, регулирующих их, нарушают обмен нуклеиновых кислот и функцию ЦНС, влияют отрицательно на печень и другие паренхиматозные органы, и на железы внутренней секреции.

Такое воздействие на органы и системы, по-видимому, связано с тем, что из тиокарбаматов в организме животных и растений в результате

гидролиза эфирной связи образуются меркаптан, диоксид углерода (CO₂) и аммиак. В последующем меркаптан превращается в спирт и окисляется до углекислоты и воды.

В организме животных при участии микросомальных окислительных ферментов образуются сульфоксиды тиокарбаматов с последующим расщеплением их глутатионтрансферазной системой до соответствующих меркаптоподобных соединений. В результате этих процессов в организме млекопитающих происходит детоксикация тиокарбаматов.

Триаллат и другие тиокарбаматы статистически недостоверно снижают активность ацетилхолинэстеразы, иногда до 40%. Достоверно угнетают активность.

Большинство дитиокарбаматов – аллергены и у животных могут вызывать дерматиты и бронхоспазмы.

ТМТД в пищеварительном тракте расщепляется с образованием сероуглерода и диметиламина, которые снижают осмотическую резистентность эритроцитов, отмечают гемолиз эритроцитов, нарушается функциональное состояние клеточных биомембран, что сопровождается снижением активного транспорта ионов натрия и калия. При интоксикации дитиокарбаматами нарушается равновесие фосфорно-кальциевого баланса за счет снижения кальция в крови, причем даже тогда, когда клинические симптомы неясно выражены. Это может быть использовано для ранней диагностики интоксикации дитиокарбаматами. У животных дитиокарбаматы вызывают угнетение активности пируват- и сукцинатдегидрогеназы в печени, синтез и деструкцию нуклеиновых кислот.

Карбаматы в большинстве своем малостойкие во внешней среде (период разложения до трех месяцев). В организме теплокровных животных ариловые эфиры алкилкарбоминовой кислоты быстро разрушаются (до 20 дней).

4.1.3.3. Клиника и патологоанатомические изменения

Симптомы интоксикации млекопитающих производными карбоминовой кислоты связаны с мускариноподобными действиями, отмечаются беспокойство, атаксия, гиперсаливация, одышка, тремор жевательных мышц, а затем и всего тела, затем дыхание становится затрудненным и урывается (бронхоспазм). В последующем если наступает асфиксия, то признаки интоксикации спустя 10-16 ч уменьшаются. Выздоровление наступает через 24-72 ч.

Интоксикация карбаматами характеризуется полнокровием печени, жировой дистрофией, цитоплазма гепатоцитов зернистая, ядра местами пиктоничны или лизированы. В почках отмечаются гемодинамические расстройства, в легких участки ателектаза и эмфиземы и отек, возможны тромбы в сосудах легких. В паренхиматозных органах строма инфильтрирована лимфоидными клетками и макрофагами. В селезенке гиперплазия фолликулоф, полнокровие и мелкие очажки кровоизлияний, так же как и на слизистой оболочке мочевого пузыря. Кишечник сокращен. Мозговые оболочки отечны.

Интоксикация препаратами тиокарбаминовой кислоты медленнее, чем производными карбаминовой кислоты, некоторые из них обладают эмбрионо- и гонадотоксичными свойствами.

При остром отравлении у животных отмечают возбуждение, а затем – угнетение, гиперсаливацию, одышку, тремор скелетных мышц, атаксию, тонические и клонико-тонические судороги, парезы.

Хроническая интоксикация сходна с признаками острой интоксикации и носит интерминирующий (периодический характер).

При острой интоксикации у животных отмечают слабовыраженные симптомы: нарушение кровообращения в головном мозге (преимущественно в подкорке), в щитовидной железе – морфологические признаки угнетения, в гонадах самцов – слущивание сперматогенного эмителя и наличие единичных гигантских клеток, в яичниках – набухание и гиперхромность фолликулярного эпителия, в печени, почках, мышце сердца – явления венозной гиперемии, белковую, а в ряде случаев жировую дегенерацию.

Кишечник и мочевой пузырь сокращены. При хронических интоксикациях отмечают морфологические изменения в щитовидной железе.

При интоксикации дитиокарбаматами симптомы проявляются через 6-12 ч с выраженным нарушением ЦНС. Животные угнетены у них нарушена координация движений, аппетит отсутствует, фекалии жидкие, часто с примесью крови, в последующем проявляются признаки бронхита, конъюнктивита, резкая тахикардия. На последней стадии интоксикации отмечают парезы и параличи конечностей, выраженную депрессию и пониженную реакцию на внешние раздражители. У овец в ряде случаев нарушается зрение, по видимому, в результате действия метаболитами ТМТД – сероуглерода.

Хроническая интоксикация дитиокарбаматами, особенно ТМТД, у крупного рогатого скота характеризуется прогрессирующей слабостью, угнетением, взъерошенностью шерстного волосяного покрова, пониженным аппетитом, диареей, каловые массы с резким запахом сероводорода. У овец возможны ранние аборт, а так же рождение нежизнеспособных ягнят с гипертрофией щитовидной железы. У поросят отмечают дерматиты, конъюнктивиты, отставание в росте.

Острые интоксикации характеризуются истощением, отеком легких, пневмонией, кровоизлиянием и некрозом в паренхиматозных органах, отмечают дистрофию миокарда с множественными кровоизлияниями под эпи- и эндокардом, наличие серозного экссудата в подчелюстном пространстве и в тканях, окружающих крупные кровеносные сосуды. Селезенка уменьшена и уплотнена.

4.1.3.4. Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза

При интоксикации пестицидами карбоминовой кислоты кроме общих мероприятий показаны антидоты. Н.И. Жаворонков (1981) предложил 3-кратное подкожное или внутримышечное введение (в одном шприце)

кокабоксилазы (2 мг/кг), тропацина (5 мг/кг) и бензогексония (5 мг/кг). Эта композиция эффективна и при интоксикации алифуром и фураданом, которые содержат действующее вещество карбофуран. При отсутствии антидота можно ввести под кожу 1%-ный раствор атропина сульфата в максимальных терапевтических дозах до восстановления физиологической саливации и раствор тиамин хлорида.

Убой животных на мясо после интоксикации разрешается: кроликов через 10 дней, овец через 20 дней и свиней через 35 дней.

Лечение животных при интоксикации производными тиокарбаминовой кислоты в основном симптоматическое, рекомендуется применять холинолитики согласно наставлений. Показано так же проведение всех общих мероприятий предусмотренных при интоксикациях.

В связи с малой токсичностью тиокарбаматов, мясо от вынужденно убитых животных при интоксикации рекомендуется после проварки и химико-бактериологического исследования направлять на изготовление вареных и ливерных колбасных изделий.

При интоксикации дитиокарбаматами лечение животных практически такое же как и при препаратами карбоминовой кислоты: проводят 4-кратное (1 раз в день) одновременное подкожное введение специфического средства (антидота), включающего кокарбоксилазу (2 мг/кг), лазикс (10 мг/кг), 20%-ный раствор камфары в масле (в терапевтической дозе), а так же применяют внутрь 0,5%-ный раствор лимонной кислоты: крупным животным 1-2 л, мелким – 100-150 мл.

Убой животных на мясо, перенесших интоксикацию разрешается: кроликов через 20 дней, кур – через 25, овец – через 30 и свиней – через 40 дней. Мясо и внутренние органы при вынужденном убое, как и молоко и мясопродукты, содержащие ТМТД, в пищу не допускают.

4.1.4. Синтетические пиретроиды

4.1.4.1. Общие сведения

Синтетические пиретроиды известны с далеких времен, но химическая структура установлена в 50-е годы 20-го столетия. Они являются производными циклопропанокрбонковой кислот, точнее хризантемовой и монокарбонковой кислот. Преимущество веществ этой группы заключается в высокой инсектицидной и акарицидной активности при выраженной селективности действия во много раз превышающая избирательность ФОС. Поэтому четверть всех инсектицидов и акарицидов, включенных в список и разрешенных к применению (10 из 185) пестицидов в 2000 году являются синтетическими пиретроидами. Во внешней среде они быстро инактивируются путем окисления или гидролиза.

Токсичность пиретроидов различна, есть высоко-, средне- и малотоксичные. Для животных токсичными являются пестициды этой группы, содержащие циангруппу. У большинства пиретроидов кумулятивные свойства слабо выражены и хронические интоксикации маловероятны. Наиболее часто используется ровикурт – для борьбы с насекомыми и клещами растений и животных, действующее вещество перметрин, арриво, инта-вир, цимбут, циперкил, циракс, щерпа, ципершанс – используют в качестве инсектицидов и акарицидов для растений и животных, действующее вещество ципермитрин, детис, биорин, дельтацид, К-отек, К-биоль, ФАС – используют для борьбы с саранчевыми, клещами животных. Содержат действующее начало дельтамитрин. Малотоксичны во внешней среде, не накапливаются в организме.

В этой группе так же есть и комбинированные препараты: детис-квик (дельтамитрин + хептенофос) и бифетрин (дельтамитрин + фентион).

Целый ряд синтетических пиретроидов применяются в полеводстве и садоводстве: кинмикс, маврик, суми-альфа, сумицид, фенаксин, фенакс, фастак, талстар и другие. Все пестициды этой группы обладают высокой

избирательной токсичностью к насекомым и клещам, однако, недостатком является быстрое привыкание вредителей к ним.

4.1.4.2. Токсикодинамика и токсикокинетика

У экспериментальных животных (белые крысы) пиретроиды в токсических дозах действуют на ЦНС, снижается активность холинэстеразы во всех субстратах, в том числе в мозге, накапливается в холинэргических синапсах ацетилхолин и этим проявляется холиномимитическое действие. Гепатотоксическое действие пиретроидов приводит к снижению функции ферментов переаминирования, щелочной фосфатазы, холинэстеразы печени и сыворотки крови, содержание общего белка и мочевины.

В организме теплокровных животных пиретроиды быстро метаболизируются и выделяются с мочой, фекалиями. В зависимости от химической структуры препараты этой группы выводятся из организма через 10-15 дней.

4.1.4.3. Клиника и патологоанатомические изменения

Интоксикации животных при применении пиретроидов маловероятны ввиду большого терапевтического индекса – 10.

Симптомы интоксикации изучены на лабораторных животных и характеризуются саливацией, тремором, сокращением мышц, судорогами.

Тактильная чувствительность и нервно-рефлекторная возбудимость понижены. У продуктивных животных отмечают возбуждение, затем угнетение, снижение аппетита, снижение кожной и нервно-рефлекторной чувствительности.

4.1.4.4. Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза

В первую очередь нужно проводить общие мероприятия по оказанию врачебной помощи при интоксикации: установление источников контаминации, вида, дозы (ориентировочно по возможности), прекращение доступа животных к ним, назначение адсорбентов, слабительных (лучше солевых). Ввиду отсутствия антидотов показана симптоматическая фармакотерапия.

Убой животных после обработки пиретроидов следует проводить через 20-35 дней в зависимости от свойств пестицида. При вынужденном убое до истечения сроков «ожидания» мясо и субпродукты исследуют на остаточные количества препаратов и при обнаружении их продукты в пищу пускать нельзя ввиду того, что МДУ в этих продуктах в нашей стране не установлены.

4.1.5. Производные хлорфеноксиксусной и хлорфеноксипропионовой кислот

4.1.5.1. Общие сведения

Соли и фенолы 2,4 дихлорфеноксиксусной и 2-метил-4-хлорфеноксиксусной кислот относятся к гербицидам широкого применения для борьбы с сорняками. В растениях они угнетают процессы фотосинтеза, дыхания и этим нарушают процессы метаболизма азотосоединений.

Препараты этой группы умеренно стойкие во внешней среде, разлагаются в почве, под влиянием микроорганизмов почвы.

Гербициды хлорфеноксиксусной кислоты являются умеренно или малотоксичными. Разрешенных к применению в 2000 году более 170, среди которых 2,4 Д кислота, 2,4 Д 500, дезорман, дикамин – Д, дикопур – Ф, диален, фенфиз, бюктриле – Д-бромаксинил, 2 М-4Х-МЦПА.

Из производных хлорфеноксипропионовой кислоты следует выделить иллоксан, применяемый для борьбы с однолетними злаковыми сорняками. Период полураспада 3-13 суток, в воде метаболизм происходит за несколько часов.

4.1.5.2. Токсикодинамика и токсикокинетика

Препараты хлорфеноксиксусной хлорфеноксипропионовой кислот в организм проникают в основном аэрозольным, оральным и через кожу неповрежденную. На первом этапе они вызывают раздражение кожного покрова, слизистых оболочек. После резорбции они в крови образуют альбуминаты, выделяются с фекалиями и мочой. Кроме того, эти соединения нарушают гормональный фон и энергитический обмен на субклеточном

уровне, функции щитовидной железы и надпочечников. Они обладают в больших дозах эмбриотоксическим и тератогенным действием.

4.1.5.3. Клиника и патологоанатомические изменения, лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза

При интоксикации у животных отмечают угнетение общего состояния, снижение аппетита, атаксия, угнетение дыхания и сердечно-сосудистой системы, несколько снижается температура тела. При очень больших дозах наступает коматозное состояние от паралича дыхательного центра и гибель животных.

Патологоанатомические изменения не характерны для интоксикации этими пестицидами, при этом отмечают дегенеративные изменения в печени, почках, крови, изменения на слизистой оболочке пищеварительного тракта, изменения со стороны миокарда.

Лечебная помощь при интоксикации этими пестицидами сводится к выполнению неотложных первоочередных мероприятий и симптоматической терапии: внутримышечно небольшие дозы гидрокортизона или преднизолона гидрохлорида, при сильных возбуждениях и судорогах вводят неингаляционные наркотические вещества. В последующем применяют восстанавливающие и общеукрепляющие организм средства.

Животных направляют на убой через 15 дней после элиминации препаратов из организма. Наличие остатков препаратов данных групп в мясопродуктах, молоке не допускается.

4.1.6. Гетероциклические соединения

4.1.6.1. Производные симм-триазинов

Препараты этой группы применяют в качестве почвенных гербицидов. В почве сохраняются после обработки 2-24 месяца. При орошении почвы они проникают на глубину 50-130 см. Гербициды этой группы малотоксичны для теплокровных животных, для рыб – высоко- и среднетоксичные, они не кумулируются. В настоящее время применяют ладдак, приэкстра, петагранкомби, зенкор, топоград, изоград, семерон.

Многие ученые считают, что в токсикодинамике препаратов этой группы играет роль, то что они являются антиметаболитами пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот и вызывают антифолиевый эффект вследствие блокады дегидрофолатредуктазы, эти препараты являются конкурентами цианокабаламина (витамина В₁₂) и синергистами прометрина, кроме того возможны нарушения белково-образовательной функции и углеводной функции печени.

Во внешней среде сохраняются 1-2 месяца, для теплокровных средне- и малотоксичные, большинство препаратов метаболизируются в течении 5 дней в организме.

Клинические признаки интоксикации сопровождаются кратковременным возбуждением, адинамией, вялостью, гиперсаливацией, выраженным диурезом, учащенным дыханием, хрипами, тремором, судорогами и параличами перед смертью животного, которая наступает на 1-4 день заболевания.

Для лечения интоксикаций, вызванных симм-триазидами антидоты, не разработаны и при отравлении животным оказывают первую врачебную помощь: вводят внутрь адсорбенты, промывают желудок, назначают обволакивающие и проводят симптоматическое лечение.

Убой больных животных при интоксикации этими производными не допускается. У вынужденно убитых животных проводят определение остаточных количеств, превышение МДУ препаратов этой групп не допускается.

4.1.6.2. Производные дипиридилия

Производные этой группы пестицидов используются для опрыскивания посевов подсолнечника в качестве десикантов, также моркови, сахарной свеклы и др. растений. При обработке растений при участии кислорода перекисные радикалы в растительных тканях обеспечивают фитотоксические свойства дипиридилового пестицида. Во внешней среде дипиридиловый

пестицид малоустойчив ввиду быстрой адсорбции на основных частях почвы.

Препараты этой группы средне- и высокотоксичные для животных, по токсикодинамике они изменяют активность в организме окислительно-восстановительных ферментов, сульфгидрильных групп, увеличивают количество эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов и лейкоцитов. Обладают выраженной кожно-резорбтивной токсичностью, выделяются из организма с фекалиями через 48 часов.

Инттоксикация животных этими пестицидами не регистрируется. Экспериментально у белых крыс отмечают угнетение, адинамию, нарушение координации движения, большие дозы вызывают гиперсаливацию, кровавистые выделения из глаз и носовых отверстий и животные гибнут на 3-7 день.

Для лечения антидоты не разработаны, проводят общие мероприятия по выше описанной схеме и симптоматическое лечение.

Из производных этой группы применяют препарат реглон супер (дикват). В мясе животных МДУ составляет 0,01 мг/кг, в молоке не допускается.

К другим гетероциклическим соединениям относят гербициды безарган М, голбикс (метамитрон), лонтрел – 300 (клопиририд), пирамин (хлоридазон). Фунгициды – ровраль (ипродион), сапроль (трифорин), нематоцид-текто (тиабендазол).

Из производных этой группы в плане токсикологии интерес представляют зооциды – бродифакум, клерат и зоокумарин.

Первые два препарата являются синтетическими антикоагулянтами скрытого действия из группы гидроксикумаринов, сильно действующие токсичные вещества. Симптомы интоксикации развиваются через несколько дней после поедания приманок, гибель грызунов наступает на 5-8 день, препарат обладает кумулятивностью, для пчел и других насекомых не токсичен. В почве малоподвижны, в воде не гидролизуются, период

полураспада 8-12 недель. В качестве антидота рекомендуются витамины группы К.

Другой зооцид – зоокумарин (варфарин, кумафен), применяется широко в животноводческих помещениях для борьбы с грызунами, ядовитое сильнодействующее вещество. Высокочувствительны свиньи, особенно поросята.

В организме теплокровных животных нарушают протромбинообразовательную функцию печени и свертываемость крови, повышает проницаемость капилляров и гибель наступает от кровотечения.

Лечебная помощь при интоксикации зоокумарином заключается в проведении общих мероприятий, применяют препараты группы витаминов К и симптоматическую терапию.

4.1.7. Токсикология медьсодержащих соединений

Пестициды этой группы широко используются в качестве фунгицидов и в большей степени неорганические соединения меди. Используют так же антигельминтное средство при кишечных цестодозах овец и коз, трихостронгилезе.

При применении соединений меди происходит контаминация почвы, воды, растений, при этом они действуют на микроорганизмы этих объектов бактерицидно. Медь и ее препараты, необходимые элементы организма, участвуют во многих биохимических процессах, влияют на продуктивное здоровье животных.

Из препаратов меди наиболее широко применяют медный купорос (сульфат меди) как пестицид в садоводстве, в животноводстве как антгельминтик. Купроксад (меди сульфат 0,25%), бардоская смесь, оксихлорид меди (хлорокись меди), применяют их как фунгициды в садоводстве и растениеводстве. Пестициды этой группы умеренно опасны (среднетоксичны). К препаратам меди наиболее чувствительны жвачные, затем лошади и более устойчивы свиньи и собаки. Медьсодержащие

препараты действуют на организм как тяжелые металлы, оказывают местное и общее действие. Они обладают гонадотоксическим действием.

Симптомы интоксикации у животных протекают сверхостро (крайне редко наблюдается), остро, подостро и хронически. Сверхострое течение проявляется уже через 10-30 минут, при этом наблюдается угнетение, учащение пульса и дыхания, парезы и параличи, гибель наступает через 4-6 часов от паралича дыхательного центра.

Острая интоксикация характеризуется угнетением, слабостью, аппетит понижен, нарушается координация движения, каловые массы жидкие с синевато-голубоватым оттенком.

При подострой интоксикации отмечают сильную желтушность слизистых оболочек, общая слабость, кахексия, моча темного цвета.

Хроническая интоксикация характеризуется общей слабостью, снижением продуктивного здоровья, желтушностью слизистых оболочек.

На вскрытии у вынужденно убитых и павших животных отмечают катарально-геморрагическое воспаление с кровоизлияниями пищеварительного тракта, желтушное окрашивание слизистой желудочно-кишечного тракта, подкожной клетчатки, жировая дистрофия и атрофический цирроз печени, почки увеличены, кровоизлияния под капсулой.

При интоксикации препаратами меди проводят общие мероприятия, для образования комплекса с медьсодержащими соединениями вводят внутрь оксид магния, серу, желтую кровяную соль, яичный белок. В вену вводят глюкозу, тиосульфат натрия.

Эффективным средством являются антидоты – молибдат аммония в вену или внутримышечно.

Мясо от вынужденно убитых животных используется по результатам лабораторных исследований, если не превышает МДУ в продуктах, то без ограничений.

4.1.8. Производные других химических соединений

4.1.8.1. Неорганические металлсодержащие соединения

В качестве зооцида широко применялся фосфид цинка (Zn_3P_2) – соединение цинка с фосфором, содержит 16% фосфора. Приманки содержат 2-2,5 % фосфида цинка и в прошлые годы применялись широко для борьбы с грызунами в животноводческих помещениях. Фосфид является ядовитым сильнодействующим веществом.

Токсикодинамика обусловлена разложением в желудке фосфида цинка с образованием фосфористого водорода, который является исключительно сильным токсином. У животных поражается нервная система, блокируются окислительные тканевые ферменты, возникает аноксемия, появляется раздражение органов дыхания.

У собак, свиней фосфид цинка при попадании внутрь вызывает рвоту, чем и ослабляется токсический эффект, отмечается угнетение, отек век, выпячивание глазных яблок, судороги перед гибелью, у птиц из клюва пенистое истечение, жажда, угнетение, судороги.

У крупного рогатого скота при интоксикации симптомы наблюдаются через 30-50 минут, вначале возбуждение затем угнетение, отсутствие аппетита, жажда, мышечная дрожь, атаксия, расширение зрачков, кал жидкий, с примесью крови. Наблюдается угнетение дыхания и сердечной деятельности и в последствии гибель животных.

У лошадей кроме этих симптомов наблюдаются колики, кашель, удушье в результате отека легких. На вскрытии у павших или вынужденно убитых животных отмечают на слизистой оболочке кровоизлияния, содержимое пищеварительного тракта имеет специфический запах чеснока. В почках и печени желтая атрофия и дегенеративные изменения, в легких отек, очаговые эмфиземы.

Для лечения интоксикации проводят общие мероприятия: применяют адсорбенты, рвотные средства (собакам, свиньям), промывание желудка 0,1% раствором перманганата калия. Патогенетическая терапия заключается в

применении раствора глюкозы, хлорид кальция, кофеин, кордиамин. Противопоказано применение внутрь молока, касторового масла, жиров растительного и животного происхождения.

Мясо от вынужденно убитых животных исследуют на фосфористый водород, при положительном результате, куски 2-3 кг проваривают в подкисленной уксусной кислотой воде 1-1,5 часа и пускают на вареные мясопродукты. Внутренние органы и голову утилизируют.

Препараты серы широко применяют в качестве инсектицидов, акарицидов и фунгицидов. Сама сера мало токсична, но соединения ее являются опасными для животных. Для борьбы с псороптозом крупного рогатого скота применяют серу коллоидную. Острые интоксикации мало вероятны, при ингаляции серной пылью или при проникновении через кожу могут возникать хронические бронхиты, гастроэнтериты, поражения кожи, сердца, нервной, эндокринной и костной систем.

4.1.8.2. Авермектины и ивермектины

Авермектины являются продуктами жизнедеятельности почвенного гриба *S. avermitilis*. Препараты этой группы (ивомек, баймек, цесактин, пустомектин, аверсект) применяют в качестве нематоцидов. Ивермектины представляют собой химические дериваты авермектинов.

Препараты авермектина и ивермектина содержат 1% действующего вещества, вводят их под кожу, орально при нематодозах жвачным, свиньям при аскаридозе, эзофагостомозе, метастронгилезе трихоцефалезе.

Препараты этой группы являются сильнодействующими веществами и представляют опасность для теплокровных животных. У нематод насекомых и клещей некоторых видов они блокируют гамма-аминомасляную кислоту, которая участвует в деятельности нервных структур. На теплокровных животных такое действие отсутствует, так как у них в передаче нервных импульсов гамма-аминомасляная кислота не участвует. Доза 2-10 мг/кг вызывает интоксикацию собаки породы коли более 50 мкг/кг подкожно.

Признаки интоксикации проявляются спустя 3-4 часа угнетением, отказом от корма, нарушением координации движения, парезами и параличами. Препараты этой группы липоидофильные и накапливаются в жире, печени и почках. Лечение в случае интоксикации симптоматическое. Убой животных на мясо разрешается через 28 дней после обработки. Препараты не применяют лактирующим коровам.

При вынужденном убое мясо и мясопродукты целесообразней направлять на мясокостную муку ввиду сложности и несовершенства метода индикации этих соединений.

4.2. Токсикология тяжелых металлов

4.2.1. Общие сведения

Одним из самых опасных загрязнителей экосистемы села являются тяжелые металлы. Находясь преимущественно в рассеянном состоянии, металлы могут образовать локальные аккумуляции зачастую антропогенного происхождения, где их концентрация во многие сотни раз превышает средне планетарные уровни. Многие элементы, причисляемые к группе металлов жизненно необходимы для различных живых организмов. Токсичными они становятся лишь в высоких дозах.

Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова относят к этой группе более 40 элементов с плотностью выше 6 г/см^3 , тогда как А.Т. Пилипенко и соавторы – такие элементы, плотность которых превышает 5 г/см^3 . И.М. Трахтенберг и соавторы включают в эту группу 43 и 84 металлов, входящих в Периодическую систему элементов Д.И. Менделеева.

По Ю.В. Алексееву тяжелые металлы – это группа химических элементов, имеющих плотность более 5 г/см^3 , однако, для биологической классификации выбирают обычно атомную массы и к тяжелым металлам относят все металлы атомной массой более 40 (Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Mo, Cd, Hg, Pb) нельзя считать все тяжелые металлы токсичными, так как в их группе находятся Cu, Zn, Mo, Co, Mn, Fe, которые в небольших концентрациях необходимы организму и получили название микроэлементов.

Несколько иначе выглядит определение тяжелых металлов и микроэлементов у В.Б. Ильина (1991), который относит к ТМ химические элементы с атомной массой свыше 50, со свойствами металлов и металлоидов. Очень токсичными из них он считает Co, Ni, Cu, Zn, Se, Fe, Te, Pb, Ag, Cd, Au, Hg, Sb, Be, Pt. Определение микроэлементов классифицируется при их дефиците для живых организмов, а при избытке, уже как тяжелые металлы. Из группы тяжелых металлов выделяют приоритетные загрязнители, такие как Hg Pb, Cd, As, Zn, доказательством этого приводится то, что в настоящее время идет их быстрое техногенное накопление.

Основными источниками контаминации тяжелых металлов является антропогенное загрязнение земли и только показатель ртути составляет для земли и океанов равные значения загрязнения.

Кроме того, тяжелые металлы называют тиоловыми металлами (токсинами).

К тиоловым токсинам относятся химические вещества, способные блокировать сульфгидрильные (SH-) группы белков и тем самым нарушать обменные процессы в организме.

Хотя в группу ферментных токсинов входят многие элементы и соединения неорганической и органической природы, с понятием "тиоловые токсины" прежде всего, ассоциируются мышьяк и тяжелые металлы (кадмий, ртуть, свинец), а также медь, железо, кобальт, цинк, марганец, молибден, хром, ванадий, никель. Поэтому в данном разделе будут рассмотрены именно представители названного класса химических веществ общетоксического действия. Правильнее было бы назвать эти химические агенты блокаторами функционально активных групп белков, так как они связывают также аминные, карбоксильные и другие группы, хотя и в существенно больших дозах.

4.2.2. Токсикодинамика и токсикокинетика

Тяжелые металлы в организме оказывают как местное, так и общее действие. Местно препараты взаимодействуют с белками протоплазмы

поверхностного слоя слизистых оболочек, образуя альбуминаты. В зависимости от концентрации, продолжительности контакта могут образоваться растворимые, труднорастворимые и нерастворимые альбуминаты, при которых наступает вяжущее, раздражающее и прижигающее (некротическое) действие как в органах, так и на поверхностях слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.

Общее действие ртути и ее соединений состоит в том, что они взаимодействуют с сульфидгидрильными группами белков и некоторых ферментов, в результате чего из-за блокады активных радикалов аминокислот нарушается синтез клеточных белков и изменяется активность многих ферментов.

На сегодня известно более 100 ферментов, активность которых может тормозиться при блокировании в их молекулах SH-группы. С веществами, содержащими сульфидгидрильные группы, связаны нормальное функционирование большинства систем организма. Вот почему избирательное сродство тяжелых металлов (в том числе и мышьяка) приводит к неротоксическому, кардиотоксическому и гепатотоксическому действию.

В литературе накоплены обширные данные о воздействии тяжелых металлов на центральную, периферическую и вегетативную нервную системы у экспонированных рабочих, различных контингентов населения, беременных женщин и детей, а также у животных разных видов в экспериментальных токсикологических исследованиях.

При этом учитывают и проявления избирательного действия токсинов на нервную систему, и преобладающие психоневрологические симптомы при общетоксическом действии химических веществ на организм. Соединения ртути, свинца (в первую очередь органические), марганца, мышьяка относятся к типичным представителям токсинов нейротропного действия, хотя классическое понятие "нейротоксикоз" обязано своему появлению

клиническому синдрому неврологических нарушений, развивающихся под действием высоких доз и концентраций этих веществ.

Нейротоксичность тяжелых металлов и мышьяка связана прежде всего с их способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в различных отделах нервной системы, прежде всего богатых липидами тканях мозга.

При повторном воздействии малых концентраций Hg происходят значительный выброс гормонов надпочечников и активирование их синтеза. Отмечены фазовые изменения в содержании катехоламинов в надпочечниках, возрастание моноаминоксидазной активности митохондриальной фракции печени.

Биохимические сдвиги заключаются в нарушении окислительного фосфорилирования в митохондриях глиальных клеток, что приводит к развитию тканевой гипоксии, к которой особенно чувствительна ЦНС. Происходящее одновременно в печени нарушение равновесия между активностью катализаторов ресинтеза и распада гликогена сказывается на обеспечении мозга глюкозой – основным энергетическим субстратом нервной ткани. Поэтому при проявлении парами Hg нейротоксичности, особенно страдают высшие отделы нервной системы.

Интоксикация тяжелыми металлами, нагрузка ионами металлов организма представляют собой стресс, который сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления в тканях, интенсификации ПОЛ в биомембранах и включением систем антиоксидантной защиты, в том числе глутатионовой.

Проблема кардиотоксичности тяжелых металлов сложна и недостаточно разработана, хотя в литературе имеется большое число указаний на наличие изменений сердечно-сосудистой системы организма, экспонированных тяжелыми металлами. Для ее успешного решения необходимо сочетание эпидемиологических, клинико-физиологических и экспериментальных исследований. Детальный анализ данных литературы и

материалов собственных исследований позволил прийти к заключению о наибольшей изученности токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему именно тяжелых металлов, что подтверждается глубиной рассмотрения сложных патогенетических механизмов кардиотоксикозов, данных клинических наблюдений и их экспериментального подтверждения.

Поражения химической этиологии сердца и сосудов возникают не изолированно, а во взаимосвязи с другими функциональными нарушениями в организме, что вызывает большие трудности в их диагностике и нозологической дифференциации.

В реализации кардиотоксических эффектов различают непосредственное воздействие химических веществ на сердце и сосуды, а также опосредованное (экстракардиальное). Е.А.Лужников относит большинство наблюдаемых при действии разнообразных химических веществ к категории вторичных.

В зависимости от повреждающего действия на миокард исследованные металлы расположились в следующем порядке: кобальт > кадмий > свинец > никель > медь, тогда как по способности снижать содержание сульфгидрильных групп в миокарде — медь > свинец > никель > кадмий > кобальт.

По патогенетическому механизму можно разделить на:

– не обладающие избирательной кардиотоксичностью и характеризующиеся преимущественно тиоловым механизмом действия (свинец и медь);

– отличающиеся выраженным кардиотоксическим действием по катехоламиновому механизму (кадмий и кобальт).

Одним из наиболее информативных показателей признано исследование системного артериального давления (АД), т.е. его динамики при нагрузочных пробах с введением животным вазопрессина на фоне проводимой хронической интоксикации исследуемым веществом. Данный нагрузочный тест оказался предпочтительным перед пробой с введением

питуитрина как более физиологичный, учитывая роль вазопрессина в физиологической регуляции сосудистого тонуса.

Под действием ацетата свинца в дозах 0,1 LD₅₀ уже на 15-й секунде опыта системное АД возрастало на 19,7 мм рт. ст. и не возвращалось к исходному уровню через 3 мин, как это наблюдалось в контроле.

При морфологическом исследовании тканей миокарда отмечены гипертрофия левого желудочка как следствие повышенной гемодинамической нагрузки, утолщение сосудов мышечно-эластичного типа преимущественно за счет средней оболочки, достоверное повышение уровня холестерина в крови, а у кроликов — атерогенные изменения в аорте и миокарде.

Свинецсодержащие соединения характеризуются выраженным вазоконстрикторным действием, преимущественно проявляющимся в мелких сосудах и капиллярах.

При содержании в питьевой воде 50 мкг/л РЬ в хроническом эксперименте у крыс отмечено существенное увеличение АД, особенно скорость возрастания артериального давления (dP/dt_{max}).

Нарушение морфофункциональной целостности гепатобилиарно-панкреатического комплекса является одним из интегральных патогенетических механизмов в токсическом действии тиоловых токсинов. Это определяется их способностью связывать сульфгидрильные группы белков, замещать Ca²⁺ и Zn²⁺ в белках, липидах и других биологически активных соединениях. Не случайно в большинстве руководств по клинической токсикологии не только подчеркиваются пестрота синдромов и полиорганный характер поражений тяжелыми металлами и мышьяком, но и отводится должное место печеночной недостаточности как постоянному симптомокомплексу уже в ранний период развития интоксикации. Иногда при острой интоксикации соединениями мышьяка и солями тяжелых металлов клиническая картина характеризуется преимущественно признаками поражения печени с типичными проявлениями токсического гепатита. Болезненность в правом

подреберье, набухание печени сочетаются с положительной прямой реакцией на билирубин и появлением желчных пигментов в моче. В рвотных массах наблюдаются примеси крови и желчи.

При пероральной интоксикации препаратами ртути преобладают атрофические изменения паренхимы печени, а солями железа (например, сульфат двухвалентного железа) – некроз печени и печеночная кома. Повышение общего азота и азота мочевины манифестирует нарушение процессов синтеза белка в печени и нарушение углеводного обмена: рост сахара, пирувата и лактата в крови. Происходит сдвиг кислотно-основного состояния (метаболический ацидоз) и развивается водно-электролитный дисбаланс. Нарушаются также дезинтоксикационная и экскреторная функции печени. Особенно тяжело, с крайне неблагоприятным исходом протекает сочетанная почечно-печеночная недостаточность.

Ионы тяжелых металлов проникают в гепатоциты путем эндоцитоза-экзоцитоза и в меньшей степени в результате диффузии. Будучи преимущественно связанными, в кровяном циркуляторном русле с низкомолекулярными транспортными белками (металлотioneины, трансферрин, ферритин, церулоплазмин), тиоловые токсины подвергаются одному из трех видов эндоцитоза: пиноцитозу, адсорбции либо связыванию рецепторами. Затем эндоцитозные пузырьки передают свое содержимое лизосомам и аппарату Гольджи, где они метаболизируются и выделяются в желчь.

В симптоматике острых поражений ртутью, свинцом и особенно кадмием важное место занимают поражения почек и мочевыводящих путей. Н.И. Шиманко считает, что с различными по выраженности и функциональной значимости поражениями почек протекают до 70 % острых экзогенных интоксикаций.

Острые интоксикации чаще всего приводят к развитию острой почечной недостаточности или острой токсической нефропатии (ОТН), под которой понимают возникновение внезапных нарушений функции почек по

обеспечению водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, нормотонии, эритропоза и выведения продуктов азотистого обмена. Наряду с комплексом функциональных нарушений имеет место развитие морфологических изменений в паренхиме почек, чаще всего типа некронефроза.

Тяжелое клиническое течение и высокая летальность при такого рода осложнениях острых интоксикациях связаны с рядом причин: сочетанным нарушением функций почек и печени, сопутствующим поражением ССС, гемо- и лимфодинамики в паренхиматозных органах, одновременным вовлечением в процесс других органов и систем, прежде всего ЦНС и системы крови. Это положение еще раз подчеркивает условность выделения органных и системных синдромов в патогенезе интоксикаций тиоловыми токсинами, которое несет также специальную нагрузку, позволяя выделять особенности в действии конкретных токсинов в пределах одной группы токсичных веществ.

Для 20 металлов и их солей (барий, бериллий, бор, висмут, вольфрам, железо, золото, йод, кадмий, молибден, мышьяк, медь, ртуть, свинец, серебро, сурьма, таллий, уран, хром) доказано наличие нефротоксических эффектов. Их список можно было бы продолжить. При этом в ряде случаев имеет место специфическое избирательное воздействие (ртуть, мышьяк, кадмий). Эти вещества оказывают влияние непосредственно на почечную ткань, что, с одной стороны, объясняется повышенной осмолярностью почечной ткани и в связи с этим высокой концентрацией токсичного вещества в почках. При интоксикации сулемой, медным купоросом содержание их в почках во много раз превосходит таковое в других органах. В течение первых 48 ч после интоксикации с мочой экскретируется до 80-90 % ртутного препарата. Именно прямым воздействием на эпителий почечных канальцев объясняют некротическое действие выводимых почками тяжелых металлов. С другой стороны, эти вещества воздействуют на метаболизм почечной ткани, вступая в соединение с тиоловыми группами ферментов.

Этим путем они вызывают деструкцию клеточных структур (митохондрий, ядер), что лежит в основе нарушения энергетического и других видов обмена в почках.

Связывание, распределение и выведение ксенобиотиков-металлов в организме зависит, прежде всего, от обеспеченности его эссенциальными микроэлементами и состоянием их обмена. Например, накопление цинка в организме экспериментальных животных приводит к снижению содержания Fe и Cu, тогда как добавление в корм Fe предотвращало потерю меди.

До 50 % введенного ингаляционным путем Cd содержится в легких. При поступлении в ЖКТ в организме задерживается от 1 до 8 % введенной дозы. Имеются большие индивидуальные колебания этого показателя. Наибольшая зарегистрированная абсорбция не превышает 20 %. Созданная в 70-х годах одночастная модель токсикокинетики Cd в организме все время развивается и стала многочастной, учитывающей распределение в почках, печени и крови, а также такие показатели, как суточное поступление, масса органа и др. Кадмий проникает в головной мозг и в небольших количествах (до 2,5 %) сохраняется там в течение всего периода наблюдения.

Пары ртути при ингаляции почти на 100 % абсорбируются в альвеолах легких, переходя в Hg^{2+} в эритроцитах и тканях организма. В ЖКТ поглощается не более 10 % введенной Hg, но этот показатель существенно возрастает у детей, причем 75-90 % введенной дозы выводится через кишечник. В почки попадает 50-90 % Hg от общего содержания в организме. Относительно высокие уровни отмечены в гонадах и железах внутренней секреции. У детей и подростков, молодых животных в эксперименте показатель накопления в почках ниже, а в тканях печени и мозга – относительно выше, чем у взрослых особей. В тканях плода крыс содержание Hg в 40 раз превосходило средний уровень в теле взрослых животных. Общее распределение можно представить таким образом: 50 % – в почках, 20 % – в печени, 25 % – в желчи и до 5 % – в мозге. В выведении Hg из организма отмечают

две фазы: первая – с T50 продолжительностью 2-5 дней, когда выводится до 90 % накопленного количества, и вторая – с T50 до 30-40 дней.

Однократное введение неорганической ртути в организм приводит к накоплению ее преимущественно в цитоплазматической (54 %) и ядерной (30 %) фракциях клеток почек. По мере удлинения срока поступления (ироническое в течение 6 мес. подкожное введение хлорида ртути) наблюдается возрастание ее содержания в ядерной, лизосомальной и митохондриальной фракциях клеток без увеличения концентрации в цитозоле. В более поздние сроки Hg продолжает накапливаться только в лизосомах. Характер распределения Hg в субклеточных компартментах других органов (печень, головной мозг) аналогичен; он также существенно не отличается от распределения в клетке органических соединений. В нейронах Hg связывается с мембранами митохондрий, эндоплазматической сети, комплекса Гольджи, ядер и лизосом.

Таким образом, проникая через клеточные и субклеточные мембраны, Hg задерживается на них, распределяясь по всем субклеточным фракциям. Различия в содержании Hg в разных фракциях клетки можно объяснить, вероятно, неодинаковым сродством к ней функциональных групп биомолекул субклеточных частиц. Влияние Hg на уровень и скорость синтеза ДНК и РНК в клетках культуры и тканях живого организма является, по-видимому, следствием избирательной локализации этих соединений в ядерной фракции клетки. С обнаруженными особенностями ее внутриклеточного распределения можно связать развитие патологических изменений физиологических и биохимических процессов в организме, в частности ее гонадотоксическое, эмбриотоксическое и мутагенное действие.

Отличное от ртути и свинца распределение в клетке свойственно кадмию (Cd). Значительная его часть накапливается в надссадочной части гомогената печени, что объясняется способностью Cd вызывать индукцию и связываться с белком тионеином, содержащимся в этой фракции печени. Такое же распределение установлено в клетках монослойной культуры

гепатоцитов. Через 2 ч после воздействия во фракциях цитозоля, ядер, митохондрий, микросом обнаруживали соответственно 56, 23, 14 и 7 % добавленного количества металла. При увеличении времени культивирования до 20 ч количество Cd в цитозоле возрастало, а в остальных субклеточных фракциях снижалось.

Накопление Cd в клетках культуры почек происходило параллельно повышению степени его цитотоксичности. Накапливаясь на внутренних мембранах митохондрий и гепатоцитов, Cd уменьшает энергоснабжение и стимулирует ПОЛ в концентрациях 10-100 мкмоль. В случае более низкого содержания кадмия (1 мкмоль) отмечалось нарушение целостности мембран митохондрий без стимуляции процессов ПОЛ.

Неорганические соединения свинца задерживаются в легких на 35-50 %. При поступлении в ЖКТ этот показатель составляет 15-50 %, что связано с режимом питания, диетой, возрастными особенностями и другими факторами. Концентрация в крови (РЬВ) достаточно четко коррелирует с введенной дозой свинца. Распределение в мягких тканях и их T50 существенно отличаются от таковых для костной ткани. Если в крови и мягких тканях концентрация РЬ снижается вдвое примерно за 35-40 дней, то в костях этот показатель составляет примерно 27 лет. При этом необходимо подчеркнуть, что в зависимости от возраста в костях депонируется 75-94 % абсорбированного РЬ. Мобилизация его в различных стрессовых ситуациях (болезнь, голодание, интоксикация другими токсинами) может давать патологические проявления у ранее практически здоровых людей. Особенно важен этот момент при беременности, когда мобилизация РЬ может стать угрозой здоровью матери и плода, тем более что в пупочной вене концентрация РЬ составляет до 90 % от таковой в крови матери. Из организма свинец выводится преимущественно почками, что существенно отличает его соединения от соединений ванадия, которые только на 30 % выводятся с мочой, а на 70 % – с фекалиями (по ванадату натрия), и от солей хрома Cr (III), которые практически полностью экскретируются через

кишечник. Если наивысшая концентрация ванадия в легких в 20 раз выше, чем в других органах, хрома – в селезенке и почках, то кадмий и ртуть аккумулируются в основном в почках. Примерно такие соотношения получены для соединений трех- и пятивалентного мышьяка; неорганические и метилированные его соединения выводятся из организма через почки за несколько дней на 46 % и более от полученной дозы. Прием неорганических соединений As приводит к образованию в организме диметиларсиновой и (в существенно меньшей степени) монометиларсиновой кислот. При этом As (V) предварительно восстанавливается в As (III).

Никель распределяется достаточно равномерно в легких, печени, почках, селезенке, гонадах, а его содержание в щитовидной железе и надпочечниках примерно в 10 раз выше. Через кожу человека всасывается до 88 % наносимого препарата. 90 % никеля выводится через кишечник, а 10 % – через почки. Вводимый в организм кобальт обнаруживается в крови (при интратрахеальном поступлении) уже через 5 мин. В отличие от свинца Co отличается более высоким содержанием в плазме, чем в эритроцитах (в 2 раза). Адсорбция Co в крови характеризуется экспоненциальной зависимостью и двумя периодами полувыведения, которое осуществляется в основном почками и заканчивается в течение недели после введения.

Органические соединения ртути более длительно, чем неорганические, находятся в организме в неизменном виде. Это определяется липофильностью алкилпроизводных Hg, которые вследствие выраженной липофильности кумулируют в богатых липидами тканях, в частности в нервной системе: они способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Финилртутные соединения, напротив, довольно быстро распадаются с освобождением неорганической Hg. При ингаляционном отравлении именно легочные макрофаги ответственны за солубилизацию малорастворимых соединений тяжелых металлов (например, окись ртути, каломель), что приводит к усилению токсичности вводимого вещества.

Практически весь поступающий в кровь свинец абсорбируется эритроцитами, а затем откладывается в костях (для сравнения укажем, что Hg в крови приблизительно одинаково распределяется между эритроцитами и плазмой крови, но органические соединения преобладают в эритроцитах). Оба эти обстоятельства оказывают существенное влияние на кинетику выведения Pb из организма.

Желудочно-кишечная абсорбция Pb зависит от состава диеты, энергетического баланса, а его аккумуляция снижается в присутствии кальция, железа, фосфата, витаминов D и E. При молочной диете значительно повышается аккумуляция Cd в организме, тогда как поливалентные катионы Ca и Zn подавляют его адсорбцию путем изменения его способности прикрепляться к мембране кишечника. Такие соотношения и особенности токсикокинетики установлены и для других тяжелых металлов.

Всасывание, распределение и выведение тиоловых токсинов из организма регулируется в первую очередь на клеточном уровне за счет механизмов мембранного транспорта от простой диффузии до активного транспорта через мембраны, чему в значительной мере способствует относительная легкость связывания металлов в катионной форме с мембранными и клеточными белками.

4.2.3. Клиника и патологоанатомические изменения

При интоксикации тяжелыми металлами могут возникать острое (редко встречается, около 20% всех случаев) и хроническое заболевание.

При остром процессе наблюдаются поражения желудочно-кишечного тракта, обусловленные главным образом, прижигающим действием ионизированных форм токсикантов. Местно раздражающее действие на слизистые оболочки присуще подавляющему большинству неорганических и органических представителей данного класса, в первую очередь в достаточной мере растворимых, хотя воспалительные эффекты в местах поступления в организм аэрозольных частиц тяжелых металлов (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт) также достаточно выражены. Именно с этими

патогенетическими механизмами связаны такие общие симптомы, как болезненность при глотании, тошнота, рвота, металлический вкус во рту, боль по ходу пищевода, в животе (преимущественно в эпигастральной области либо разлитые). В тяжелых случаях отмечается повторный жидкий стул, у 22 % пострадавших уже в первые часы возникают пищеводно-желудочные и кишечные кровотечения.

При обследовании больных отмечаются гиперемия зева и задней стенки глотки, боль при пальпации шейного отдела пищевода, эпигастральной области, по ходу кишечника, чаще в нисходящем отделе толстого кишечника либо разлитая болезненность при пальпации живота. Такая боль наиболее патогномична для интоксикаций свинцом, когда она может носить характер кишечной колики.

Выделительный стоматит и колит обусловлены выделением тяжелых металлов слизистыми оболочками полости рта и толстого кишечника, причем стоматит наиболее характерен для интоксикаций соединениями ртути и свинца. Он проявляется темной сульфидной каймой на деснах, болями в полости рта, в горле при глотании, гиперемией, набуханием, кровоточивостью, изъязвлением десен, расшатыванием зубов, слюнотечением, увеличением и болезненностью при пальпации подчелюстных лимфатических узлов. Выделительный колит варьирует от катарального до некротически-язвенного, иногда сопровождаемого повторными кишечными кровотечениями. Для соединений мышьяка более характерен острый холероподобный гастроэнтерит, который появляется вследствие местного (энтерального) токсического действия, приводящего к парезу капилляров стенок кишечника, повышению проницаемости сосудов и транссудации большого количества жидкости в просвет кишечника (гастроинтестинальная форма отравлений). Тошнота и рвота, ожог слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта – наиболее частые признаки острых интоксикаций соединениями ртути, мышьяка и меди. При интоксикации мышьяком рвотные массы имеют зеленый, а меди – голубой и голубовато-зеленый цвет.

Возможны парез лицевого нерва, нарушение конвергенции, птоз, атаксия, торможение рефлексов или их усиление, обильный пот. Патоморфологические изменения в ЦНС более резко выражены в таламо-гипоталамической области, мозжечке, фронтальной части коры и гиппокампе. При острых интоксикациях появляются как нервно-сосудистые изменения, так и дегенеративные процессы в ганглиозных клетках. При интоксикации мышьяком возможны "молниеносная" или нервно-паралитическая формы.

Типичные формы как острых, так и хронических интоксикаций, характерные для воздействия высоких концентраций тиоловых токсинов, практически не встречаются. Это касается тяжелых форм интоксикации ртутью (ртутные энцефалопатии, сулемовая почка), свинцом (свинцовая колика, свинцовые параличи), марганцовокислым калием (марганцевый паркинсонизм) и другими токсикантами. Клинические проявления хронических интоксикаций тяжелыми металлами имеют много общего, поскольку они обладают выраженным нейротоксическим действием. Их относят к категории нейротропных токсичных веществ. Кроме того, они существенно влияют на эндокринную систему, сердце, сосуды, печень, почки, а также процессы обмена, в частности белкового, воздействуют на функциональное состояние половой сферы мужского и женского организма, его репродуктивные функции.

При острой интоксикации клинические симптомы во многом сходны с острым процессом, хотя несколько сглажены. Наступают они через 15-20, а иногда через 35 дней. При хронической интоксикации период бессимптомного течения болезни более длительный, затем наступают угнетение, атаксия, истощение животных. У птиц снижается или прекращается яйцекладка; у коров снижается молочная продуктивность; в крови уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина и отмечается лейкоцитоз.

Клинические симптомы при интоксикации тяжелыми металлами сходны с рядом инфекционных болезней: чумой свиней, болезнью Ауески, геморрагической септициемией, паратифом, лептоспирозом, отечной болезнью, гипо- и авитаминозами и они характерны для нарушения функций центральной нервной системы и вегетативной иннервации, которые проявляются нервно-паралитическими явлениями. Отличается интоксикация от инфекционных болезней отсутствием в большинстве случаев температурной реакции.

У павших животных при экспериментальном токсикозе гранозаном отмечают выраженные истощения, западение глаз в орбиту, на подслизистой оболочке языка, десен мелкие эрозии и гиперемия вокруг шатающихся зубов (А.Н. Ардатова, В.С. Иванаевский, 1973). В местах поражения кишечника, желчного пузыря и почек серозная инфильтрация рыхлой соединительной ткани, хорошо заметны пятнистые кровоизлияния на серозных и слизистых оболочках сетки и книжки, отек стенки сычуга. На слизистой оболочке сычуга и начальной части 12-ти перстной, ободочной, слепой и в меньшей степени прямой кишок дифтеритические наложения.

Печень неравномерно кровенаполнена, с участками дистрофии. Желчный пузырь геморрагически воспален, с дифтеритическим налетом. Почки увеличены, бледные, с участками застойного полнокровия. Миокард цвета вареного мяса в эпикарде по ходу коронарных сосудов и в области верхушки сердца кровоизлияния, почти всегда резкое кровенаполнение сосудов и кровоизлияния в оболочках мозга.

У павших свиней на вскрытии отмечают венозный застой на коже в нижней части живота, синюшность конъюнктивы и слизистой оболочки ротовой полости. Слизистая оболочка желудка, 12-ти перстной, ободочной и слепой кишок местами геморрагически воспалена. Брыжеечные лимфоузлы слегка увеличены и гиперепированы, печень дряблая, неравномерно кровенаполнена – от темно красного до глинисто желтого цвета. В брюшной полости экссудат красноватого цвета.

Почки увеличены, бледные, границы коркового и мозгового слоев сглажены, селезенка неравномерно гиперемированна. Мышца сердца дряблая, бледная, в полости сердца свернувшаяся кровь, темно вишневого цвета, в эпикарде единичные точечные кровоизлияния, легкие отечны, кровенаполнены. Сосуды головного мозга инъецированы, под твердой мозговой оболочкой незначительное количество кровянистой жидкости, вещество мозга отечное и тестообразное (А.Н. Ардатова, Д.Д. Полоз, А.В. Якушева, 1970; И.Ф. Горлов, 1974).

У кур, получавших по 100 г в день в течение 2-3 недель протравленное зерно, при вскрытии находят отек век, скопление экссудата вокруг глаз, отек подкожной клетчатки в области зоба и некроз его слизистой оболочки, острый катар слизистой оболочки железистой части желудка и тонкого кишечника с участками дифтеритического налета и кровоизлияниями. Выражены неравномерное кровенаполнение и дистрофия печени.

При длительном поступлении в организм кур протравленного зерна отмеченные признаки более заметны и, кроме того, сильно выражены дистрофия почек и кровоизлияния в печени.

Острая интоксикация соединениями свинца не вызывает характерных патологоанатомических изменений. Наблюдается катаральное или катарально-геморрагическое воспаление слизистой оболочки сычуга и кишечника, содержимое рубца и сычуга может быть окрашено в темно серый цвет, который наиболее ярко выражен у животных с продолжительной клиникой интоксикации. Обширные кровоизлияния находят на эпикарде и под эпикардом, отмечают гиперемии и отечность головного мозга, почки и печень бледные, размягченной консистенции, иногда с множественными кровоизлияниями.

Хроническая интоксикация крупного рогатого скота и овец вызывает катаральное воспаление слизистой оболочки сычуга и тонкого кишечника, характерную серо-черную окраску слизистой оболочки и содержимого кишечника в результате образования свинца сульфида. У некоторых

животных находят эрозийный и язвенный стоматит, отек, гиперемии и некротические изменения в головном мозге и гипоталамусе (С. Димитров с соавт., 1986).

Отличительных патологоанатомических изменений при острой интоксикации кадмием не установлено, отмечаются жировая инфильтрация печени и почек, дистрофия гепатоцитов в печени. При хронической интоксикации бывают гипертрофия сердца, в паренхиматозных органах – участки некроза и прорастания в них соединительной ткани, гиперплазия селезенки, в почках – увеличение размеров клубочков, набухание эпителия почечных канальцев и дегенеративные изменения в тканях почек.

4.2.4. Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза

Лечебные мероприятия должны быть направлены на детоксикацию организма.

Под детоксикацией обычно понимают прекращение воздействия токсических веществ и их удаление из организма. Большинство методов искусственной детоксикации организма включает разведение, диализ и сорбцию, которые наряду с антидотной терапией и мобилизацией защитных систем организма охватывают практически все пути и способы борьбы с тиоловыми токсинами, вызываемыми ими нарушениями в организме, а также с осложнениями и последствиями контакта с токсином и его пребыванием в организме.

Перитонеальный диализ, гемодиализ, ультра- и гемофильтрация, гемо- и энтеросорбция наиболее активны для удаления из организма низкомолекулярных веществ, в том числе и тяжелых металлов. Они хорошо сочетаются со способами разведения, снижения концентрации токсина в биологических жидкостях организма за счет использования инфузионных средств, плазмозамещающих препаратов и переливания крови.

Усиление естественных процессов очищения организма включает промывание желудка, применение рвотных и слабительных средств,

электростимуляции кишечника вместе с водно-электролитной нагрузкой, осмотическим и салуретическим диурезом.

Применение препаратов, подавляющих нерегулируемые очаги возбуждения в коре головного мозга и преобладающие симпатические либо парасимпатические влияния; регулирующих ферментативные процессы; стимулирующих защитные метаболические системы, включая применение микроэлементов-антагонистов, витаминов является обязательной составной частью комплексной терапии интоксикаций.

Ведущим элементом детоксикации организма служит антидотная терапия, поэтому положительное применение унитиола оказывает лечебный эффект и одновременно подтверждает клинический диагноз.

При интоксикации тиоловыми соединениями (ртути, висмута, меди и мышьяка) наиболее эффективны дитиолы: унитиол (5% раствор в ампулах по 5 мл) или его зарубежные аналоги – БАЛ, дикаптол и дитиоглицерин. При острой интоксикации антидоты вводят в самом начале заболевания медленно внутривенно, внутримышечно или подкожно (кроме крупного рогатого скота) в дозе 20 мг/кг, и крупному рогатому скоту 10 мг/кг. При изготовлении 10%-ного раствора в аптеке к нему добавляют 5% глюкозы. В таких случаях раствор стерилизуют кипячением в течение 30 минут.

Для профилактики взаимодействия антидотов с микроэлементами, участвующими в эритропоэзе, и металлозависимыми ферментами, в первый день интоксикации их вводят 2-4 раза в сутки, в последующем – 1 раз в день в течение 3-10 дней.

Однако наиболее эффективен при интоксикации ртутьсодержащими веществами и другими металлсодержащими соединениями (мышьяк, медь, свинец, кобальт) антидотно-витаминно-солевой раствор, содержащий 50 г глюкозы, 3 г натрия хлорида, 10 г кальция глюконата, 8 г калия фосфата однозамещенного, 1,8 г натрия фосфата двузамещенного, 2 г магния сульфата, 25 г аскорбиновой кислоты и 650 мл воды дистиллированной. Раствор стерилизуют кипячением и после охлаждения добавляют 250 мл 5%-

ного официального раствора унитиола и 100 мл 6%-ного раствора тиамин бромид. Вводят сложный раствор медленно внутривенно или внутривентрально в дозе 1 мл/кг в первые сутки с интервалом 8 часов, во вторые сутки – дважды и в третьи – однократно. Снижение антидота в 2 раза (12 мг/кг) уменьшает вероятность его побочного действия и обеспечивает максимальный лечебный эффект. В таком случае нет необходимости вводить симптоматические средства, такие, как раствор кофеина, препараты глюкозы, витамины и другие вещества (А.И. Канюка, 1991; В.Н. Жуленко и А.И. Канюка, 1992).

В качестве антидота при острой интоксикации кадмием используют тетацин-кальций, выпускаемый в форме 10%-ного раствора в ампулах по 10 мл. Вводят препарат внутривенно, внутримышечно или подкожно в первый день 3 раза с интервалом 8 часов, во второй день 2 раза в сутки и в третий день один раз в дозе 10-20 мг/кг массы тела.

Лечение хронических интоксикаций соединениями кадмия включает применение элементарной серы или ее соединений – метионина, натрия сульфата, натрия тиосульфата. Метионин дают ежедневно с комбикормом в дозе: для телят до двух месяцев – 2 г, от 2-х до 6-ти месяцев – 3, от 6-ти до 12-ти месяцев 4 г на 1 животное; натрия тиосульфат или натрия сульфат – 4-10 г на 1 животное; препараты цинка в пересчете на цинк цыплятам и курам 3000 мг/кг корма, свиньям 500, крупному и мелкому рогатому скоту 200 мг/кг корма; медь 250, 500 и 700 мг/кг и железо 2500, 2000 и 300 мг/кг соответственно в виде цинка карбоната или цинка оксида, меди карбоната и железа сульфата (коэффициент пересчета соли на элемент составляет: цинка карбоната 1,72, цинка оксида 1,25, меди карбоната 1,815 и железа сульфата 4,835).

Лечение интоксикаций свинецсодержащими соединениями проводится так же как и в случае с кадмием.

При острой интоксикации крупного рогатого скота эффективен тетацин-кальций или пентацин (10%-ный раствор в ампулах), вводят их

внутривенно, внутримышечно или подкожно в течение трех дней. Показано так же введение внутрь 10-20%-ных водных растворов натрия сульфата или натрия тиосульфата в дозе 2-4 л на одну голову в зависимости от массы животного. При хронической интоксикации, которая чаще всего наблюдается в практических условиях, рекомендуется введение вместе с кормом элементарной серы или натрия тиосульфата – 3-5 г в сутки, молодняку крупного рогатого скота и 5-10 г коровам.

Убой больных животных с признаками интоксикации тяжелыми металлами запрещен.

При вынужденном убое проводится определение остаточных количеств тяжелых металлов, если МДУ не превышает установленных значений, то продукты пускают без ограничений. При массовых интоксикациях следует проводить выборочный убой и обязательное исследование на наличие остаточного количества ртути в мышечной ткани и паренхиматозных органах методами, включенными в ГОСТ 26927-86. МДУ ртути в мясе, мясопродуктах и субпродуктах, в молоке и продуктах из него, в рыбе и рыбопродуктах, в плодовоовощной продукции, масличном сырье и жировых продуктах питания указан в приложении.

При превышении МДУ на 20-40% допускается подсортировка мяса от старых особей к мясу от молодых животных и проводить определение содержания ртути в фарше.

В случае вынужденного убоя животных, подозреваемых в интоксикации соединениями кадмия, печень, почки, мышечную ткань направляют в лабораторию для токсикологического исследования на содержание кадмия.

По СанПин РФ (1997), допускается содержание кадмия: в мясе 0,05 мг/кг, в субпродуктах 0,3, в почках 1,0, в яйцах 0,01, в молоке 0,03 и в рыбе 0,2 мг/кг.

Если МДУ кадмия в продуктах убоя в пределах допустимого значения мясо и субпродукты используют в пищу без ограничений, при повышенном

уровне в пищу не допускают и в зависимости от концентрации токсического элемента направляют на утилизацию с переработкой на сухие животные корма или уничтожают.

МДУ свинца в сырых продуктах установлен СанПин 2.3.2.560-96 для мяса, в том числе полуфабрикатов, свежих, охлажденных, замороженных (всех видов животных, в том числе промысловых и диких), равным 0,5 мг/кг, для субпродуктов – 0,6, для почек – 1,0, для яиц – 0,3, для рыбы – 1,0 (для тунца, меч-рыбы и белуги – 2,0), для молока – 0,1 мг/кг.

В случаях 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.

4.2.5. Препараты мышьяка

Мышьякосодержащие вещества присутствуют во внешней среде везде. Фоновый уровень в благополучных зонах составляет 0,2-0,5 мг/кг, в загрязненных регионах до 5 мг/кг. В объектах экосистемы встречаются главным образом в виде сернистых соединений. Мышьяк (As) в элементарном состоянии плохо растворим и не представляет опасности для теплокровных животных. В понимании мышьяка обычно имеют в виду мышьяковистый ангидрид (мышьяковистая кислота As_2O_3). Соли мышьяковистой кислоты (зеленая краска или парижская зелень) использовались раньше в качестве инсекто-фунгицидов. Наиболее часто употреблялись щелочные соли.

Для хозяйственных нужд промышленность выпускает большое количество соединений мышьяка. Неорганические соединения мышьяка обычно трехвалентные более токсичные (как и в общем неорганические) – арсениты, пятивалентные – арсенаты. К ним можно отнести оксид (мышьяковистый ангидрид), представителем пятивалентного соединения является пятноксид.

Органические соединения мышьяка обладают малой токсичностью для животных и губительны в отношении микропаразитов (трипонозом, амеб, спирилл и т. д.).

В ветеринарии до недавнего времени применяли новарсинол, миоарсенол, осарсол при пневмониях, желудочно-кишечных болезнях.

В организм животных соединения мышьяка могут поступать преимущественно оральным и аэрогенным путями, больше всего накапливаются в паренхиматозных органах, лишь при хроническом поступлении вовлекаются мышцы и костная ткань.

Выделяется мышьяк преимущественно почками в течении длительного времени, не только неделями, но и месяцами.

Токсикодинамика, клинические признаки, патологоанатомические изменения, вызываемые соединениями мышьяка, аналогичны в основном тяжелым металлам.

При лечении острой интоксикации препаратами мышьяка также применяется в качестве антидота унитиол.

При хронической контаминации воды, корма и невозможности их замены, рекомендуется вводить в рацион антагонисты мышьяка – элементарную серу, метионин, селен и йод.

У вынужденно убитых животных содержание соединений мышьяка не должно превышать МДУ в мясопродуктах (СанПин, 1997).

4.2.6. Фторсодержащие соединения

Фтор является галоидом (газом), имеет сильный своеобразный запах, в природе встречается в виде минеральных соединений (клавиковый шпат, криолит и др.).

Фтористые соединения имеют большое биологическое значение в функционировании биотопа и биоценоза, в том числе и продуктивного здоровья животных. Существуют биогеохимические зоны, где содержание фтора меньше или больше в несколько раз фоновых значений. Однако чаще всего интоксикации возникают при избытке в воде, почве, кормах.

В промышленности и сельском хозяйстве соединения фтора используют в производстве алюминия, стекла, кирпича, фарфора, цемента, минеральных удобрений, инсектицидов, в ветеринарии как антигельминтик (кремнефтористый натрий) и могут являться причиной интоксикации животных.

В настоящее время применяют препараты фтора в качестве пестицидов: димилин (дифлубензурон) – инсектицид, трефлан, нитран (трифлуралин) – гербицид, фюзилад, фузилад (флуазифое-П-бутил) – гербицид, галакситоп – гербицид.

Интоксикации животных острой формой встречаются редко и чаще бывают у жвачных, свиней и птиц. Соединения фтора более токсичны в воде, в виду быстрой и более полной всасываемости в виде водных растворов.

При оральном поступлении фторсодержащие препараты оказывают на организм местное и общее действие. Местное действие проявляется, в зависимости от дозы и времени контакта, гиперемией, отеком, кровоизлиянием слизистой оболочки пищеварительного тракта. Общее действие выражается в блокаде сульфгидрильных групп, а именно в угнетении активности фермента гликолиза – енолазы. Фтор, как водорастворимый, быстро всасывается и взаимодействуя с ионизированным кальцием вызывает гипокальциемию. Угнетение ацетилхолинэстеразы, органической пирофосфатазы вызывает нарушение обмена углеводов и жирных кислот, что в свою очередь ведет к дефициту макроэргических соединений.

При длительном использовании воды, кормов, контаминированных фторсодержащими веществами в аномальных количествах происходит стойкое нарушение фосфоро-кальциевого обмена, функции щитовидной железы (в результате замещения йода фтором при синтезе тираксина). Все эти сдвиги в организме вызывают нарушение продуктивного здоровья животных, снижение продуктивности (эмбриотоксическое и гонадотоксическое действие).

Клинические признаки интоксикации соединениями фтора зависят от дозы, вида животных и условий при которых возникло заболевание и может протекать в подострой и хронической формах. В первом случае отмечают общее угнетение с кратковременным возбуждением в начале, малоподвижность, тремор мышц, хромоту. Слизистые оболочки застойно гиперемизированы, учащенный пульс и дыхание, болезненность акта дефекации, частое мочеиспускание, расширение зрачков. При хронической интоксикации наблюдается воспаление десен в ротовой полости, зубы становятся шаткими с налетами от бледно-желтого до темно-коричневого цвета. В дальнейшем экзостозы (нарост на костях), анкилозы суставов, иногда в тяжелых случаях слоновость кости. У всех животных снижаются продуктивные качества.

Большинство патологоанатомических изменений у животных происходит в пищеварительном тракте. В ротовой полости зубы неровные, частично разрушены, кости конечностей деформированы, слизистая оболочка сычуга и тонкого отдела кишечника катарально воспалена. Отмечают гиперемии и отек легких, печень кровенаполнена, почки несколько увеличены, селезенка уменьшена, бледного цвета.

При лечении интоксикаций соединениями фтора проводят общие мероприятия: промывание желудка раствором гашеной извести 1:800, 1-2% раствором хлорида кальция, 2% раствором гидрокарбоната натрия. Одновременно при этом необходимо внутривенное введение хлорида кальция или глюконата кальция. Проводят по показаниям симптоматическое лечение и назначают солевые слабительные.

При употреблении в рационе животных воды, кормов с высоким содержанием фторсоединений и невозможности их замены применяют источники кальция, витаминов группы С, Д и В, сульфаты алюминия, магния, цинка, а также калий йодид.

С учетом того, что в организме препараты фтора не накапливаются, в мясе, молочных продуктах и яйцах более 3 мг/кг (величина МДУ) - ограничений в использовании их не существует.

4.2.7. Соединения меди

Медь – хорошо известный с древних времен металл. Ее соединения широко распространены в природе, являются необходимым компонентом и организма животных и человека.

Препараты меди используются в качестве фунгицидов: сернокислая медь (CuSO_4) или медный купорос (синий камень), парижская зелень (мышьяковистая медь), купроксат, бордоская смесь (меди сульфат + кальций гидроксид), оксихлорид меди (меди хлорокись). Кроме того, медь входит в состав различных премиксов, кормовых добавок.

Интоксикации животных в настоящее время соединениями меди встречаются не так часто, особенно острой формы.

Во внешней среде под действием микроорганизмов медь разлагается за 1-6 месяцев.

Соединения меди, как металлы, действуют местно на слизистую оболочку пищеварительного тракта вяжуще, вызывают гиперемии и раздражения. Всасываясь в кровь оказывают общее действие: повышается активность трансаминаз и антитоксическая функция печени, подавляют активность цитохромоксидазы, аденазинтрифосфатазы, блокируют сульфгидрильные и карбоксильные группы белков, изменяют окислительные процессы в клетках, нарушают углеводный обмен. Поступление аномальных количеств меди вызывают цирроз печени, гонадотоксический эффект.

Клинические симптомы интоксикации могут проявляться сверхостро (у овец) уже через 10-30 минут и сопровождаться угнетением, учащением пульса и дыхания, парезами и параличами. Гибель животных наступает через 4-6 часов.

На вскрытии отмечают поражение пищеварительного тракта: катарально-геморрагическое воспаление слизистой, увеличение печени, ее неравномерную окраску, нефрит почки.

Хроническая интоксикация сопровождается желтушностью подкожной клетчатки, слизистой оболочки желудка, кишечника, печень в состоянии жировой дистрофии и цирроза, почки увеличены, кровенаполнены с кровоизлияниями под капсулой, селезенка полнокровна и увеличена. В клинике каловые массы имеют зеленовато-синий цвет.

При острой интоксикации проводят в первую очередь общепринятые мероприятия: назначают адсорбенты, проводят промывание желудка, вводят внутрь магния оксид, серу, желтую кровяную соль, яичный белок. Одновременно применяют антидотные средства: унитиол, молибдат аммония.

Мясо вынужденно убитых животных, если не превышает МДУ, используют без ограничений, при превышении проводят подсортировку, а внутренние органы целесообразно утилизировать.

4.2.8. Селенсодержащие соединения

Селен известен как необходимый элемент в питании животных и человека. Первые упоминания о токсичности селена относятся к 1855 году, доктор Мадисан описал появление фатального заболевания у лошадей, характеризующегося выпадением волос на теле, хвосте и заболеванием конечностей. О связи такого заболевания с селеном было установлено только в 1929 году, когда химик Франк обнаружил в зерне содержание повышенных количеств селена. Селеносодержащие соединения бывают неорганической и органической природы. Неорганические вещества более токсичны (селинит или селенат натрия, бария и др.). Органические соединения менее токсичны и обладают высокой биодоступностью (селенофиллы, дрожжевой биоселен, ДЛФС-25, селенопиран, селекор).

Среднее содержание селена в почве 0,05 мг/кг, в кормах 0,08-0,27 мг/кг. Превышение этих показателей вызывает различные заболевания (в прочем как и их снижение), а концентрация 5 мг/кг корма является токсичной.

По своему физиологическому действию селен близок к витамину Е, молекула «фактора Ш», так назвали полезные биологические свойства селена, один атом которого способен заменить при некоторых заболеваниях до 1000 молекул витамина Е.

Для лечения и профилактики самых различных заболеваний, а последние годы в качестве иммуномодуляторов применяются препараты селена, что может быть причиной интоксикации животных при передозировках.

Некоторые растения, особенно бобовые, капуста, способны накапливать селен до токсических доз (25-30 мг/кг). Это относится и к некоторым злаковым – пшенице, ржи, кукурузе.

При избыточном поступлении в организм селеносодержащих веществ, они вызывают хроническую интоксикацию под названием «щелочная болезнь» и «слепая вертячка». Препараты селена легко всасываются слизистой оболочкой пищеварительного тракта.

Токсикодинамика заключается предположительно в том, что селен имея химическое сходство с серой вытесняет ее из многих биологически активных соединений и нарушает окислительно-восстановительные процессы, кроветворение, каратинизацию копыт, рогов, шерсти, у птиц – перьев.

Выделяются препараты селена преимущественно с мочой, меньше с фекалиями и молоком.

Селиниты более токсичны, чем селинаты и относятся к сильнодействующим токсичным веществам, смертельная доза которых составляет от 0,59 до 10 мг/кг массы тела. По чувствительности животные располагаются в убывающем порядке: собаки, свиньи, лошади, крупный рогатый скот. Птицы очень чувствительны к селену.

При острой интоксикации отмечается общее угнетение, диарея, частое мочеиспускание, у жвачных тимпания, повышение температуры тела, расширение зрачков, слабость сердечной деятельности и дыхания, цианоз слизистых оболочек, у свиней и собак рвота, у жвачных и лошадей – колики. Гибель животных наступает в течении суток от асфиксии.

У птиц интоксикация сверхострая, при этом они сильно угнетены, лежат вытянув конечности, дыхание и пульс учащены, сердечная недостаточность.

При хронической интоксикации наблюдаются слюнотечение, функциональные нарушения центральной нервной системы, истощение с прогрессирующей анемией, поражение суставов (хромота), выпадение волос, атрофия мышц, потеря зрения, нарушение функций печени (атрофический цирроз) и сердечной деятельности. У кур выпадают перья, снижается яйценоскость, цыплята вылупляются слабые, клюв недоразвит, часто без глаз, с неправильной формой крыльев.

Патогистологическими исследованиями у павших и вынужденно убитых животных отмечают некротические участки на слизистой оболочке двенадцатиперстной и тощей кишок, кровонаполненность центральных вен печени, гипертрофию гепатоцитов. В почках наблюдаются гемодинамические изменения с очагами кровоизлияния в корковом слое, в миокарде фрагментация мышечных волокон и заполнение стромы лимфоидными и гистоцитарными клетками, в селезенке гипоплазия лимфоидной клетки и преобладание белой пульпы.

Лечение при интоксикации селенсодержащими веществами симптоматическое, антидоты не разработаны.

Принято считать, что селеновые препараты не накапливаются в организме животных, не выделяются с молоком и в яйце не содержится в опасных для человека концентрациях. Мясопродукты от вынужденно убитых животных могут употребляться на общих основаниях в соответствии с Ветеринарным законодательством. При благоприятных показателях и

содержании селена до 1 мг/кг мясо используют как условно годное после проваривания, внутренние органы утилизируют.

ГЛАВА 5. Кормовые токсикозы

5.1. Интоксикация животных кормовыми добавками

5.1.1. Небелковые азотистые добавки

К небелковым азотистым добавкам или как их еще называют синтетические азотные вещества (САВ) относят мочевины, фосфат мочевины, карбамидный концентрат, препарат ОТИ-3, аммонийные соединения серной и фосфорной кислот.

Все небелковые азотистые вещества в преджелудках жвачных животных превращаются в аммиак и углекислоту. Микрофлорой рубца аммиак используется для синтеза белка. При даче больших количеств источников азота образуется избыточное количество аммиака, которое не успевает переработать микрофлора и частично печень (после всасывания в кровь), что вызывает состояние интоксикации. Однокамерные животные менее чувствительны к САВ, которые всасываются в кровь и выделяются без расщепления с мочой.

Аммиак из крови проникает в клетки органов и тканей, где тормозят окислительно-восстановительные процессы, блокируя трикарбоновый окислительный цикл Кребса. Это вызывает дефицит макроэргических соединений (АТФ и КФ) и нарушение функций центральной нервной системы.

При хронической интоксикации в результате стойкого нарушения окислительно-восстановительных процессов развиваются кетоз, ацидоз, белковая и жировая дистрофия.

Клинические признаки острой интоксикации проявляются уже через 10-20 минут и зависят от формы препаратов. Вначале отмечают возбуждение, отказ от корма, пенное слюнотечение, повышение чувствительности, на вид животные испуганы, обостряется слух, усиливается перистальтика, гипотония преджелудков, у некоторых тимпания. Дыхание учащается, пульс

слабый и редкий, наблюдается потливость, частые мочеиспускание и дефекация (каждые 3-7 минут). Спустя 1 час и более появляется мышечная дрожь, сначала в области груди, бедер, а затем всего тела. Конечности широко расставлены, голова опущена. При тяжелых случаях животные падают, появляются клонические, а затем тетанические судороги и сильное учащение пульса (100-150 ударов в минуту). Гибель животных наступает от остановки дыхания, при этом может быть самопроизвольное выделение мочи, выхождение кормовых масс из рубца (реургитация) с резким запахом аммиака.

Хроническая интоксикация характеризуется общим угнетением, атонией рубца, активным мочевыделением, повышенной жаждой, снижением продуктивности.

Из патологоанатомических признаков ведущими являются: переполнение рубца кормовыми массами с резким запахом аммиака, обширные кровоизлияния на слизистых и серозных оболочках внутренних органов, в том числе под эпикардом и эндокардом, в печени - очаги некроза, кровенаполненность, в легких - отек, в бронхах - пенистая жидкость.

Для лечения острой интоксикации САВ используют специфический антидот – официальный раствор формальдегида (38-40%), который вводят в рубец в дозе 30 мл/100кг массы тела. Формальдегид связывает аммиак в рубце с образованием безвредного гексактилентетрамина (уротропина) и выводится с мочой. Замедлить образование и всасывание аммиака в кровь можно и введением внутрь 0,5-1% уксусной, пропионовой, молочной или лимонной кислот. Это мероприятие проводят, когда еще сохранен рефлекс глотания, в тяжелых случаях раствор вводят непосредственно в рубец.

Кроме этого проводят симптоматическое лечение: противосудорожные средства, стимуляторы сердечной деятельности и дыхания, дача (или введение в рубец) большого количества жидкости (до 20 литров воды).

При хронической интоксикации балансируют рацион, нормализуют сахаропротеиновое отношение, обмен магния, кальция, фосфора и серы.

Мясо и мясопродукты от вынужденно убитых животных при интоксикации САВ подвергают лабораторным исследованиям и при благоприятных результатах используют на вареные мясные изделия и консервы.

Предрасполагающими факторами интоксикации животных небелковыми азотистыми добавками являются:

- отсутствие периода приучивания (привыкания);
- больные, истощенные, голодные животные;
- скармливание низкокачественных кормов в составе рациона;
- ограниченный водопой;
- использование рационов, сдвигающих кислотность содержимого рубца в щелочную сторону;
- передозировка добавок.

5.1.2. Минеральные добавки

Бесспорно, что основными источниками минеральных веществ для животных являются корма и в некоторой степени вода. Самой древней кормовой добавкой минерального происхождения является поваренная соль.

Поваренная соль. Натрий хлорид (NaCl) – *Natrii chloridum*, как необходимый компонент входит в рацион всех животных и птиц; неорганическое соединение, без которого не возможна жизнедеятельность всех теплокровных и содержится его не более 1% в крови.

Корма растительного происхождения бедны натрием, поэтому приходится добавлять хлорид натрия в рацион животных, снабжать их сольюлизунцом. В комбикормах регламентируется содержание хлорида натрия в зависимости от потребности и чувствительности животного: для птиц – 0,3-0,4%, для свиней – 0,5%, для крупного рогатого скота – до 1%. Лошадям – летом 30-50 г/голову в сутки, зимой меньше – 20-30.

Среди кормовых токсикозов интоксикация натрий хлоридом занимает одно из первых мест не только по частоте возникновения, но и по давности. Первые случаи интоксикации, описанные человеком, относятся к времени до

нашей эры и связаны с поваренной солью. Основными причинами интоксикации являются:

- скармливание свиньям и птице комбикорма предназначенного для крупного рогатого скота;
- бесконтрольное скармливание соленых пищевых отходов, соленой рыбы, рассолов брынзы, соленого мяса и др.;
- несбалансированность рациона по белку, минеральным веществам, витамина Е и серосодержащих аминокислот.

Молодняк животных всех видов и птиц более чувствителен к поваренной соли, чем взрослые особи. Ориентировочные смертельные дозы хлорида натрия составляют в г/кг массы тела: для крупного рогатого скота 5-6, овец 3-4, лошадей 2-3, свиней 3-4, птиц 1,5-2,5.

Токсикодинамика. Поваренная соль оказывает при интоксикациях местное и резорбтивное действие. Высокие концентрации раздражают чувствительные рецепторы слизистых оболочек пищеварительного тракта, усиливая при этом секрецию слюнных желез, пепсина и хлористоводородной кислоты. После резорбции в крови и межклеточной жидкости резко нарушается соотношение одновалентных (Na и K) и двухвалентных (Ca и Mg) ионов, что влечет нарушение функции центральной и периферической нервной системы, а так же проводящей системы сердца. Дальше происходит обезвоживание клеток жизненно важных органов кратковременное усиление обменных процессов и функций (компенсаторная фаза) с последующим длительным торможением (декомпенсация). Угнетается окислительное фосфорилирование АТФ и его синтез, развивается гипоксия тканей.

Клиника и патологоанатомические изменения. При интоксикациях хлоридом натрия клинические признаки проявляются в разное, в зависимости от вида животного время – у свиней через 2-3 часа наблюдается возбуждение, рвота, нервные явления, жажда, слюнотечения, движения по кругу и вперед, тремор мышц тела, диарея, иногда с кровью, усиленный диурез, ослабление зрения. Затем наступает общее угнетение, угнетение

сердечной деятельности и дыхания, бывает неестественная поза «сидячей собаки» или «лающей собаки». В дальнейшем наступают парезы и параличи конечностей, посинение кожи ушей и живота, гибель наступает в коматозном состоянии от асфиксии, смертность может составлять 90-100%.

У птиц через 2-5 часов отмечают истечение из клюва, жажду, взъерошенность перьев, диарею, посинение гребня, приступы судорог, парез конечностей.

У крупного рогатого скота на 30-120 минуте наблюдаются беспокойства, жажда, скрежет зубами, усиление диуреза и дефекации, колики, слепота, затем общая слабость, атаксия, залеживание, ослабление пульса и дыхания, тремор мышц тела, плавательные движения, смерть наступает через несколько часов в приступах судорог.

У овец через 16-18 часов отмечают стойкую диарею, мышечную дрожь, атаксию, опистотонус, рвоту и слизисто-водянистое истечение из носа.

Характерными патологанатомическими изменениями являются у свиней отек подкожной клетчатки живота, век, головы, в желудочно-кишечном тракте наблюдают изменения от катарально-геморрагического до некротического гастроэнтерита, у птиц больше поражен кишечник, в легких нередко отек и пневмония, в сердце и селезенке точечные кровоизлияния.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Животных обеспечивают обильным питьем, если самостоятельно не пьют, то воду вводят через зонд внутрь или ректально. Для восстановления ионного равновесия вводят внутрь 10% раствор кальция хлорида в дозе 1 мл/кг массы тела. Свиньям и птице вводят 5% раствор хлорида кальция на 1% растворе желатина из расчета 1-2 мл/кг массы тела, но не более 50 мл в одно место. Затем назначают вяжущие средства внутрь и проводят симптоматическое лечение.

При вынужденном убое животных мясопродукты подвергают лабораторному анализу и в дальнейшем при благоприятных результатах используют для приготовления колбасных и консервных изделий после

смешивания с мясом от здоровых животных и определения остаточных количеств хлорида натрия в готовом продукте.

5.1.3. Кормовые добавки микробного синтеза

Кормовые добавки микробного синтеза представляют собой высушенную или измельченную массу дрожжей или патогенных бактерий, выращенных на средах с содержанием жидкого парафина (паирин), природного газа (гаприн), технического этанола (эприн) или кислот гидролизатов отходов целлюлозной промышленности и земледелия (солома, кукурузная кочерыжка, подсолнечная лузга и др.). Их используют в качестве источника белков, витаминов группы В и незаменимых аминокислот в кормлении животных, птиц, пушных зверей, рыб.

Интоксикации этими кормовыми добавками возможны при передозировках и могут быть связаны с повышенным содержанием фторидов в питательных средах при их выращивании (использование неочищенного суперфосфата или диаммоний фосфата с содержанием фтора более 2%).

Интоксикация чаще всего регистрируется у птицы, реже у свиней, пушных зверей, рыбы и носит хроническую форму. Ведущими моментами в токсикодинамике является нарушение пуринового обмена, увеличение в крови мочевой кислоты и отложение мочекислых солей в разных тканях, особенно в суставах (подагра), которые опухают, деформируются и появляются узлы (подагрические шишки).

На вскрытии отмечают отложение густой, беловатого цвета массы на серозных оболочках грудной и брюшной полостей, на перикарде и эпикарде, в печеночной ткани на гистосрезе видны кристаллы уратов.

Лечение симптоматическое, продукты убоя используют без ограничения.

5.1.4. Премиксы

Премиксы – это комплексные кормовые добавки, в состав которых входят белки, витамины, микроэлементы и фармакологические средства. Их используют для обеспечения полноценного кормления, профилактики и лечения болезней животных.

Для усиления эффективности в премиксы вводят накопители (отруби, пшеница, шроты, кормовые дрожжи и др.) и антибиотики (сульфаниламиды, нитрофураны, транквилизаторы, детергенты).

Особого токсикологического значения премиксы не имеют, хотя они могут быть причиной ухудшения продуктивного здоровья животных, связанного с избыточным содержанием некоторых элементов (железо, цинк, марганец, медь, кобальт, йод), иногда и превышение ПДК по свинцу и кадмию.

Наряду с этим опасность могут представлять лечебные премиксы, в которых возможны передозировки лекарственных средств.

5.2. Фитотоксины

5.2.1. Общие сведения и классификация токсинов растительного происхождения

В настоящее время интоксикация животных растениями встречаются значительно реже и их актуальность несколько снизилась, но они встречаются и должны быть хорошо известны как будущим, так и практикующим ветеринарным врачам.

На территории России произрастает несколько сотен опасных, т. е. токсичных и вредных, для животных растений. Токсичными считаются такие растения, которые вызывают у животных после поедания их на пастбищах, с сеном или силосом патологический процесс, нередко заканчивающийся смертельным исходом. Вредные растения отрицательно влияют на технологические свойства продуктов животноводства. В отдельных регионах страны по различным причинам выпасают животных на так называемых неудобных пастбищах (балки, овраги и т.д.), где растут более токсичные растения. Вырос объем присутствия нежелательных растений в кормах, которые способны вырабатывать фитотоксины.

Чаще интоксикацию вызывают растения семейства злаковых (8 видов), крестоцветных (7), лютиковых (7), сложноцветных (7) и бобовых (6).

Токсичность различных растений может варьировать в зависимости от положения вида в географическом ареале, характера почвы и местообитания, климатических условий года, стадии онтогенеза и фенофазы.

Например, многие из так называемых кормовых растений — злаковых и бобовых (*сорго, суданская трава, гумай, клевер, манник, бор развесистый, бухарник, вика, чина* и др.), а также другие представители этих семейств на ранних стадиях формирования являются *цианогенными растениями*, что позволяет защищать молодые побеги от поедания животными. Цианогенная активность характерна также и для представителей рода Триостренник (*Triglochin*) из семейства ситниковых, поедаемых нередко как дикими, так и домашними животными.

Иногда растения прибегают к *механизму химической защиты* посредством «отходов» своего метаболизма. Известно, например, значительное накопление солей щавелевой кислоты (до 1-1,3 % в клеточном соке), щавель (*Rumex*), кислицей (*Oxalis*) и ревенем (*Rheum*), обладающих привлекательными для поедания листьями. Однако животные их не трогают, так как содержащиеся в них оксалаты приводят к сильному нарушению обмена веществ в животном организме. Моногидрат оксалата калия замещает кальций в крови и осаждает его в виде нерастворимого оксалата кальция, что приводит к уменьшению свертываемости крови. Замена кальция калием может также привести к сильному возбуждению ЦНС (до судорожного состояния). Кроме того, оксалат кальция осаждается в мочевых канальцах, вызывая нефриты и уремию.

Токсичность астрагалов зависит от содержания в почве селена, которого они могут накапливать до десятых долей процента в составе сухой фитомассы. Другие растения из селеновых геохимических провинций также накапливают этот элемент в токсических количествах.

У представителей тропической и субтропической флоры отмечается значительное число *смолодержащих растений*, в которых смолистые вещества (терпеновые соединения различных классов) являются важнейшим фактором

биологической стойкости против многочисленных патогенных микроорганизмов и насекомых, в изобилии развивающихся в условиях теплого влажного климата.

Все растения, выращиваемые в условиях дефицита влаги, накапливают в своем теле большее количество токсичных нитратов, чем при нормальной водообеспеченности. При этом именно недостаточный полив сельскохозяйственных культур на фоне нормального содержания нитратов в почве может вызвать их накопление в растениях в токсических количествах.

Пасмурная погода или выращивание растений в затененных условиях может повышать их алкалоидность. У пасленовых (белена, дурман и др.) процессы алкалоидонакопления интенсифицируются ночью, в связи с чем растения более токсичны утром, чем в конце дня. Накопление эфирных масел, наоборот, происходит на ярком свете, хотя при этом они интенсивнее испаряются, конденсируясь в пасмурную погоду. Поэтому дистанционные поражения растениями усиливаются в солнечные дни.

Растительные токсины могут концентрироваться как во всех частях растений, так и в специализированных органах. Известны примеры узкой локализации фитотоксинов. Например, в семядолях плодовых многих розоцветных содержится придающий им горький вкус цианогликозид амигдалин, при распаде которого образуется синильная кислота с характерным запахом «горького миндаля». Концентрация цианидов именно в семядолях способствует защите ювенильных проростков как наименее конкурентоспособных особей в популяциях растений.

Содержание амигдалина (%) в семенах горького миндаля (*Amygdalus commigis*) – 2,5-3,5, в косточках персика – 2-3, абрикоса и сливы – 1-1,8, вишни – 0,8. Кроме того, амигдалин присутствует в плодах черемухи и лавровишни, яблони, рябины и др. Тяжелая интоксикация может иногда наступить после употребления в пищу 1-3 десятков косточек абрикоса (урюка), содержащих до 1 мг амигдалина. Из косточек вишни амигдалин может переходить в пищевые продукты (компоты, варенье, настойки), хранящиеся более 1

года. Известны случаи интоксикации скота жмыхом горького миндаля. Из дикого миндаля (в который в качестве подвида входит и горький миндаль) выведены культурные сорта сладкого миндаля (*A. communis*) – практически без амигдалина, со съедобными ядрами, применяющимися в кондитерской промышленности.

У среднеазиатского эминиума Немана подземные клубни, содержащие комплекс различных высокотоксичных соединений, используются для уничтожения крупных хищников, в то время как их сочные мясистые корни употребляют для утоления жажды.

Сезонность содержания токсичных веществ определяется особенностями функционирования различных органов растений в течение годового цикла.

Токсические свойства одних и тех же растений не одинаковы по воздействию на различные группы животных. Белладонна и дурман совершенно безвредны для грызунов, псовых, кур, дроздов и других птиц, колорадского жука, но вызывают отравление уток и цыплят. Ягоды ландыша, поедаемые даже в массовых количествах, не вызывают интоксикацию лисиц и используются многими псовыми для освобождения от гельминтов, папоротника мужского, спорыньи и др.

Интоксикации растениями большей частью возникают алиментарные, носящие общерезорбтивный характер.

Реже токсическое воздействие оказывает вдыхание токсичных выделений (дистанционная интоксикация багульником, ясенцом, хвойными, рододендронами, ароидными), могут возникать контактные повреждения кожи и слизистых, протекающие по типу сильных аллергических реакций (*крапива, борщевик, ясенец, молочаи, горчицы, болиголов, воронец, волчье лыко, токсикодендрон, рута, бешеный огурец, туя, некоторые примулы*).

Респираторные (дистанционные) интоксикации могут возникать при длительном нахождении в окружении зарослей (или букетов) сильно пахнущих цветов (*магнолии, лилии, рододендроны, маки, люпин, черемуха, тубероза* и др.). Они сопровождаются удушьем, головной болью и головокружением

ем, чиханьем, кашлем, слезотечением, насморком, общим недомоганием (вплоть до потери сознания – при длительном контакте).

Большой ущерб наносит интоксикация токсичными растениями животноводству, где она проявляется не только в виде падежа скота, но и в потере привеса и продуктивности, животных от заболеваний, самопроизвольных выкидышей, бесплодия, снижения лактации (хвощи, молочаи, повилика). Животные, как правило, избегают поедания токсичных растений, имеющих горький вкус, резкий запах и т.д. Однако известны случаи массовой интоксикации «неопытного» молодняка или животных, перевезенных в незнакомую местность, а также при сильном оголодании скота (при дальних перегонах и перевозках), поедании пряно вкусовых растений (*полыни, пижма, пиретрумы, можжевельники, табак*), скармливании растительных отходов (*жмыха семян клещевины, горчицы, хлопчатника, мякоти гречихи*), засоренного зерна, силоса и сена. Часто гибель животных наступает при поедании выброшенных букетов, прополотых сорняков и обрезанных веток, просушиваемого лекарственного сырья, табака, выращенных в цветниках токсичных растений, и т. д.

Растительные токсины многочисленны и разнообразны, они классифицируются по химическому составу и неспецифическому действию на организм, а по степени токсичности классификации в классическом понимании нет.

По химическому составу растительные токсины подразделяются на 12 групп.

1-я – алкалоиды, сложные органические соединения, содержащие азот, углерод, водород, большинство из них содержат кислород и они, твердые вещества, бескислородные – жидкие. Алкалоиды содержатся преимущественно в растениях их ограниченное число в организме животных, встречаются они в виде солей органических кислот: щавелевой, молочной, лимонной, яблочной, янтарной, они легко растворяются в воде, что делает их более токсичными. Растительных алкалоидов насчитывается более 700.

Алкалоиды содержатся во многих растениях: *акониты, безвременники, ежовники, маки, гемерициты, табак, болиголов пятнистый, белена черная, чернокорень лекарственный, бутень опьяняющий, дурман* и др.

2-я – гликозиды, наиболее часто встречающиеся растительные токсины, сложные соединения, содержащие какой-либо сахар: глюкозу, фруктозу, галактозу, мальтозу и др. они легко расщепляются на две части: гликоны – сахара и агликоны – очень разнообразные по своему составу и действию вещества. Все гликозиды по своему химическому составу и действию делятся на 4 основные группы: а) гликозиды с агликонами, содержащие азот (нитрил или циангликозиды). При ферментативном распаде образуется токсичная синильная кислота (бобовик, лен дикий и посевной, триостренник морской, манник, люцерна, клевер, просо, многие виды сорговых растений и др.); б) гликозиды с агликанами, содержащими азот и серу (горчичные или тиогликозиды), при ферментации освобождают свободное эфирное горчичное масло (полевая и посевная горчица, рапс, редька, суреница, ярутка и др.); в) гликозиды с агликанами без азота, они общего действия (горицвет, ландыш, морской лук, наперстянка, харг и др.); г) гликозиды с агликанами, содержащими сапонины. Сапонины широко распространены (гвоздичные (41 вид), бобовые (41), первоцветные (40), лютиковые (30), лилейные (36), розоцветные, пасленовые).

3-я – гликоалкалоиды - гликозиды с агликанами моно-, ди-, три- и даже тетрасахара (глюкоза, галактоза, ксилоза, рамноза). Известно более 14 гликоалкалоидов, из которых более изучен солонин (*паслен черный, сладкогорький, картофель*).

4-я – токсальбумины, имеют различный состав, содержат белок (*клещевина, кора белой акации или псевдоакалии* (робин), в семенах *фасоли* (фазин)).

5-я – лактоны – сложные циклические эфиры, производные гамма- и дельтакислот. Выделены лактоны: кумарин (*донники, зубровики*),

протоанемонин (*лютики*), сантонин (*полынь*), таурицин (*полынь таврическая, австрийская и метельчатая*) и др.

6-я – эфирные масла, растительные вещества, обладающие приятным запахом, некоторые содержат серу (*горчица, лук, чеснок, хрен*).

7-я – органические кислоты: щавелевая (*щавели, кислицы, ботва свеклы* и др.), хелидоновая (*чистотел*), аконитовая (*хвоци*).

8-я – нитраты и нитриты (*кукуруза, свекла, зеленая масса сорго, ржи, овса, пшеницы, подсолнечник, лебеда, донник, крапива, дурман, амброзия*).



Ежовник безлистный



Аронник пятнистый



Клещевина обыкновенная



Лютик желтый

9-я – минеральные соли, содержащие хлориды натрия и калия, карбонаты натрия и калия, сульфаты калия и магния (*лебеда, рогач песчаный, эхинопсилон очистковидный* и др.).

10-я – пигменты, красящие вещества (*семена хлопчатника, гречиха, звербой*).

11-я – смолистые вещества, мезереин (*кора волчьего лыка*), циклотоксин (*вех ядовитый*).

12-я – неизвестной природы (*аризома амурская, аронника, железница горная, хмели* и т. п.).

Другая классификация основана на избирательном (преимущественном) действии токсинов растений на системы органов и тканей организма и также подразделяется на 12 групп.

1-я группа – возбуждающие центральную нервную систему – *белена черная, белладонна лекарственная, дурман обыкновенный, сколапия карниотийская* содержит алкалоиды атропин, гиосциамин, сконопамин. Обладают М-холинолитическим действием. Антидоты – подкожно прозерин, физостигмин.

Вех ядовитый содержит ядовитое начало безазотистое смолистое вещество цикутоксин, антидота нет.

Хвойник обыкновенный (кузьмичева трава, эфедра) содержит алкалоид эфедрин, антидота нет.

2-я группа – угнетающие центральную нервную систему. *Мак самосейка*, содержит до 20 алкалоидов – морфин, кофеин, папаверин, тебаин. *Плевел опьяняющий* – алкалоид темулин. *Болиголов* (омег) пятнистый – алкалоид каниин.

3-я группа – действующие на центральную нервную и другие системы. *Безвременник осенний*, содержит алкалоиды колхицин, кохамин и немного сапонина. *Гормала обыкновенная* (могильник), алкалоиды гармин, неганин, гармолин. *Елсовник безлистный* (анабазис), алкалоиды анабазин, афиллин, пупин. *Пижма обыкновенная* (полевая рябина), содержит эфирное масло и алкалоиды. *Багульник болотный*, содержит эфирное масло и гликозиды эриколин, флавоноиды. *Живокость посевная и полевая*, алкалоиды дельсолин, делькозин, консолидин. *Киркозан обыкновенный*, содержит аристоксиевую кислоту и алкалоид аристоксин, токсин наркотического действия. *Чемерица Лобела*, алкалоиды протовератрин, лервин и др. *Софара лисохвостая*, содержит алкалоиды софонидин, алоперин. *Лютики (ядовитый, едкий, жгучий)*, летучее соединение с резким запахом и жгучим вкусом, лактон, протоанемонин.

Акониты – аптечный, дисунгарский, каракольский содержат токсин аконитин. *Ветреница (дубравная, лесная, лютиковая, болотная)*, летучее соединение с резким запахом и горьким вкусом, протоанемонин, красящие вещества антоциан и непларганин. *Калужница болотная*, протоанемонин и алкалоиды. *Прострелы (скрытый, луговой)*, протоанемонин и сапонин.

4-я группа – гепатотоксические. *Люпины (узколистный, желтый, многолистный, белый)*, алкалоиды люпинин, стертеин, люпинидин.

Химическим противоядием может служить раствор уксуса или хлористоводородной кислоты, которые переводят алкалоиды в нерастворимые формы. *Крестовник (луговой, крупнолистный, восточный, обыкновенный, лесной, ветвистый)*, алкалоиды якобин, сильвасеноцианин.

Гелиотроп (опушенноплодный, европейский, мелкоцветный, душистый), алкалоид гелиотропин, пизелокарпин.

5-я группа – поражающие желудочно-кишечный тракт и центральную нервную систему. *Авран лекарственный, аронник пятнистый, качин метельчатый, куколь, мыльнянка лекарственная, осный цвет, первоцвет весенний, наричник, молочай, пролеска, мавр, клецевина, робиния (белая акация).*

6-я группа – поражающие органы дыхания и желудочно-кишечный тракт. *Горчица полевая, гулявник струйчатый, жируха лесная. Рапс, редька дикая, клоповник прензеннолистный, пастушья сумка, сурепица обыкновенная, ярутка полевая.*

7-я группа – кардиотоксические. *Наперстянка, адонисы, ландыш, желтушник, пустырник, олеандр, тюльпан, вероника.*

8-я группа – образующие синильную кислоту (интоксикация нитрогликозидами) циангликозиды, *абрикос, бобовник, бухарник, клевер, перловник, черемуха, вика, лен, люцерна, просо, сорго, суданская трава.*

9-я группа – фотосенсибилизаторы – *гречиха, зверобой, просо, жорелей, якорцы.*

10-я группа – нарушение солевого обмена. *Щавель малый, большой, кислица обыкновенная.*

11-я группа – вызывающие геморрагический диатез (множественные кровоизлияния), *донники.*

12-я группа – вызывающие механические повреждения – *ковыль, триостница, щетинник, пазурник, костер.*



Живокость посевная



Ветреница лютиковая



Багульник болотный



Молочай



Пижма обыкновенная



Щетинник зелёный

Нужно отметить, что классификация токсинов условная, особенно это касается влияния их на ЦНС. Как правило одни и те же токсические вещества действуют в начале возбуждающе, а затем угнетающе.

5.2.2 Растительные нейротоксины

5.2.2.1. Растительные токсины, возбуждающие центральную нервную систему

К данной группе растений относятся *белена черная*, *дурман обыкновенный*, *скополия карниольская*, *вех ядовитый*, *хвойник обыкновенный* (*кузьмичева трава*, *эфедра*).

Белена черная – *Hyoscyamus niger* L. двулетнее травянистое растение семейства пасленовых высотой 30-100 см, с неприятным запахом. Цветет в июне – июле, семена созревают в августе – сентябре. Встречается около рек, на залежах, пустырях, в мусорных местах, вблизи жилья, у дорог, распространена почти по всей России, кроме таежной (северной) части. Культивируется в специализированных (лекарственных) совхозах Новосибирской и Воронежской областей. Растения содержат алкалоиды гиосциамин, атропин, скополамин.



Белена черная



Белладонна лекарственная

В листьях их до 0,1%, в стеблях 0,02%, в корнях 0,15-0,18%, а также белковые вещества, сахар, камедь, жирное и эфирное масла и др.

Белладонна лекарственная (сонная дурь, красавка) – *Atropa belladonna* L., многолетнее травянистое растение семейства пасленовых высотой 1,5-2 м. Цветет с июня до сентября, плодоносит с июля. Произрастает на горных склонах, в буковых лесах, иногда одиночно, группами или небольшими зарослями между кустарниками, по опушкам и вдоль лесных дорог, на плодородных лесных почвах, встречается в Крыму, Краснодарском крае, на Кавказе. Содержит алкалоиды атропин, гиосциамин и скополамин, а так же слизь, сахар, соли, разные кислоты, крахмал, белковые и другие вещества.

Дурман обыкновенный – *Datura stramonium*, однолетнее травянистое растение семейства пасленовых высотой 60-120 см, к токсинам этого растения более чувствителен крупный рогатый скот. Цветет с июня до осени, плодоносит с июля. Сорняк встречается на пустырях, огородах, вблизи жилищ, вдоль дорог на юге и в средней полосе европейской части России, в Западной Сибири, на Дальнем Востоке, в Поволжье, на Кавказе, в Крыму. Культивируют в южных районах Украины и Краснодарском крае. Содержит

алкалоиды гиосциамин, атропин, скополамин, а также дубильные и белковые вещества.



Дурман обыкновенный

Скопалия карниольская – *Scopolia carniolica* Jacq., многолетнее травянистое растение семейства пасленовых высотой 50 – 80 см. Цветет в апреле – мае, семена созревают в конце июня. Встречается на Северном Кавказе, западе Закавказья в буковых лесах, на влажных, рыхлых почвах, введено в культуру в Московской области. Содержит алкалоиды, но больше всего их в корневище и корнях. Важнейшие из них – гиосциамин, превращающийся в атропин, скополамин, скополетин.

Токсикодинамика. Во всех частях белены черной, дурмана обыкновенного и белладонны лекарственной, в большей степени во время цветения и образования семян, количество алкалоидов может достигать 0,3%. Сушка, силосование токсичность растений не уменьшает, а алкалоид гиосциамин превращается в более токсичный атропин.

Перечисленные алкалоиды всех трех растений обладают М-холинолитическим действием. Атропин блокирует М-холинореактивные структуры (постсинаптические мембраны синапсов), и они становятся нечувствительными к медиатору ацетилхолину, нарушаются функции центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, зрения и др. Скополамин понижает возбудимость центральной нервной системы, угнетает дыхание, вплоть до остановки.

Клиника и патологоанатомические изменения. Симптомы интоксикации этими растениями проявляются сухостью слизистой оболочки полости рта, сильным расширением зрачков, общим возбуждением

животного, иногда судорожным сокращением отдельных групп мышц, стремлением двигаться вперед, часто натываясь на предметы, так как из-за расширения зрачков и нарушения аккомодации у них развивается дальность зрения. Слизистые оболочки бледные, нарушены дыхание, сердечные ритмы, перистальтика и моторика органов пищеварения, что вызывает запоры, у крупного рогатого скота – тимпания. Диурез уменьшен, вплоть до полного прекращения. Температура тела может быть повышена. В дальнейшем симптомы возбуждения сменяются угнетением, слабостью, животное стоит, низко опустив голову, с большим трудом передвигается, наступает отсутствие реакции на внешние раздражения, паралич.

При острых интоксикациях смерть наступает через 4 – 6 ч, а при более длительном течении – через несколько дней.

На вскрытии изменения не характерны, а при острой интоксикации их не находят. При подостром процессе и гибели животных через 2 – 3 суток в брюшной полости значительное количество жидкости соломенного цвета, воспалительные явления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, инфильтраты в жировой клетчатке около почек, печени, желудка, дистрофические изменения миокарда.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Для ослабления холинолитического действия как антидот подкожно вводят прозерин или физостигмин. У лошадей промывают желудок с помощью зонда раствором калия перманганата 1:1000, вводят 0,2%-ный раствор танина или 5%-ный отвар коры дуба. Крупному рогатому скоту эти препараты можно вводить в рубец через трубку троакара, назначают внутрь активированный уголь, сорбент Полисорб МП, слабительные средства.

Проводят симптоматическое лечение: вводят внутривенно 20-40%-ные растворы глюкозы (крупным животным 800-1000 мл), подкожно кофеин, камфору. При сильном возбуждении, судорогах лошадям назначают хлоралгидрат ректально, другим животным – ингаляцию эфира для наркоза, холодные обливания головы, компрессы со льдом на голову.

Мясо от вынужденно убитых животных подвергают лабораторному анализу и решают вопрос о возможности его использования в пищу. Внутренние органы утилизируют.



Вех ядовитый

Вех ядовитый – *Cicuta virosa* L., травянистое растение семейства сельдерейных высотой до 1,2 м. Произрастает во влажных местах: на низких болотистых лугах, по берегам рек и прудов, цветет во второй половине лета. Зелень, и особенно корневище, имеет специфический ароматический запах, напоминающий сельдерей. Содержит цикутоксин – безазотистое смолистое вещество, которого больше в корневище, в свежем до 0,2%, в сухом до 3,5%. Там же содержатся флавоноиды, а в семенах – эфирное масло.

Токсикодинамика. Вех – одно из наиболее токсичных растений, особенно весной корневище, а из надземных частей – молодые зеленые побеги, появляющиеся осенью и остающиеся на зиму. Опасны также стебель, цветы и плоды. Высушивание и силосование не снижает токсичность.

При всасывании цикутоксин поражает главным образом центральную нервную систему: возбуждает продолговатый и спинной мозг, вызывая у животных судороги и повышенную возбудимость, затем – центры сосудодвигательный и блуждающего нерва, нарушает дыхание, сердечную деятельность, уровень артериального давления. Гибель животных наступает от паралича дыхания.

Клиника и патологоанатомические изменения. В тяжелых случаях интоксикации у крупного рогатого скота отмечают возбуждение, сопровождающееся повышенной чувствительностью, пугливостью, тремором скелетных мышц, переходящим в судороги, нарушением координации движений,

учащением пульса и дыхания, появляется слюнотечение, атония преджелудков, учащается дефекация и мочеотделение, зрачки расширены, цианичность конъюнктивы, отсутствует жвачка. У лошадей первые признаки интоксикации появляются через 1 – 3 ч и они в основном такие же как и у крупного рогатого скота. У свиней бывает рвота, с которой удаляется значительная часть токсинов, вместе с тем возможны смертельные исходы.

На вскрытии устанавливают кровоизлияния под эндо- и эпикардом; печень дряблая, глинистого цвета; желчный пузырь переполнен желчью, на паренхиматозных органах множественные кровоизлияния.

Лечение. Специфических антидотов нет. Лошадям срочно промывают желудок раствором калия перманганата 1:1000, вводят в него через зонд 2-3 л, раствора танина 1:500, 2-3 л, сырые яйца, активированный уголь и солевые слабительные. Крупному рогатому скоту целесообразно провести руминотомию.

В дальнейшем проводят симптоматическое лечение: внутривенно глюкозу и натрия гидрокарбонат, при судорогах – внутрь хлоралгидрат, ректально – раствор кофеин-бензоата натрия или подкожно камфору.



Хвойник обыкновенный

Хвойник обыкновенный (кузьмичева трава, эфедра) – *Ephedra vulgaris* Rich., многолетний кустарник высотой до 20 см. Произрастает в полупустынных районах средней и южной полос европейской части России, на Кавказе, в Западной Сибири и Средней Азии. Большие заросли встречаются в Астраханской области и Ставропольском крае, Калмыкии. Хвойники содержат алкалоид эфедрин и его изомер псевдоэфедрин, особенно в женских растениях в стадии цветения и плодоношения – 0,9-1,1%.

У мужских растений образование и накопление алкалоидов происходят до цветения и в стадии цветения – 0,3-0,4%, а затем содержание его снижается до 0,14%, в зеленых веточках до 3,11%.

Токсикодинамика. Эфедрин действует эдриномимически на синапсы в области адренореактивных окончаний подобно адреналину, но слабее и длительнее. При этом повышается артериальное давление, усиливаются сердечные сокращения и дыхание, возбуждается центральная нервная система.

Клиника и патологоанатомические изменения. Интоксикация возможна зимой при выпасе овец и коз даже по глубокому снегу, если на его поверхности выступают веточки эфедры. Заболевшие животные отказываются от корма, угнетены, неохотно передвигаются по пастбищу. Общее угнетение и вялость сменяются повышенной возбудимостью и беспокойством, наблюдаются тетанические судороги (вытягивание конечностей, изгибание шеи и запрокидывание головы к спине),

расстройство координации движений, может повышаться температура тела. Сердечная деятельность нарушена, дыхание становится прерывистым, поверхностным. Интоксикация длится 3 – 4, реже 6-9 дней, при этом исход неблагоприятный.

На вскрытии трупов овец находят воспалительные изменения слизистой сычуга и кишечника, размягчение печени, гиперемиию почек, в легких и дыхательных путях – серозно-геморрагический экссудат. Слизистая оболочка трахеи гиперемирована. Кровоизлияния обнаруживают под эпи- и эндокардом, на мозговой оболочке, в преджелудках – веточки эфедры.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Проводят симптоматическое лечение: внутрь активированный уголь, сорбент Полисорб МП с последующим применением солевых слабительных, внутривенно растворы глюкозы.

От вынужденно убитых овец мясо используется на колбасные изделия и консервы.

5.2.2.2 Растительные токсины, угнетающие центральную нервную систему

Мак-самосейка (мачок, мак дикий) – *Papaver rhoeas* L., однолетнее травянистое растение высотой 25-60 см.



Мак-самосейка

Распространен в южных районах России, на Кавказе, в Западной Сибири. Как сорное растение – на мягких залежах, среди посевов, на огородах, в молодых лесоповалах, у дорог и в других местах. Токсикологическое значение имеет *мак снотворный, павлинный, восточный, гибридный*. В маке снотворном до 20 алкалоидов, среди них реадин, реадимин, морфин, кодеин, папаверин, тебаин и др.

Токсикодинамика. Наиболее токсичны незрелые коробочки мака в сыром и в высушенном виде. Семена и все растение до и после цветения практически не токсичны. Чувствительны все домашние животные, но чаще интоксикацию регистрируют у крупного рогатого скота.

Клиника и патологоанатомические изменения. У крупного рогатого скота вначале отмечают беспокойство, возбуждение, мычание и испуганный взгляд, зрачки расширены. Возбуждение может переходить в приступы буйства, эпилептические судороги, затем депрессия, сонливость, общая слабость, шаткая походка, расстройство пищеварения (слюнотечение, понос, колики), у свиней – рвота. У лошадей интоксикация маком сопровождается общей депрессией: они стоят, понутив голову, совершенно не реагируя на окружающее, походка шаткая, часто спотыкаются. У таких лошадей кожа сухая, зрачки расширены, дыхание глубокое. Через 2 – 3 дня наступает выздоровление.

На вскрытии обнаруживают воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, гиперемии легких, мозговых оболочек, в содержимом преджелудков или желудка – незрелые головки мака.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Промывают желудок (преджелудки) раствором калия перманганата 1:1000, затем вводят внутрь танин или танинсодержащие средства, отвар коры дуба, солевые слабительные. Свиньям назначают рвотные препараты, при состоянии сильного угнетения – возбуждающие средства; для стимуляции дыхания и сердечной деятельности подкожно вводят раствор кофеин-бензоата натрия.

При вынужденном убое мясо направляют на промышленную переработку, а внутренние органы утилизируют.



Плевел опьяняющий

Плевел опьяняющий – *Lolium temulentum* L., однолетнее злаковое растение высотой 50-100 см., цветет с мая по август. В стадии цветения плевел безвреден. Как сорняк растет в северной и средней полосах европейской части России, в Западной Сибири, на Кавказе, обильно разрастается на полях среди посевов злаковых и на залежах при наличии влаги. Токсическим веществом плевела является алкалоид темулин, содержащийся только в семенах в количестве до 0,06% и вырабатываемый зерновым грибом *Stomatina temulenta*, который находится

в симбиозе с плевелом.

Токсикодинамика. Темулин обладает выраженным токсическим действием на головной и спинной мозг, угнетает холинреактивные структуры. Более чувствительны лошади, крупный рогатый скот, свиньи не чувствительны и для птиц он также не опасен.

Клиника и патологоанатомические изменения. Очень быстро развиваются признаки поражения центральной нервной системы: вялость, сонливость, нетвердая, пошатывающая походка, расширение зрачков, уменьшение чувствительности, мышечная дрожь. Нарушена сердечная деятельность (слабый пульс), учащено дыхание, ослаблена перистальтика, запоры, иногда колики. Через 36-48 ч животные погибают.

У крупного рогатого скота отмечают признаки нервного возбуждения, которые иногда чередуются с угнетением.

На вскрытии почки гиперемированные и дряблые, сердце расслабленное, в желудочках сгустки крови, печень и селезенка переполнены кровью. В полостях головного мозга скопление жидкости, сосуды инъецированы. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта воспалена, сосуды брыжейки расширены. Легкие отечны, в различных органах кровоизлияния. Кровь темного цвета.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. В основном назначают симптоматические средства. В острых случаях интоксикации промывают желудок, назначают осаждающие и адсорбирующие средства, солевые слабительные, клизмы, при депрессии – возбуждающие, сердечные препараты.

Мясо вынужденно убитых животных после лабораторных исследований направляют на промышленную переработку.



Болиголов пятнистый

Болиголов, или омег пятнистый – *Conium maculatum* L., двулетнее растение высотой до 1,5 м. Растет на пустырях, огородах, среди кустарников, по долинам рек, вокруг высохших прудов почти повсеместно в европейской части России, встречается в Сибири и на Кавказе. На лугах и пастбищах встречается редко. Содержит алкалоид конин и еще четыре других алкалоида.

Токсикодинамика. Конин – преимущественно нервный токсин, действующий угнетающе на центральную нервную систему и по типу мышечных релаксантов в области окончаний

двигательных нервов, стимулирует секрецию желез, при этом функция головного мозга сохраняется. При высушивании снижает степень токсичности, но все же опасность для животных сохраняется.

Клиника и патологоанатомические изменения. При интоксикации наблюдается общая слабость, шаткая походка, переходящая в полный паралич конечностей. Животные не могут стоять, не передвигаются, шатаются, падают, лежат на земле, вытянув шею, не отвечают на внешние раздражения. Язык выпадает из ротовой полости, слюнотечение, температура понижена. Отмечают брадикардию, затрудненное дыхание, расширение зрачков, судорожное вздрагивание мышц отдельных групп. У крупного рогатого скота тимпания. Моча имеет резкий специфический запах. При тяжелых интоксикациях смерть наступает от остановки дыхания.

На вскрытии отмечаются кровоизлияния, дряблость мышцы сердца, печень на разрезе глинистого цвета. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта катарально воспалена, со множественными кровоизлияниями. Содержимое рубца изобилует большим количеством цветков и листьев растений. При острых интоксикациях патологоанатомическая картина не характерна.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Назначают сердечные и дыхательные стимулирующие средства: раствор кофеин-бензоата натрия, коразола. Проводят промывание желудка (преджелудков) раствором калия перманганата 1:1000 или раствором танина (0,2-0,5%), внутрь вводят танин, танинсодержащие препараты с последующим назначением слабительных средств. Эффективно выпаивание животным парного молока. Далее назначают симптоматическое лечение.

Ветсанэкспертиза мяса вынужденно убитых животных аналогичная как при интоксикации плевелом.

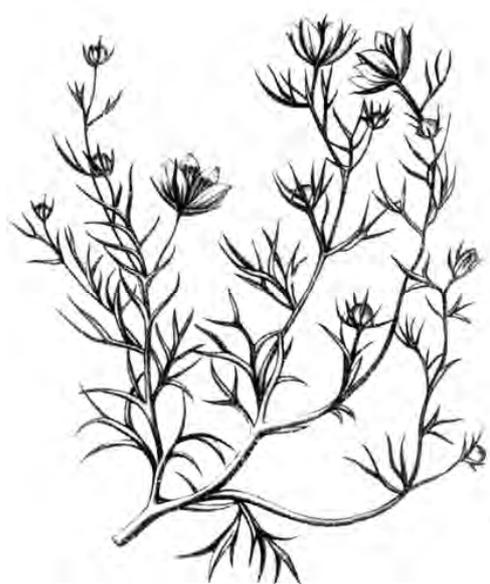
5.2.3. Токсины растений, действующие на центральную нервную и другие системы

К ним относятся *безвременник осенний, анабазис безлистный, гармала обыкновенная, акониты, лютики, прострелы, полынь таврическая* и другие растения, которые содержат в клубнях, листьях, цветках, семенах алкалоиды аконитин, колхицин, колхамин, гармалин, гармин, анабазин, афилин, оксифиллин,

лупинин, токсин протоанемонин, таурицин, эфирные масла, небольшое количество сапонинов.



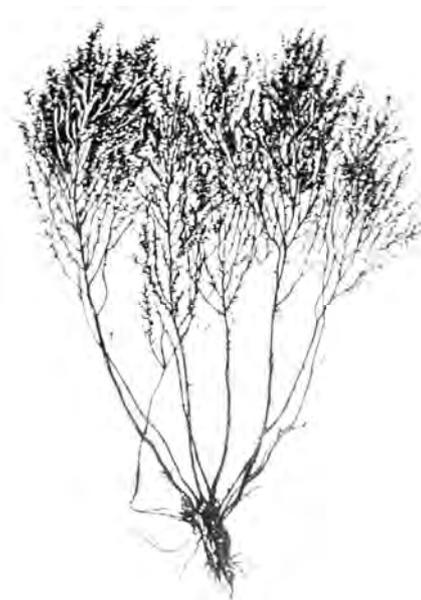
Безвременник осенний



Гармала обыкновенная



Лютик едкий



Полынь таврическая



Аконит



Гармола обыкновенная

Алкалоиды гармолы вызывают дрожь, конвульсии, а затем угнетают центральную нервную систему, что сопровождается нарушением движения и дыхания. Ослабляют сердечную деятельность и сокращение гладких мышц кишечника.

Анабазин в малых дозах возбуждает, а в больших – блокирует никотиновые рецепторы вегетативной иннервации, нарушает регулирующие функции центральной, вегетативной и двигательной нервной систем. Обладает сильным инсектицидным действием на вшей, блох, клещей и др.

Лактон протоанемонин является токсическим действующим веществом всех лютиков - это летучее соединение с резким запахом. Пары протоанемонина раздражают конъюнктиву, носоглотку, вызывают резкую боль в глазах, слезотечение, истечение из носа, кашель. Подкожное введение протоанемонина сопровождается некрозом тканей, при энтеральном введении происходит раздражением всего желудочно-кишечного тракта. Отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему.

Клиника и патологоанатомические изменения. Первые признаки интоксикации проявляются через 6-24 ч у животных всех видов. При этом

наблюдает кратковременное возбуждение, отсутствие аппетита, затрудненное глотание, усиленную перистальтику кишечника; у свиней - рвоту, диарею, частое мочеиспускание, затем угнетение состояния, потерю чувствительности. Гибель животных составляет 20 - 50%. На вскрытии отмечают воспаление и кровоизлияния на слизистых желудочно-кишечного тракта, отек слизистой оболочки толстого кишечника. Почки и головной мозг сильно гиперемированы, сердечная мышца изменена.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Применяют вяжущие средства, промывают желудок (преджелудки), внутрь назначают слизистые и обволакивающие вещества. Проводят симптоматическое лечение. Мясо вынужденно убитых животных после лабораторных исследований реализуют как условно годное. При убое животных в коматозном состоянии мясо направляют на техническую утилизацию.

5.2.4. Гепатотропные растительные токсины

К ним относятся несколько видов *люпинов, крестовников, гелиотропов*. Их токсичность обусловлена наличием в них алколоидов люпинина, спартеина, люпинидина, якобина, сильвасенеционина, гелиотропина, лизиокарпина и др.



Люпин желтый



Крестовик обыкновенный



Гелиотроп опушенноплодный

Токсикодинамика. Токсическое действие обусловлено поражением печени, желудочно-кишечного тракта, а также обмена веществ, что приводит к гибели животного.

Клиника и патологоанатомические изменения. Интоксикация протекает остро и хронически. Острое течение чаще бывает у овец, реже – у животных других видов. Овцы заболевают внезапно: понижается аппетит, появляется одышка, повышается

температура, развиваются желтуха, диарея или запоры. Мочеиспускание учащено, моча окрашена в желтовато-бурый цвет. Животные возбуждены, затем наступает угнетение, возможен коллапс. Животные худеют, сердечная деятельность у них ослаблена. Гибнут через 4—6 дней от асфиксии. У крупного рогатого скота клиника интоксикации такая же, как у овец. Хроническая интоксикация наблюдается при продолжительном кормлении кормами, содержащими незначительные количества токсичных растений.

Случаи интоксикации люпином отмечаются при скармливании животным силоса, содержащего это растение в стадии полного созревания, после пастбы на пастбищах с люпином или при кормлении зерноотходами, содержащими его семена. Чаще они протекают с маловыраженными признаками желтухи и нервных явлений, нарушением пищеварения (гастроэнтерит). Выздоровление после прекращения кормления люпином идет медленно.

На вскрытии отмечают воспалительные явления в печени и почках с резко выраженной общей желтухой и геморрагическим диатезом. Печень увеличена, с явлениями жировой дистрофии. В почках паренхиматозный нефрит. Слизистые оболочки мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракт

та воспалены, с гемorragиями и желтушностью. Сердечная мышца дряблая, бывает отек легких.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Исключают из рациона корма, содержащие токсичные растения. Химическим противоядием могут служить разбавленные растворы уксуса или хлористоводородной кислоты, которые переводят алкалоиды люпина в нерастворимые соединения. Щелочные растворы и солевые слабительные противопоказаны, так как они ускоряют всасывание токсина. Внутрь назначают касторовое масло, диуретики. Для восстановления сердечной деятельности и дыхания подкожно вводят раствор кофеин-бензоата натрия, внутривенно - раствор глюкозы. Проводят симптоматическое лечение.

Мясо при интоксикации гелиотропом в пищу непригодно из-за неприятного запаха, не исчезающего при технической переработке и варке. Его можно скармливать плотоядным животным. При интоксикации другими растениями, действующими на печень, мясо используют после лабораторного анализа и многократного разбавления.

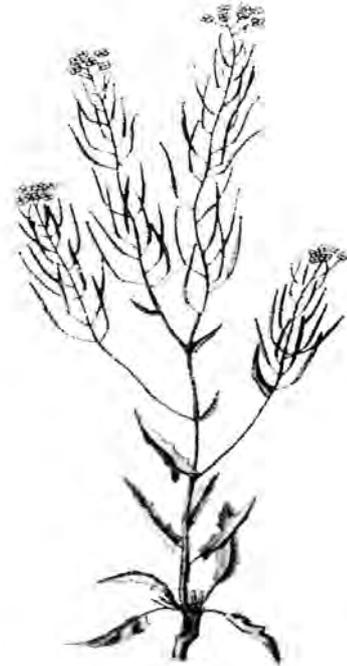
5.2.5. Растительные токсины, действующие преимущественно на органы дыхания и пищеварения

К ним относятся *горчица полевая, гулявник струйчатый, рапс, редька дикая, пастушья сумка, сурепица обыкновенная, ярутка полевая* – семейство крестоцветных, которое содержит тиогликозиды.

Как кормовые, масличные культуры и растения-сорняки содержат токсические соединения: действующее вещество горчицы полевой, черной, резуховидки стрелолистной – гликозид синигрин, белой горчицы – синальбин, кроме того растения содержат алилово-горчичное и горчичное масла. Жмыхи рапса содержат до 1 % этих масел.



Горчица полевая



Гулявник струйчатый



Редька дикая

Гликозиды – эфироподобные органические соединения, легко распадающиеся на углеводную часть (гликон) и одно или несколько других веществ, которые называются агликонами, или генинами (несахаристая часть). После всасывания в желудочно-кишечном тракте они также распадаются на гликон и агликон.

Гликозиды нестойки и быстро распадаются при выделении их из растений, а также в процессе сушки,

при согревании зеленой массы, которую иногда складывают в пучки.

Количество гликозидов в растениях зависит от многих факторов: вида и фазы развития растений, места произрастания и времени сбора, способа суш

ки и хранения сырья. С непостоянством состава связана и выраженность их токсического действия на организм.

Большинство гликозидов нетоксичны, но некоторые из них очень сильные токсины. Токсические свойства гликозидов чаще обусловлены агликоном, химическая природа которого весьма разнообразна: это могут быть альдегиды, кислоты, алкалоиды и т.д.

Токсикодинамика. Многие растения семейства крестоцветных токсичны для лошадей, крупного рогатого скота, свиней, овец, уток, гусей и цыплят. Чаще интоксикация встречается при поедании животными зеленой полевой горчицы и ее семян при больших примесях в зерноотходах.

При нарушении агротехники полевая горчица сильно разрастается и может полностью погубить посеvy яровых культур. До цветения она безвредна, животные ее охотно поедают. В период цветения и после появления стручков, содержащих семена, и до самого конца вегетации полевая горчица очень токсична.

Токсин горчицы - находящийся в семенах гликозид синигрин, который в естественных условиях безвреден. В семенах полевой горчицы содержится также фермент мирозин. При определенных условиях (влага и тепло) он разрушает этот нетоксичный гликозид с освобождением высокотоксичного эфирного аллилово-горчичного масла.

Масло обладает сильными раздражающими свойствами, поэтому, при поедании полевой горчицы у животных, в том числе у птиц, возникает воспаление желудочно-кишечного тракта. Выделяясь через почки и органы дыхания, оно вызывает нефрит и острый отек легких с быстрым летальным исходом.

Семена белой горчицы содержат гликозид синальбин, из которого при гидролизе в присутствии фермента мирозина образуется синябиновое эфирное масло.

При ферментативном расщеплении глюконопина - гликозида из семян рапса - освобождается кротонилово-горчичное масло.

В семенах пастушьей сумки, хрена, ярутки, некоторых видов гулявника также содержится аллилово-горчичное масло.

Горчичные масла (аллиловое, синальбиновое и др.) на коже вызывают интенсивное покраснение, болезненность, воспаление и ожог, в желудочно-кишечном тракте – геморрагический гастроэнтерит с болезненными явлениями. При всасывании масла выделяются из организма через почки и, как большинство летучих соединений, через легкие, вызывая при этом нефрит, гиперемиию и отек легких.

Чувствительны к эфирным горчичным маслам лошади, однако возможны интоксикации и животных других видов. Токсикоз возникает при поедании зеленых растений, при кормлении сеном, засоренным крестоцветными растениями, содержащими их семена, шротами и жмыхами, а также зерноотходами с большой примесью семян этих растений.

Чувствительны к растениям семейства крестоцветных молодые животные, особенно поросята-отъемыши.

Клиника и патологоанатомические изменения. Интоксикация обычно протекает остро: слюнотечение, боль в животе, рвота, понос, гастроэнтерит. В тяжелых случаях – одышка, брадикардия, потеря сознания, остановка дыхания. Смертность при интоксикации семенами полевой горчицы очень высокая и может достигать до 100 % .

У лошадей находят желтого цвета пену на земле около головы и в носовых ходах. Слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта гиперемированы, в брюшной полости желтоватая жидкость (1-2 л и более) с горчичным запахом. Печень увеличена, с явлениями застойной гиперемии. В носоглотке, трахее и бронхах скопление мелкопузырчатой желтоватой пены. С поверхности разреза легочной ткани стекает желтая жидкость. Сердечная мышца дряблая. Кровь в сосудах и сердечных полостях плохо свернувшаяся, частично гемолизированная. Резко выражено расширение кровеносных сосудов брыжейки.

У крупного рогатого скота на вскрытии находят более резкие изменения в органах пищеварения и почках (явления геморрагического воспаления).

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Промывание желудка раствором танина или калия перманганата 1:1000; у жвачных промывают рубец или проводят руминотомию; свиньям назначают рвотные препараты (вератрин под кожу), затем всем животным - слизистые вещества.

Внутрь вводят раствор танина или калия перманганата 1:1000 или 1:500; внутривенно дробно инъецируют 40%-ный раствор глюкозы (крупным животным до 1 л в сутки). Рекомендуют терапевтические дозы раствора кофеина через 3-4 часа и слабительных (натрия или магния сульфата). При появлении клинических признаков отека легких можно внутривенно ввести 10%-ный раствор кальция хлорида в дозе 150-200 мл крупным животным.

При вынужденном убое животных мясо можно использовать без ограничений. Чтобы проверить, нет ли у мяса неприятного запаха и горького вкуса, его необходимо подвергнуть варке.

5.2.6. Кардиотропные растительные токсины

Сердечные гликозиды содержатся в различных видах *наперстянки*, *адонисах*, *в горицвете*, *ландыше*, *обвойнике*, *желтушнике*, *харге* и других растениях.



Ландыш майский

Гликозиды всех перечисленных растений имеют общее химическое строение и оказывают в основном одинаковое фармакологическое, а в больших дозах и токсическое действие на сердце. Все части растений содержат гликозиды сердечного действия, в том числе конваллатоксин, конваллазид, конваллатоксол и другие, а также сапонин, конвалларин, следы эфирного масла, сахара, лимонную, яблочную и другие кислоты, крахмал и другие вещества. Основные

биологически активные вещества растений - конваллатоксин и конваллазид.

Токсикодинамика. Гликозиды обладают раздражающим действием на слизистую оболочку и неповрежденную кожу. В желудке всасываются медленно (6-10 часов) и сохраняют активность в организме до 9 дней, из крови поглощаются тканями, особенно сердечной мышцей. Гликозиды учащают ритм сердца, повышают артериальное давление, ускоряют проводимость в сердечных узлах, возникает экстрасистолия, частичная или полная атриовентрикулярная блокада, мерцание предсердий, тахикардия.

Клиника и патологоанатомические изменения. Симптомы интоксикации связаны с местно-раздражающим действием гликозидов на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и на сердце. У животных наблюдаются слюнотечение, потеря аппетита, позывы к рвоте. У свиней и собак иногда бывают рвота, колики, понос, учащение мочеиспускания.

На сердце при их воздействии проявляется кратковременной брадикардией с последующим учащением пульса, появлением аритмии, экстрасистолии. Дыхание затрудняется и учащается при общей слабости и нервно-мышечном синдроме. При интоксикации небольшими дозами животные выздоравливают медленно. Гибель животных наступает от асфиксии.

На вскрытии отмечают геморрагическое воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (гиперемия, отечность, кровоизлияния), сердце в стадии систолы, под эпи- и эндокардом кровоизлияния, иногда сильное расширение сердца. В легких венозный застой, в печени и почках иногда кровоизлияния.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Промывают желудок (преджелудки) 0,5 - 1 %-ным раствором танина, затем вводят внутрь активированный уголь и солевые слабительные, слизистые и обволакивающие средства. Внутривенно назначают 40%-ный раствор глюкозы, подкожно - 1%-ный раствор атропина сульфата, раствор кофеина бензоат-натрия.

Мясо вынужденно убитых животных после лабораторных исследований при отсутствии противопоказаний добавляют к мясу здоровых животных и используют на изготовление колбасных изделий и консервов. Внутренние органы

утилизируют или используют для кормления плотоядных животных, добавляя к доброкачественным субпродуктам.

5.2.7. Растения, образующие цианиды

В природе таких растений очень много, из их описано свыше 200 видов, однако практическое значение (представляющие опасность для животных и вызывающие интоксикацию) имеют сравнительно небольшое число видов. Среди них зарегистрированы как дикорастущие, так и культурные растения. Из дикорастущих достаточно хорошо известны *абрикос обыкновенный*, *бобовник*, *бухарник* (разные виды), *клевер* (разные виды), *лен австрийский*, *лядвенец рогатый*, *манник* (разные виды), *перловник* (разные виды), *триостренник* (разные виды), *черемуха обыкновенная* и др.; из культурных растений источниками интоксикации синильной кислотой считаются *вика* (многие виды), *клевер* (многие виды), *лен посевной*, *люцерна посевная* и ее гибриды, *могар*, *просо посевное*, *сорго* (многие виды), *суданская трава* и др.



Манник высокий

Значительное количество растений накапливают азотсодержащие гликозиды, так называемые циан- или нитрилгликозиды, они сами безвредны, опасны только при ферментативном расщеплении, когда образуется свободная синильная кислота. В них наряду с нитрилгликозидами содержатся и специфические ферменты, называемые цианогенными гликозидами, например линаза во льне, дурраза в сорговых растениях и т. д.

Нитрилгликозид и расщепляющий его фермент содержатся в разных частях растения, они взаимодействуют при измельчении и смешивании (разжевывание, мацерация в преджелудках жвачных), а также обязательно наличие воды и температуры 35-50 °С. Расщепление нитрилгликозидов происхо

дит также под воздействием ферментов пищеварительного тракта, микроорганизмов, грибов и кислот. Засуха и проливные холодные дожди, утренние заморозки способствуют накоплению гликозидов, также как и дневное время, особенно полдень. Отавы цианоносных растений также содержат больше синильной кислоты, чем основные (первичные) скошенные или отравленные животными растения. При сушке и хранении растений содержание в них цианогенных соединений уменьшается. В суданской траве количество синильной кислоты быстро уменьшается и через 2 мес. полностью исчезает, а в сене, сложенном в большой стог, сохраняется значительное количество цианидов на протяжении 6 мес. В силосе синильная кислота в опасных для животных количествах также сохраняется длительное время.

Образование и роль нитрилгликозидов в растениях окончательно еще мало изучены. Вероятно, что синильная кислота в растениях является промежуточным продуктом синтеза белков из соединений азота, поступающих в растения через корни из почвы вместе с другими питательными веществами, этим объясняются многочисленные практические наблюдения и экспериментальные данные увеличения количества нитрилгликозидов при воздействии на растения различных естественных и искусственных факторов: зной, засуха, холодные дожди, заморозки, скашивание, стравливание животными, внесение удобрений и т. д.

Токсикодинамика. Важнейшим представителем цианидов считается синильная кислота, которая является сильным и быстродействующим токсином, инактивирующим тканевые (дыхательные) ферменты, регулирующие окислительные процессы в организме и приводящим к резкому нарушению клеточного дыхания. Наступает кислородное голодание тканей, в первую очередь головного мозга, что в конечном итоге заканчивается параличом таких жизненно важных центров, как дыхательного, сосудисто-двигательного и центра блуждающего нерва. Животные гибнут от остановки дыхания. В начале интоксикации кислород в избытке накапливается в крови; венозная кровь становится алой, т. е. по окраске такой же, как артериальная.

Цианид быстро выделяется с выдыхаемым воздухом и поэтому не обладает кумулятивными свойствами.

Клиника и патологоанатомические изменения. Клиника проявляется уже спустя несколько минут после поедания цианогенного растения, особенно на голодный желудок - молниеносная форма, но чаще оно наступает через 15-30 мин, реже - через 1 ч и позднее.

При молниеносной интоксикации у животных выражено состояние сильнейшего возбуждения, издают резкие звуки, падают в судорогах с выпученными глазами, бьют конечностями и быстро (в первые несколько минут) погибают от асфиксии. При этом отмечают одышку, кратковременное двигательное возбуждение, судороги. Животные погибают от паралича дыхательного центра в продолговатом мозге, а сердцебиение может продолжаться еще 5-8 мин.

Легкая и средняя степени интоксикации протекают медленно, наблюдают общую слабость, учащенное дыхание, расширение зрачков и покраснение видимых слизистых оболочек органов дыхания и конъюнктивы.

У крупного рогатого скота отмечается атония рубца, саливация, шаткая походка, диарея. Гибель животных наступает через 2 часа в коматозном состоянии. Животные пережившие интоксикацию в течение 6-8 часов в дальнейшем выздоравливают.

У свиней наблюдается поза «сидячей собаки» (для облегчения дыхания).

У лошадей бывают колики, обильный холодный пот, фибриллярное сокращение мышц шеи, плеч и бедер, переходящее в дрожь и клонические судороги. Моча иногда приобретает ярко-желтую окраску. Гибель наступает в состоянии коллапса и отека легких.

При падеже животных трупы вздуты. Наблюдаются пенистые истечения из носа и рта желто-зеленого цвета. Содержимое желудка и преджелудков с запахом горького миндаля, слизистая гиперемированна, при затяжном течении – утолщения и геморрагии. В печени и почках венозный

застой, печень глинистого цвета. На сердце под эпикардом и эндокардом точечные и полосчатые кровоизлияния.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Прекращают доступ животных к корму и применяют средства нейтрализации цианидов: как антидот применяют внутривенно 5-10%-ные водные растворы натрия тиосульфата в дозе 1-2 мл на 1 кг массы животного и 200-250 мл 30-40%-ного водного раствора глюкозы, они переводят синильную кислоту в безвредные роданистые соединения и циангидрины.

Рекомендуют применять метгемоглобинообразователи (натрия нитрит, амилнитрит и др.) образующие в крови из гемоглобина метгемоглобин, который взаимодействуя с синильной кислотой, переводит ее в нетоксичный цианметгемоглобин. Препарат в виде 1-2%-ного водного раствора вводят внутривенно из расчета не более 10 мг на 1 кг массы тела, так как значительное количество метгемоглобина опасно для жизни животного.

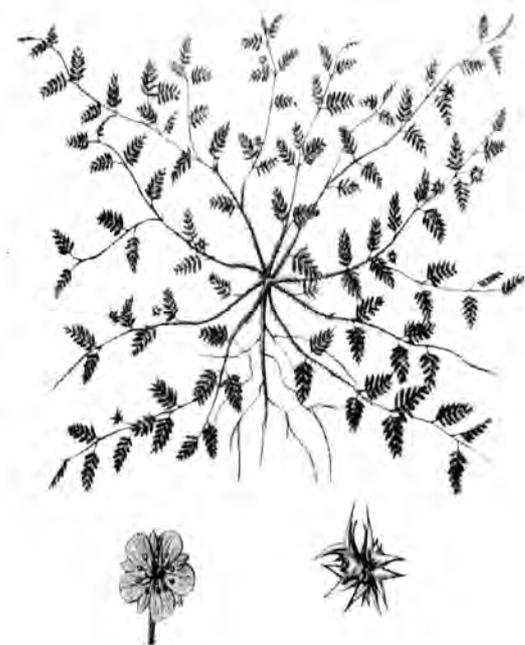
Эффективно также вводить в вену 30-40%-ный водный раствор глюкозы, который преобразует синильную кислоту в нетоксичный циангидрин (после глюкозы в эту же иглу следует ввести тиосульфат натрия). Можно внутривенно вводить 1-2% водный раствор нитрата натрия, который нетоксичный цианметгемоглобин.

Проводят симптоматическое лечение: сердечные средства и средства, возбуждающие дыхание.

Убой животных можно проводить без ограничений. Мясо используют на промышленную переработку, внутренние органы утилизируют.

5.2.8. Растения, содержащие фотосенсибилизаторы

К ним относятся *гречиха, клевер, просо, якорцы, звербой*, которые накапливают пигменты фагопирин, гиперидин, фурукумарин и др. и повышают чувствительность непигментированных участков кожи подкожной клетчатки к действию солнечных лучей, вызывая воспалительные процессы кожи и общую реакцию организма.



Якорцы



Зверобой продырявленный

При поедании гречихи (фагопиризм) наблюдают интоксикацию только у белоокрашенных животных при воздействии солнечных лучей и больше во время цветения. Чувствительны овцы и свиньи.

В якорцах содержится пигмент филоэретрин и алкалоиды. Они токсичны в период усиленного роста, в жаркие солнечные дни, после обильных дождей, в стадии образования плодов и семян.

Токсикодинамика. Чувствительны к прямым солнечным лучам после поедания сенсibiliзирующих растений овцы, свиньи и особенно животные белой масти, участки кожи, лишенные пигментации и с редким шерстным покровом.

Повышение чувствительности организма к ультрафиолетовым лучам солнечного спектра при интоксикации до настоящего времени еще полностью не изучен. Эти растения содержат фотодинамические вещества, которые при попадании в организм с кормом всасываются в кровь в результате чего повышается чувствительность кожных клеток на

непигментированных участках. Такие растения связывают с наличием в них флуоресцирующих веществ, в том числе хлорофилла.

В коже животных, фотосенсибилизированных филоэритрином, обнаружен гистамин, который играет определенную роль в патогенезе интоксикаций.

Фотосенсибилизирующие пигменты растений обладают не только местным, но и общетоксическим действием: повреждают слизистую оболочку пищеварительного тракта, вызывают дистрофические процессы в печени, мозге, угнетают гемопоэз.

Клиника и патологоанатомические изменения. Интоксикацию чаще всего наблюдают у свиней и овец, реже у крупного рогатого скота и лошадей. При легкой интоксикации патологический процесс ограничивается пятнистым покраснением и небольшой отечностью непигментированных участков кожи, головы, шеи и конечностей. Эти изменения проходят и на коже появляется в различной степени выраженное шелушение.

Тяжелое течение вызывает резко выраженная экссудация, образуются мелкие пузырьки, из которых вытекает жидкость и при подсыхании ее образуются струпья.

Развиваются явления общего характера: отсутствие аппетита, жажда, ухудшение общего состояния. Слизистые оболочки желтушного цвета, в ротовой полости появляется везикулезный стоматит, возникают болезненные отеки подкожной клетчатки на голове и нижней губе, ослабляется сердечная деятельность. Позже появляется сонливое состояние, прерываемое приступами возбуждения и мышечной дрожью.

Моча мутная, нередко приобретает красный цвет.

При тяжелой степени интоксикации учащаются дыхание и биение сердца, ясно выражена желтая окраска склеры, уменьшается лактация. Иногда воспалительные процессы переходят в некротические и гнойные, температура тела повышается. Появляются симптомы поражения

центральной нервной системы: животное совершает неожиданные прыжки, появляются приступы судорог.

У других видов животных при интоксикации иными растениями-фотосенсибилизаторами клинические проявления в основном идентичны вышеуказанным. У птиц отмечают отечность и воспаление кожи головы, век, шеи и ног.

На вскрытии трупов животных, павших от интоксикации, изменения нехарактерны. Отмечают общее исхудание, переходящее в истощение, на коже - некротизированные участки, с которых на разрезе стекает желтоватая клейкая жидкость, нередко с примесью гноя. Слизистые оболочки желтушные, изъязвлены и покрыты густой слизью грязно-серого цвета.

Легкие увеличены, розовые, просветы бронхов заполнены мелкопузырчатой пеной белого цвета. Печень увеличена, ее паренхима бурая или глинистого оттенка; желчный пузырь увеличен и переполнен желчью.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Исключают из рациона растения, вызвавшие заболевания животных, переводят их в затемненное помещение и обеспечивают водой. Пораженные места кожи, ротовую и носовую полости следует обрабатывать бактерицидными и вяжущими средствами: 0,5%-ным раствором калия перманганата, 1%-ным раствором танина или натрия гидрокарбоната и др. На кожу применяют цинковую или гидрокортизоновую мазь, линимент синтомицина.

Назначают адсорбенты, слабительные. Внутривенно 30-40%-ный раствор глюкозы, а также антибиотики, сульфаниламиды. При ухудшении общего состояния инъецируют раствор кофеин-бензоат натрия.

В рацион включают мягкие нежные измельченные корма, выпаивают молоко и обрат, а также индивидуально кормят тяжелобольных животных, особенно ягнят, поросят, телят. Убой животных при интоксикации растениями этой группы без ограничений. Мясо при вынужденном убое направляют на промышленную переработку.

5.2.9. Токсины растений, вызывающие нарушения солевого обмена

К ним относятся *щавель малый*, *щавель большой*, *кислица обыкновенная*, *ботва сахарной свеклы* помимо антрагликозидов, дубильных веществ, флавоноидов, органических кислот, содержат соли Na, K, Ca, щавелевой кислоты (оксалаты), которые достигают 8%, что придает этим растениям кислый вкус.



Щавель малый

Токсикодинамика. Интоксикация перечисленными растениями встречается у лошадей, крупного рогатого скота, овец и свиней особенно в местах, сильно заросших этими растениями. Соли натрия и калия легко всасываются из желудочно-кишечного тракта, замещают кальций крови, осаждают его в виде нерастворимого оксалата кальция, что вызывает возбуждение центральной нервной системы (судороги), нарушение сердечной

деятельности, уменьшение свертываемости крови, выпадение оксалата кальция в мочевых канальцах в виде камней, что приводит к возникновению нефритов, задержке мочи.

Клиника и патологоанатомические изменения. Признаки острой интоксикации наступают через 4 - 5 ч после поедания растений и проявляются гастроэнтеритом: отказ от корма, отсутствие руминации и жвачки, слюнотечение, поносы, ослабление сердечной деятельности. Животные могут погибнуть в первые сутки с клонико-тоническими судорогами.

На вскрытии находят признаки катарального воспаления желудочно-кишечного тракта, желто-зеленый цвет почек и отложение оксалата кальция на границе коркового и мозгового слоев почек.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Внутрь вводят известковую воду, мел, слабительные, в вену - кальция глюконат, кровозаменяющие растворы, стимуляторы сердечной деятельности и дыхания.

При вынужденном убое мясо направляют на изготовление вареных изделий, почки утилизируют, остальные внутренние органы используют в зависимости от изменений.

5.2.10. Токсины, вызывающие геморрагический диатез

Наиболее распространенными видами являются *донник желтый*, или *лекарственный*, с желтыми цветками и *донник белый с белыми цветками*, который часто культивируется как кормовое растение. Широко распространены в России, встречаются на полях, садах и огородах.

Интоксикация животных донником связана в основном с наличием в нем ароматического вещества - лактона кумарина, переходящего при плесневении растения в токсичный дикумарин, который обладает кумулятивными свойствами.

Токсикодинамика. Больше всего кумарина содержится в листьях и цветках в период цветения и плодоношения растений, сушка значительно снижает содержание кумарина. Накапливаясь в печени, кумарин угнетает образование фермента протромбина, синтез витамина К и других коагулирующих факторов, что снижает свертываемость крови и возникают множественные кровоизлияния в различных тканях и органах

Недостаток витамина К усиливает токсический процесс. Кумарин и дикумарин раздражают слизистую оболочку, а после всасывания токсически влияют на центральную нервную систему: наступает паралич сосудодвигательного и дыхательного центров. Более чувствительны крупный рогатый скот, чем лошади и овцы.



Донник

Клиника и патологоанатомические изменения. Признаки заболевания появляются после длительного (2-3 недели) скрытого латентного периода.

У крупного рогатого скота отмечают общую слабость, сонливость, стесненную походку, неповоротливость, явления анемии, поносы, иногда с примесью крови, понижение свертываемости крови.

Кровоизлияния под кожей в области шеи, вдоль спины, иногда в задней части тела, которые имеют вид безболезненных, плотных, со временем флюктуирующих вздутий различной величины. Затем появляются кровотечения из носовых отверстий, учащенное дыхание и сердцебиение, стойкая атония преджелудков, расширение зрачка. Appetit нормальный, температура тела чаще ниже нормы.

На вскрытии находят множественные кровоизлияния на слизистых оболочках всего желудочно-кишечного тракта, в селезенке, почках, мозге, на эпикарде и эндокарде. Легкие сильно гиперемированы; печень увеличена, на разрезе переполнена кровью. В грудной и брюшной полостях кровянистая жидкость. В подкожной клетчатке множественные гематомы.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Внутривенно вводят 10%-ный раствор кальция хлорида 1-2 раза в сутки, 10%-ный раствор аскорбиновой кислоты, 40%-ный раствор глюкозы, назначают витамин К, викасол или корма, богатые витамином К. Делают переливание крови от здоровых животных.

Мясо и субпродукты после зачистки мест с кровоизлияниями направляют для изготовления вареных колбас и консервов.

5.2.11. Токсические растения, содержащие эфирные масла

Растений, содержащих эфирные масла и обладающих специфическим, часто приятным запахом, довольно много, но токсикология многих из них мало изучена. Наиболее актуальны из них *бурда плющевидная*, *борщевик обыкновенный* и др.

Токсикодинамика. Растения обладают специфическим запахом и горьким вкусом, поэтому в обычных условиях животные их не поедают, они могут быть съедены при недостатке другого корма или в смеси с другими растениями. При хранении токсические свойства будры снижаются.

Бурда вызывает острую сердечную недостаточность, что приводит к застойным явлениям (отекам) в различных частях тела. Отек легких у лошадей связан не только с сердечной недостаточностью, но и с раздражающим действием на легочную ткань эфирного масла.

Борщевик обладает сильным раздражающим действием, а при нанесении на кожу вызывает ожоги. Интоксикации животных возможны в пасмурную погоду, когда эфирное масло мало улетучивается и накапливается в растении.

Клиника и патологоанатомические изменения. У лошадей отмечают признаки поражения органов дыхания (отек легких), повышенное слюноотечение, беспокойство, расширение зрачков, затрудненное хрипящее дыхание, синюшность слизистых оболочек, истечение из носа, боли в животе, судорожные сокращения мышц задней части тела, ослабление сердечной деятельности, стучащий сердечный толчок. Температура тела повышена.

На вскрытии животных находят признаки острой гиперемии и отек легких.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. У крупного рогатого скота руминотомию и удаление содержимого рубца. При отеке легких назначают кровопускание, слабительные и сердечные средства. В дальнейшем применяют симптоматическое лечение.

Мясо и субпродукты от вынужденно убитых животных используют для изготовления вареных колбас и консервов. Измененные органы утилизируют.

5.2.12. Растительные токсины смешанного действия, влияющие на организм (содержащие сапонин-гликозиды)

Наиболее богаты сапонинами представители семейств *гвоздичных, бобовых, первоцветных, лютиковых, лилейных, розоцветных, пасленовых и кутровых* и их насчитывают уже около тысячи. Высокие гемолитические индексы обнаружены у ряда растений: *калужница перепончатая, воронец красноплодный, марь остистая, ломонос шестилепестковый, мак лесной весенний, реброплодник камчатский, патриния скабиозолистная, патриния скальная, смолевка корейская, очный цвет пашенный, девясил японский, ломонос маньчжурский, ломонос сизый, синюха лазурная, качим метельчатый, диоскорея многокистевая, диоскорея кавказская* и т.д.



Калужница болотная



Куколь обыкновенный

Сапонины отдельных растений оказывают также выраженное диуретическое (*качим метельчатый*), желчегонное и лактогенное действие и нарушают процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе (*синюха, азалин*).

К группе сапонинсодержащих растений токсичных для животных относятся и другие растения: *погремок, марьянник, переступень, тапус, дискорея, тысячеголов, смолевка, колючелистник, дряква, плющ, стальник, каперцы, лен слабительный, парнолистник* и т.д.

Токсикодинамика. Сапонин-гликозиды действуют гемолитически, а также раздражающе на желудочно-кишечный тракт.

По химической природе сапонины - производные тритерпенов, однако среди них обнаруживают также соединения стероидного строения. В растениях они содержатся от ничтожных количеств до 30 - 50 %.

Следует отметить, что токсичные соединения не алкалоидной природы (гликозиды, сапонины, терпеноиды и т. д.) для растительного мира являются более универсальными, и наличие похожих веществ может быть отмечено у представителей весьма далеких классов (терпеноиды – туйон и пинен в хвойных, сложноцветных и губоцветных). Это объясняется построением таких сравнительно простых по структуре веществ из широко распространенных для всех растительных организмов углеводов, органических кислот и др.

В организме они вызывают воспалительные изменения в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, а после всасывания – гемолиз форменных элементов крови. Наиболее токсичны куколь и мыльнянка.

Действующие вещества (гитагин и агростемиевая кислота) куколя обладают сильным гемолитическим действием, количество эритроцитов и лейкоцитов уменьшается до 1/3.

Интоксикация животных растениями этой группы встречается не так часто, но они широко распространены на всей территории России, что определяет их токсикологическое значение.

Клиника и патологоанатомические изменения. Признаки интоксикации в основном идентичны у всех сапонин-гликозидсодержащих растений и сопровождаются реакцией пищеварительного тракта: отказ от корма, слюнотечение, рвота (у свиней), диарея, колики (у лошадей),

гипотония, атония рубца и отсутствие жвачки (у крупного и мелкого рогатого скота). При резорбции отмечают общую слабость, угнетение, ослабление сердечной деятельности, частое и поверхностное дыхание, частое мочеиспускание, гематурию. В дальнейшем бесконечные общие судороги или судорожные сокращения отдельных мышц. У лактирующих животных уменьшается или прекращается молокоотдача. Возможны интоксикации телят через молоко и гибель их в первые сутки (как и взрослых животных).

На вскрытии трупов отмечают воспаление слизистой кишечника (набухшая, гиперемированная, с участками кровоизлияния). В желудке (сычуге, сетке, рубце) также кровоизлияния. Печень увеличена, дряблая, на разрезе глинистого цвета. Желчный пузырь переполнен, увеличен; почки дряблые, на разрезе глинистого цвета.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Промывание желудка 2%-ным раствором гидрокарбоната натрия, назначают адсорбенты, слабительные, затем слизистые обволакивающие вещества и молоко внутрь. Далее проводят симптоматическое лечение.

Мясо вынужденно убитых животных после лабораторных и бактериологических исследований используют путем подсортировки на вареные изделия. Внутренние органы используют в соответствии с ветеринарно-санитарными правилами.

5.2.13. Растительные токсины, влияющие на технологические свойства и биологическую ценность животноводческой продукции

Интоксикация животных, как одно из проявлений заболевания организма безусловно сказывается на продуктивном здоровье животных, а в последствии и на биологической ценности получаемых изделий.

Проявления таких отрицательных явлений зависят от химической природы, токсикодинамики и токсикокинетики токсинов, которые далеко недостаточно изучены и им уделяется крайне малое внимание.

Наряду с изменением органолептических свойств животноводческой продукции, меняются и технологические свойства, и биологическая ценность. Превышения ПДК по тяжелым металлам, некоторым пестицидам ухудшают процессы сгущения молока, получения творога, сметаны и их биологическую ценность, а также влияют на сроки сохранения. Это в полной мере относится и к мясопродуктам.

Особенно такое влияние характерно при поедании животными кормов растительного происхождения.

Чаще всего на цвет, вкус, запах и физико-химические свойства животноводческой продукции влияют растения, содержащие гликозиды, аллилово-горчичные и эфирные масла, которые попадают в корм животным.

Лютиковые растения придают молоку красноватый оттенок, неприятный травянистый и горький вкус. При поедании коровами *киркаzona обыкновенного*, *марены красильной*, *подмаренников* молоко приобретает красноватый оттенок, а от молочаев, съеденных в значительном количестве становится розовым, желтым - от *ботвы моркови*, *петрушки собачьей*, *пунавки красильной*. При поедании коровами *хвощей* молоко имеет синеватый цвет, быстро скисает. Синеватый оттенок молоко приобретает от *незабудки*, *водяного перца*, голубоватый – от *марьянников*, *пролески*, *спорыша (горлеца птичьего)*. В степных, засушливых и полупустынных районах, где в составе травостоя природных сенокосов и пастбищ нередко преобладают *полыни* различных видов с длительным периодом роста и развития, молоко имеет заметно горький вкус, который усиливается в фазе цветения, когда они больше всего содержат эфирного масла. До 2 кг зеленой массы (белой полыни) достаточно, чтобы в молоке появился запах. То же самое происходит и при поедании *амброзии полыннолистной*. Горчит молоко также от *сухочвета цилиндрического*, *ромашки*, *тысячелистника*, *незабудки* и др. Особенным привкусом отличается молоко при поедании коровами зеленой массы *редьки*, *рапса брюквы*, *ярутки полевой*.

Гречиха посевная, ветки дуба, дубровник чесночный придают молоку чесночный запах; при поедании *кирказона обыкновенного, люпинов, лютиков, марьянников, молочая, осоки, очитков, пижмы обыкновенной* — камфорный запах. *Сухоцвет, тысячелистник, цикорий, чернобыльник (полынь веничная)* также способствуют приобретению горького вкуса молока.

Молоко приобретает кислый вкус, быстро свертывается и плохо сбиивается в масло при поедании коровами *щавеля кислого*.

Неприятный запах и острый речный вкус, нередко сохраняющиеся в масле и обнаруживаемые в мясе, придают растения семейства крестоцветных: *брюква, горчица, гулявники, капуста, клоповники, пастушья сумка, редька, рыжик, сердечники, сурепка, чеснокник, ярутка* и многие другие. Термическая обработка устраняет эти свойства продуктов.

Иногда растения существенно изменяют качество продукции животноводства, делая их опасными и даже токсичными для людей. При интоксикации *лжеочитками* мясо, внутренние органы и кровь животных токсичны; *люпины* делают молоко токсичным для людей и телят; при интоксикации *пикульником* и молоко, и мясо токсичны; *подмаренники* в цветах содержат сычужеподобный фермент, который свертывает молоко.



Чемерица Лобеля



Кирказон обыкновенный

При обильном поедании *посконников* молоко и изготовленные из него масло и сыры токсичны для людей, молоко опасно для телят - сосунов; при обильном скармливании *свеклы*, особенно ботвы, молоко вредно для детей (вызывает диарею). Молоко токсично при интоксикации *хлопчатником* и шротами (жмыхами) из его семян, *чемерицей*.

Многие растения представляют опасность для пчел, вызывая их интоксикацию и гибель: *авран лекарственный, акониты, анемоны, багульник болотный, белладонна, волчье лыко, вороний глаз, звездчатка злачная, лук репчатый, лютики, простреллы, чемерицы*. При сборе нектара и пыльцы с этих растений пчелы приносят токсический взятки в улей и погибают, в сотах накапливаются токсичные, так называемые пьяные меды. При сборе нектара с *белладонны* мед бывает горьким, мутным и красно-коричневым.

ГЛАВА 6. Токсины биологического происхождения

6.1. Микотоксины

6.1.1. Общая характеристика и классификация грибов-продуцентов микотоксинов

Токсинами биологического происхождения являются токсические вещества, продуцируемые различными бактериями, простейшими и грибами, насекомыми, паукообразными и змееводными.

Из всех перечисленных, наибольшее токсикологическое значение имеют, токсины, продуцируемые микроскопическими грибами, которых в природе около 120 000 видов.

Микроскопические токсинообразующие грибы условно поделены на 2 группы:

1. Поражающие живые растения во время вегетации.
2. Сапрофиты, поражающие корма (мертвый субстрат) во время хранения.

Преобладающее большинство грибов сапрофитные формы и до 40% из них токсинообразующие виды. Из 300 описанных плесневых грибов, продуцирующих около 120 микотоксинов, химическая природа установлена

у 60 и только для 25 видов токсинов разработаны методы индикации и диагностики.

Инттоксикации животных микотоксинами грибов, поражающие живые растения, наблюдаются во время выпаса на пастбищах с преобладанием злаков, контаминированные спорыньей головней, ржавчиной.

В стойловый период интоксикация происходит грубыми кормами, зернофуражом, пораженными во время заготовки и хранения, токсическими грибами *Aspergillus*, *Stachybotrus*, *Penicillium*.

Наибольшее токсикологическое значение имеют афлатоксины, дезоксиниваленол (ДОН, вамитоксин), стахиботриотосины.

6.1.2. Афлатоксины

Основными грибами-продуцентами афлатоксинов являются токсигенные штаммы грибов *Aspergillus flavus* и *A. Parasiticus*. От видового названия гриба *Aspergillus flavus* произошло и название этой группы микотоксинов.

По химической структуре афлатоксины относят к группе фурукумаринов. Группа афлатоксины включает два основных соединения – B_1 и G_1 , получившие обозначения по голубому и зеленому свечению в ультрофиолетовых лучах после разделения продуктов метаболизма гриба-продуцента по средствам тонкослойной хроматографии (ТСХ). Кроме основных метаболитов гриба B_1 и G_1 в субстрате могут присутствовать гидроксильированные дериваты B_2 и G_2 . Основное санитарно-токсикологическое значение имеет афлатоксин B_1 , на который приходится более 80% всей суммы афлатоксинов. При попадании афлатоксина B_1 вместе с кормом дойным коровам в молоке может присутствовать его метаболит, получивший обозначение M_1 . Гриб *Aspergillus flavus* сапрофитный, широко распространен во всех сельскохозяйственных зонах России.

Оптимальными условиями для образования афлатоксинов является температура субстрата 28-32 градуса при относительной влажности субстрата 17-18,5% и влажности воздуха 80-90%.

Афлатоксин В₁ наиболее опасный из микотоксинов, обладает резко выраженным гепатотоксическим, мутагенным, канцерогенным, эмбриотоксическим и куммулятивным действием, ЛД₅₀ (мг/кг массы тела) для крыс 5,5, морских свинок 1,4, кроликов 0,3, однодневных утят 0,36, индеек 1,36, свиней 2,0, собак 1,0, кур 6, для овец и взрослого крупного рогатого скота 2,0-3,0, наиболее чувствительны к афлатоксину В₁ молодые животные. Токсичность афлатоксина В₁ возрастает с увеличением кратности поступления его в организм. Токсичность других токсинов ниже, чем афлатоксина В₁.

Токсикодинамика. Очевидно токсический эффект связан с поражением печени, в результате чего нарушается ее барьерная функция и развивается эндогенная интоксикация. Афлатоксины относятся к классу фурукумаринов, производные которых, например 4-гидроксикумарин (зоокумарин) обладают антикоагулянтными свойствами. Этот фактор играет определенное значение в развитии афлатоксикоза, так как при интоксикации свиней этим микотоксином протромбиновое время увеличивается с 16 до 70 с. В подтверждение этому и отмечаются характерные для антикоагулянтов множественные кровоизлияния в печени, сердечной мышце и других органах при введении внутрь афлатоксина В₁ в токсических дозах.

Афлатоксины при поедании с кормом быстро подвергаются гидролизу на нетоксичные продукты, не выделяется с яйцами кур, но в незначительных количествах может выделяться с молоком в виде токсичного метаболита М₁, до 0,2% от дозы, поступившей внутрь с кормами.

Клиника и патологоанатомические изменения. Клиника интоксикации развивается в течении 2-3 ч и проявляется угнетением, отказом от корма, учащением пульса, дыхания, нарушением координации движений, желтухой, парезами и параличами. В практических условиях острые интоксикации встречаются реже, чем хронические, вызванные поступлением в организм вместе с кормами сравнительно небольших количеств микотоксина и характеризуется вялостью, снижением аппетита и продуктивности.

На вскрытии отмечают увеличение печени и ее жировую дегенерацию, некроз клеток печени, переполнение желчного пузыря, точечные кровоизлияния в печени, сердце, легких, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. На гистосрезках отмечают пролиферацию желчных протоков, дегенерацию центролобулярных гепатоцитов, полную или частичную облитерацию фиброзной ткани многих центральных вен.

Лечение ветеринарно-санитарная экспертиза. Антидотных средств не разработано. Оказывают экстренную помощь как при интоксикациях (см. раздел общей токсикологии) и проводят симптоматическое лечение. Положительный эффект может оказать викасол в дозах крупному рогатому скоту 0,1-0,3 г на голову.

МДУ афлатоксина В₁ в мясе и мясопродуктах не установлен. Вероятность их загрязнения в условиях России очень мала. При вынужденном убое животных внутренние органы целесообразно направить на техническую утилизацию, тушу использовать в соответствии с Правилами осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов.

6.1.3. Дезоксиниваленол (ДОН, vomitоксин)

Образуется на зерновых культурах в процессе их вегетации грибом *Fusarium graminea*. Наиболее часто поражается грибом – продуцентом микотоксина пшеница, затем по убывающей идут кукуруза и ячмень.

ДОН – 4-дезоксиниваленол, относится к химическому классу 8-оксотрихотеценов.

ДОН и родственные его метаболиты хорошо растворяются в полярных органических растворителях – ацетонитриле, ацетоне, хлороформе, практически нерастворимы в воде.

Распространен в южной зоне России, начиная от Белгородской области.

Оптимальные условия для образования ДОНа в лабораторных условиях – высокая влажность и температура среды выращивания около 300С. Токсигенные штаммы гриба при оптимальных условиях выращивания в течение 30 дней создают концентрацию микотоксина в субстрате до 10-15 г/кг. Процесс токсикообразования, хотя и с меньшей интенсивностью, может происходить и при температуре 18-29 °С.

ДОН по токсичности для млекопитающих относится ко второму классу опасности с ЛД₅₀ для белых крыс и мышей при однократном введении внутрь 46-51 мг/кг массы тела, яйцекладка кур-несушек выросла на 10-20% по сравнению с контролем при скармливании 18 мг/кг корма микотоксина.

ДОН и другие микотоксины сравнительно быстро разрушаются в желудочно-кишечном тракте и печени животных, не накапливаясь в их органах и тканях.

У свиней вызывает отказ от корма, снижение массы тела.

Токсикодинамика недостаточно изучена, предполагают, что действует на рвотный центр.

Клиника патологоанатомические изменения. Основные признаки интоксикации – отказ от корма, рвота и диарея, в результате чего снижается прирост живой массы. Симптомы развиваются при содержании в корме 2-4 мг ДОНа в 1 кг корма и в значительной степени зависят от содержания в рационе незаменимых серосодержащих аминокислот – метионина, цистина, триптофана, которые выполняют функции антидота.

На вскрытии отмечают дистрофические и пролиферативные процессы в печени и почках, признаки катарального воспаления слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза аналогичны лечению и ветеринарно-санитарной экспертизе при интоксикации афлатоксинами.

6.1.4. Зеараленон

Зеараленон (F-2-токсин, эстрогенное вещество ФЭВ) – 6-(10-гидрокси-6-оксо-транс-1-ундецил)-β-резорциловой кислоты лактон. Хорошо

растворяется в полярных органических растворителях- ацетоне, ацетонитриле, хлороформе, плохо – в гексане, петролейном эфире.

Основной продуцент – гриб *F. Graminearum*, распространен в южной части РФ, а также во многих странах, выращивающих кукурузу на зерно. Споры гриба обитают в почве, откуда они попадают на вегетирующие растения и при благоприятных условиях (высокая влажность) прорастают, поражая колос или початок и образуя продукты своей жизнедеятельности – микотоксины. Наибольшей продуцирующей способностью грибы обладают на кукурузе, рисе, сорго, меньшей – на других зерновых культурах. Оптимальные условия образования микотоксина – влажность субстрата 45-50%, температура 15-30 °С.

Зеараленон является микотоксином вегетации и хранения, поэтому его образование происходит как в процессе вегетации растений, так и при хранении зерна с повышенной влажностью.

Зеараленон обладает выраженной эстрогенной активностью, в дозе 1,5 мг/кг корма вызывает у свиней вульвовагиниты, у стельных коров – аборт.

Иногда зеараленон может продуцироваться с дезоксиниваленолом и может наступать потенцированный эффект.

Токсикодинамика. Механизм интоксикации зеараленона недостаточно изучен и связан с эстрогенным действием.

Клиника. При интоксикации зеараленоном наблюдаются симптомы вульвовагинитов: общее возбуждение, зуд кожи, покраснение и набухание половых губ у свиноматок, отек препуциального мешка и набуханием молочных желез у кабанчиков. У отдельных животных отмечается выпадение влагалища, прямой кишки. Наблюдается каннибализм: погрызание хвостов, выпавших органов. У свиноматок нарушаются воспроизводительные функции, у самок других видов животных также наблюдаются аборт.

Лечение ветеринарно-санитарная экспертиза. Проводятся общие мероприятия по изъятию пораженных кормов, такое зерно можно использовать в ограниченных количествах в рационы птице.

При убойе животных в период развития клинических признаков (вульвовагиниты) половые органы утилизируют. Тушу и субпродукты выпускают в соответствии с Правилами осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов.

6.1.5. Охратоксины

Грибами – продуцентами охратоксинов являются грибы родов *Aspergillus* и *Penicillium*. Свое название получили по виду гриба первого продуцента этого микотоксина.

Из культуры гриба *A. ochraceus* выделено четыре орахнотоксина – А, В, С и D. Наибольшее санитарно-токсикологическое значение имеет охратоксин А.

Основные грибы-продуценты охратоксинов – грибы *A. ochraceus* и *P. veridicatum*. В странах с теплым климатом корма наиболее часто контаминированы охратоксином гриба *A. ochraceus*, в странах умеренного климата – гриба *P. veridicatum*. оптимальная температура субстрата, при которой идет наибольшее токсинообразование при культивировании, для грибов *A. ochraceus* – 280 °С и для грибов *P. veridicatum* – 200 °С.

Грибы – продуценты охратоксина А – достаточно часто обнаруживают в кормах в России, однако случаев заболевания животных зарегистрировано очень мало. Это связано с отсутствием чувствительного и специфичного метода определения охратоксина А в кормах.

Охратоксины, так же как и другие микотоксины, сравнительно быстро разрушаются в организме животных. Однако имеются сообщения, что микотоксин в зависимости от дозы может задерживаться в мышечной ткани и в мышцах свиней до 2 недель, в печени до 3 недель, в почках до 4 недель.

Охратоксин А – высокотоксичное соединение, ЛД₅₀ при оральном введении 20-28 мг/кг массы тела, обладает кумуляцией, более чувствительны свиньи, затем птица.

Токсикодинамика недостаточно изучена. Известно, что в крови быстро связывается с белками, полагают, что в кислой среде почек микотоксин освобождается от белка и проявляет нефротоксическое действие.

Клиника патологоанатомические изменения. Чаще бывает хронический токсикоз и проявляется очень слабо. У животных наблюдается жажда, полиурия, уменьшение прироста массы тела, в крови лейкоцитоз за счет лимфоцитов. У птиц общее угнетение, перья взъерошены, снижена продуктивность, на скорлупе яиц могут быть желтые пятна.

На вскрытии отмечают поражение почек, они увеличены, капсула местами сросшаяся с корковым слоем. На разрезе корковый слой бледный, под капсулой иногда кисты в 1-2 мм. В отдельных случаях почки увеличены с некрозом клеток. В полости брюшины много жидкости.

Ветеринарно-санитарная экспертиза. При вынужденном убое животных в случае охратоксикоза органы и ткани, и прежде всего почки, необходимо исследовать на присутствие микотоксина. МДУ охратоксина в мясе и субпродуктах не установлен. При обнаружении остатков микотоксина тушу и внутренние органы утилизируют.

6.1.6. Т-2-токсин

Т-2-токсин – продукт жизнедеятельности грибов рода *Fusarium*, поэтому до конца 60-х годов токсикозы, вызываемые этим микотоксином, диагностировали как фузариотоксикозы.

Основным продуцентом Т-2-токсина в условиях России является гриб *F. sporotrichioides*. Продукцирование Т-2-токсина на зерновых субстратах происходит при относительно невысоких температурах. Наиболее высокая концентрация Т-2-токсина установлена при выращивании гриба-продуцента на зерне пшеницы и кукурузы при температуре 8-14 градусов. При этих условиях и оптимальной влажности концентрации микотоксина в зерне к 40-50-му дню достигает 3-4 г/кг.

Т-2-токсин относится к первому классу опасности с величиной ЛД₅₀ для белых мышей и крыс при однократном оральном введении 5-10 мг/кг,

для цыплят 3-5 мг/кг массы животного. В дозе 2 мг/кг живой массы Т-2-токсин вызывает выраженные клинические признаки интоксикации у крупного рогатого скота, доза 3 мг/кг массы животного является смертельной; максимально переносимая доза Т-2-токсина для овец 6 мг/кг и поросят 3 мг/кг массы животного.

Грибы *F. sporotrichioides* широко распространены во всех зонах России. Уровень содержания микотоксина невысок и составляет 30-80 мг/кг.

Фузариотоксикозы зарегистрированы во многих областях России и Украины. Наиболее часто они возникают при выпасе животных по жнивью зерновых культур, включении в рацион зерна или зерноотходов, пораженных плесенью.

Т-2-токсин, также как и другие микотоксины, сравнительно быстро метаболируются в организме животных, превращаясь в более полярные соединения, такие, как НТ-2-токсин, Т-2-триол и Т-2-тетраол, обладающие меньшей биологической активностью.

Токсикодинамика. Т-2-токсин обладает резко выраженным дермато-некротическим действием, так же он действует на слизистые оболочки ротовой полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта и на клетки печени, кроветворных органов. В начале интоксикации развивается лейкоцитоз, а в последующем – лейкопения. С действием микотоксина на кроветворные органы при интоксикации, по-видимому, связаны снижение свертываемости крови и увеличение протромбинового времени.

Клиника патологоанатомические изменения. Симптомы интоксикации характеризуются воспалением слизистой оболочки ротовой полости с последующим появлением очагов некроза, губы и язык опухшие. Животные угнетены, малоподвижны, стоят с расставленными конечностями, тактильная и болевая чувствительность у них ослаблена, отмечается атаксия и потеря зрения. Из рта выделения серозно-слизистой жидкости, наблюдается учащение пульса, аритмия, потеря аппетита. У жвачных тимпания рубца и атония преджелудков, перистальтика усилена. У птиц выпадение перьев, истощение.

На вскрытии у павших и вынужденно убитых животных отмечают некроз слизистой оболочки ротовой полости, гемопозитических и лимфатических тканей, многочисленные точечные и полосчатые кровоизлияния в подкожной клетчатке, особенно в области подчелюстного пространства, грудной и брюшной стенок, дистрофические изменения в мышечной ткани, печени, почках.

Лечение ветеринарно-санитарная экспертиза. Проводят общие мероприятия, рекомендуется вводить внутривенно 40%-ный раствор глюкозы и 10%-ный раствор кальция хлорида, подкожно инсулин, кофеин, внутрь натрия сульфат. Эффективны так же противовоспалительные средства, такие, как преднизолон, дексаметазон, антигистаминные препараты, дифенилгиурамин.

При вынужденном убое животных в период развития клиники интоксикации органы и ткани исследуют на содержание остатков токсина методом ИФА. При обнаружении Т-2-токсина желудочно-кишечный тракт уничтожают, тушу и внутренние органы направляют на техническую утилизацию или многократно (1:10) разбавляют мясом здоровых животных и используют для приготовления вареных мясных продуктов.

6.1.7. Стахиботриотоксины

Продуцентами стахиботриотоксинов (сатротоксины, роридины, веррукарины) являются грибы *Stachybotrys alternans*, все микотоксины этой группы относятся к классу микроциклических трихотеценов.

Они устойчивы к действию повышенной температуры и кислот, частично подвергаются разрушению под действием щелочей. Хорошо растворяются в полярных органических растворителях (ацетоне, метаноле, этилацетате, ацетонитриле), практически не растворимы в воде.

Данные о токсичности стахиботриотоксинов очень скудные, ЛД₅₀ сатротоксина для белых мышей 1,4 мг/кг массы тела при интраперитонеальном введении.

Токсикодинамика. Все микотоксины этой группы подобно Т-2-токсину обладают резко выраженным дерматонекротическим действием.

Механизм токсического действия стахиоботриотоксинов, по-видимому, связан с местным некротическим действием микотоксинов на ткани животных и общим токсическим действием на центральную нервную и кровеносную системы. В результате этого в первый период особенно подострой или хронической интоксикации выражен небольшой лейкоцитоз, сменяющийся в последующем стойкой и резко выраженной лейкопенией.

Клиника и патологоанатомические изменения. При интоксикации в начале появляются воспалительные явления кожи вокруг рта и носа. Особенно характерны некротические поражения слизистой оболочки ротовой полости. Животные угнетены. Appetit понижен. Температура тела в норме.

У павших и вынужденно убитых животных находят некротические процессы на коже вокруг рта, носа, на слизистых оболочках ротовой полости, глотки, пищевода, пилорической части желудка. При выраженной степени токсикоза отмечают геморрагический диатез, дистрофию паренхиматозных органов.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Антидоты не разработаны. Проводят общие мероприятия: исключить из рациона пораженные корма и подстилки. Для профилактики развития некротических процессов назначают отвары из крахмала, мучную болтушку, а также антибиотики.

При интоксикации животных с мясопродуктами поступают также, как и в случае с Т-2-токсинами.

6.2. Токсины животного происхождения

6.2.1. Токсины змей

Количество змей на земле достигает около 400, а в России и странах СНГ встречаются до 58 видов, 10 из которых ядовиты и могут представлять опасность.

В России чаще встречаются разные виды гадюк: на Северном Кавказе, в Калмыкии, степных районах Ставрополя, Ростовской и Воронежской областях гадюка степная, кавказская, рогатая (песчаная).

В Закавказье и на юге Средней Азии – гюрза (*V. lebetina*), на Дальнем Востоке – щитомордник восточный (*Ancistrodon blomhoffi*), в республиках Средней Азии – щитомордник Паласа, или обыкновенный (*A. halys*), эфа песчаная (*Echis carinatus*), серая кобра (*Naja oxiana*).

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, в норах и на деревьях. Питаются лягушками, грызунами, ящерицами, птицами и насекомыми.

В спячку гадюки и щитомордники впадают с первым снегом, гюрза – в октябре, кобра в сентябре. Зимуют змеи в норах грызунов. Живут 10 и более лет. По способу размножения различают яйцекладущих змей (кобра, гюрза) и живородящих (эфа песчаная, щитомордники, гадюка степная и др.).

По форме и расположению зубов змеи условно подразделяются на три группы:

1) гладкозубые – ужи и полозы. Многие из них не ядовиты, их зубы однородные, гладкие, без каналов. Однако среди них встречаются виды, слюна которых содержит токсические вещества (полоз разноцветный – *Coluber ravergeri*, тигровый уж – *Rhabdophis tigrina* и медянка обыкновенная – *Coronella austriaca*), а ложные ужи, или подозрительно ядовитые, имеют ядовитую железу, протоки которой открываются у основания ядовитых зубов. Но у них зубы расположены в глубине пасти на заднем крае верхнечелюстной кости, поэтому змея кусает только тогда, когда жертва находится во рту;

2) заднебороздчатые змеи – кошачья и ящерные змеи, стрела-змея и др. Их ядоносные зубы с желобком на передней поверхности расположены на заднем конце верхней челюсти далеко в ротовой полости, поэтому мало опасны для животных и человека. Их иногда называют подозрительно ядовитыми;

3) переднебороздчатые змеи – гадюки, гюрза, щитомордники, кобра и др. У них ядоносные зубы расположены в переднем отделе верхней челюсти.

Зубы змеи при закрытой пасти лежат под языком продольно, а при раскрытой ротовой полости они располагаются перпендикулярно верхней челюсти. При укусе животного или человека зубы легко вонзаются в кожу и мышечную ткань. Змея при этом пытается оставить жертву и устремляется вперед, и между зубом и тканью образуется пространство, куда стекает токсин.

Токсиновыделяющие железы расположены по обеим сторонам головы, позади глаз и обвиваются височными мышцами, а протоки открываются у основания ядовитого зуба. Токсин при проникновении зуба в ткань вводится в рану в результате рефлекторного сокращения височных мышц, окружающих ядовитую железу.

Нужно отметить, что укусы змеями животных очень редки и наблюдаются они чаще весной, иногда осенью. Змеи кусают конечности, вымя и область морды, когда животные тревожат их или наступают. Обычно, большинство змей стараются уползти.

В зависимости от глубины укуса токсин попадает под кожу, внутримышечно и в исключительных случаях в кровеносный сосуд.

Токсическое вещество представляет собой вязкую, бесцветную, желтоватого или зеленоватого оттенка жидкость без запаха и вкуса. Оно быстро разрушается в органических веществах (хлороформе, спирте этиловом, эфире), в растворах калия перманганата, аммиака, многих красках (бриллиантовой зелени, метиленовой сини и др.) и при длительном воздействии высоких температур.

При одном укусе у гадюк выделяется 5-10 мг токсина, у щитомордников – 20-70 мг, у кобры – 50-220 мг. При электростимуляции у змей можно получить в несколько раз больше сырого токсического вещества. Наиболее чувствительны к змеиному токсину лошади, крупный рогатый скот, овцы, интоксикации свиней редки, так как жировая ткань препятствует всасыванию токсина.

Токсикодинамика и клиника. Змеи выделяют токсическое вещество, которое содержит ферменты фосфолипазу, гиалуронидазу, фосфодиэстеразу

α -аминокислот, нуклеотидазу и др., а также муцин, муциноподобные тела и бактерии ротовой полости, что указывает на филогенетическую связь ядовитых желез с эндокринными железами пищеварительного тракта. У змей аспидов и морских змей в состав токсина входят токсические полипептиды (нейротоксины), нарушающие передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах, что приводит к частичному расслаблению скелетных и дыхательных мышц. В нем содержится также фермент ацетилхолинэстераза, расщепляющий ацетохолин, что еще в большей степени расслабляет мышцы. У гадюк и щитомордников в яде присутствуют протеолитические ферменты, которые повышают проницаемость сосудов, в силу чего и развиваются большие геморрагические отеки, выражен гемоллиз эритроцитов, понижается артериальное давление. Токсин гюрзы, эфы, щитомордников и кобры может вызвать внутрисосудистое свертывание крови.

Действие токсина зависит от напавшего вида змей, места и глубины укуса, чем ближе к голове, тем быстрее проявляется клиника.

Токсины гадюки сначала вызывают возбуждение животного, а затем угнетение (сонливость). При этом отмечают жажду, одышка, учащение сердечной деятельности, кровяное давление резко понижается. Место укуса сильно отекает; вокруг него появляются геморрагические пузыри, под которыми ткани некротизируются.

На месте укуса эфы сильная боль и быстро распространяющийся отек, затем беспокойство животных и общая интоксикация.

Токсин кобры оказывает нейротропное, гемолитическое и гепатотоксическое действие. Быстро снижается кровяное давление, после общего возбуждения наступают адинамия (обездвиживание) и сонливость, дыхание резко ослабляется, может наступить расслабление дыхательных (межреберных) мышц. Угнетается дыхательный центр, нередко наступает его паралич.

Укус щитомордника вызывает сильную боль, животное беспокоится; на непигментированных участках кожи наблюдаются покраснение и

припухлость, сосуды сужаются, а затем расширяются, в результате происходит геморрагический отек. В последующем выражено угнетение животного. Смерть наступает от паралича диафрагмы и остановки дыхания.

Патологоанатомические изменения. У животных трупное окоченение развивается медленно, легкие гиперемированы и отечны. Печень и почки имеют значительные очаги жирового перерождения с отдельными участками некроза. Сердце дряблое, цвета вареного мяса. Селезенка увеличена и гиперемирована, с точечными кровоизлияниями.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Применяют моновалентные противозмеиные сыворотки «Антигюрза» и «Антиэфа» и поливалентные сыворотки против токсинов кобры, гюрзы и эфы. Если они отсутствуют, укушенному животному придают боковое положение (голова ниже тела) и проводят симптоматическое лечение: применяют 10-20%-ные растворы кофеина, кровозамещающие жидкости, 1-2%-ные растворы промедола (лошадям 0,015-0,05г, коровам 0,004-0,008г), 2,5%-ный раствор аминазина (1-2 мг/кг) и 10 ЕД инсулина. Место укуса гадюки обрабатывают 5%-ным спиртовым раствором йода, в зону укуса вводят раствор гепарина в дозе 5-10 тыс. ЕД, внутривенно – 20%-ный раствор натрия тиосульфата и 10%-ный раствор кальция хлорида (по 0,5 мг/кг), а также 40%-ный раствор глюкозы (0,5-1 мг/кг), для обезболивания раствор новокаина.

Противопоказано наложение жгута выше места укуса, нежелательны разрезы и прижигания в области укуса, так как в таких случаях образуются долго не заживающие язвы и в них проникает вторичная инфекция.

У выздоровевших животных нередко отмечается длительное заболевание печени, почек и других внутренних органов.

Мясо, продукты от вынужденно убитых животных после бактериологических исследований направляют на промышленную переработку или изготовление вареных и консервированных изделий.

В случае убоя после полного выздоровления место укуса зачищают (удаляют) и утилизируют, а мясо выпускают без ограничений.

6.2.2. Токсины пауков

Пауки – членистоногие насекомые, насчитывается их в природе огромное количество, но токсикологическое значение имеют скорпионы, фаланги и каракурт.

Скорпионов насчитывается около 12 видов, в Средней Азии, на Кавказе и в Крыму встречается желтый скорпион. Они ночные насекомые, обитают в селениях, под камнями, в развалинах, жалят животных и человека очень редко и в порядке самозащиты. Токсин скорпиона представляет токсальбумин, который вырабатывается парными железами и выводится протоком на верхушку жала. Железа снабжена мощными мышцами, сокращения которых обеспечивают впрыскивание токсина при укусе.

Фаланги относятся тоже к членистоногим насекомым, распространены на юге России в степных и горных районах, являются ночными хищниками, днем прячутся под камнями, в щелях. Укус фаланги вызывает интоксикацию, но желез, вырабатывающих токсины у них не обнаружено. На месте укуса развиваются флегмонозно-воспалительные процессы, в последующем слабость, рвота (у свиней и собак), одышка, усиление потоотделения (у лошадей), тетанические судороги, иногда гибель животных. Причиной таких последствий укусов фаланги нужно считать осложнения вторичной инфекцией, вносимой загрязненными холицерами.

Каракурты - членистоногие пауки, имеют большее токсикологическое значение. Название киргизское, означает кара - «черная», курт - «смерть».

Обитают каракурты в степных районах Астрахани, Дагестана, Калмыкии.

Самцы достигают 10 мм длины, самки - 15 мм. После спаривания самка съедает самца. Каракурты при укусе впрыскивают токсин в ранку на глубину 0,5 мм. Ядовитая железа находится в головогрудке, проток ее открывается на вершине челюстных коготков. Более чувствительны к токсину каракурта верблюды, лошади и крупный рогатый скот, укус двух пауков может вызвать гибель верблюдов. Смертность среди верблюдов составляет 32%, среди

лошадей - 16% и среди крупного рогатого скота - 12%, устойчивы к токсину-каракурта собаки, овцы, свиньи и кролики.

Токсикодинамика. В состав токсического вещества каракурта входят нейротоксины белковой природы и ферменты гиалуронидаза, фосфодиэстераза, холинэстераза и кининаза, действующее начало - нейротоксин (белковое вещество альфа-латротоксин), в области пресинаптических нервных окончаний токсин взаимодействует с белком рецептора. В результате происходит лавинообразное высвобождение нейромедиатора, резкое уменьшение его в синапсе через 30 - 50 мин и блокада нервно-мышечной передачи возбуждения.

Клиника и патологоанатомические изменения. На месте укуса через 2-3 мин образуется красное пятнышко, через 15-20 мин оно достигает 8 мм в диаметре. Через 1 ч в месте укуса отмечается сильная боль, в связи, с чем животные сильно беспокоятся, не едят и не пьют. Далее наблюдаются фибриллярные подергивания скелетных мышц (мышечная дрожь), обильное слюноотечение, повышенное потоотделение, адинамия, зрачки расширены, слизистые оболочки синюшны, пульс частый, одышка, сердечный толчок ослаблен, кровяное давление повышается. Отмечаются также задержка мочеиспускания и дефекации, повышение температуры тела. Такая клиника наблюдается 2-7 ч после укуса, затем постепенно проходит, если не наступает смерть.

На вскрытии у животных обнаруживают отек легких, кровоизлияния в паренхиматозных органах.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Животным вводят противокаракуртовую сыворотку внутримышечно или внутривенно. Эффективно внутривенное введение 0,25%-ного раствора новокаина, 10%-ного раствора кальция хлорида и магнезии гидросульфита.

Не позже 2-3 мин после укуса можно прижечь укушенное место воспламеняющейся спичкой.

В случае вынужденного убоя после лабораторных исследований мясо и субпродукты направляют на изготовление вареных колбас и консервов или проварку в кусках по 2-3 кг в течение 1-2 ч.

6.2.3. Токсины насекомых (пчел и ос)

К ядовитым перепончатокрылым относятся: пчела медоносная (*Apis mellifera*) и оса – перепончатокрылые насекомые, распространенные на всех континентах мира; среди них и среднерусские расы.

Они обладают жалом (кроме муравьев), которое является яйцекладом, соединен с кислой и щелочной ядовитыми железами, впадающими в общий резервуар, который соединен с жалом, при увлажнении секрет обеих желез поступает в ранку. Пчела вводит в ранку с токсином смесь изоамилацетата, изоамилпропионата и изоамилбутирата, являющихся аттрактантами, привлекающих к жертве других особей.

Пчела жалит круто изгибая конец брюшка к низу и наносит удар жалом, стержень жала состоящий из непарного стилета и парных колющих щетинок, погружается в кожные покровы. По продольным каналам щетинок токсин попадает в ткань животного, при этом погибает. У ос жало длиннее и саблевидно-изогнутое. Выделяется 0,2-0,3 мг токсина, он быстро разрушается окислителями, протеолитическими ферментами пищеварительного тракта.

Чаще пчелы жалят лошадей, работающих в поле из-за запаха пота, известны случаи гибели лошадей и крупного рогатого скота от массовых укусов пчел. Токсины ос действуют, так же как и токсины пчел.

Токсикодинамика. В состав токсина входят ферменты (фосфолипаза, гиалуронидаза, фосфатаза, альфа-глюкозидаза, бета-галактозидаза), токсические полипептиды (мелиттин, апамин, МСД-пептид, тертиапин, секапин), биогенные амины (серотонин, гистамин, катехоламины).

Фосфолипаза состоит из 129 аминокислотных остатков, разрушающих мембраны эритроцитов и тучных клеток и нарушающих высвобождение медиаторов в области нервных окончаний. Гиалуронидаза повышает

проницаемость кровеносных сосудов, что ускоряет всасывание и общее действие пчелиного токсина на организм.

Мелиттин-состоит из 26 аминокислотных остатков (составляют 50% токсина) и оказывает цитолитическое действие – вызывает прямой гемолиз эритроцитов и высвобождает гистамин из тучных клеток. МСД-пептид состоит из 22 аминокислотных остатков, дегранулирует тучные клетки и высвобождает из них гистамин, апамин обладает нейротропным действием, состоит из 18 аминокислотных остатков и вызывает тремор скелетных мышц.

В результате гистаминного действия пчелиного токсина увеличивается проницаемость сосудов, оказывает выраженное действие также на сердечно-сосудистую систему и снижает кровяное давление. Кроме того обладает антикоагуляционным свойством, блокируя ферментную активность.

Клиника и патологоанатомические изменения. Проявление симптомов зависит от дозы токсина и чувствительности организма. На ужаленных местах кожи появляется болезненная припухлость, синюшный оттенок, может быть сыпь. Животные возбуждены, отмечается пенистое истечение из ротовой и носовой полостей, дыхание учащенное, температура тела повышается. Появляются клонические и тетанические судороги.

У пострадавших от ужаления животных отмечают геморрагии на слизистых оболочках, кровь несвернувшаяся, гиперемия и отек легких.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Необходимо удалить жало, пораженные места кожных покровов обмывают холодной водой и обкалывают раствором новокаина, в вену вводят 20-40% раствор глюкозы (0,5-1 мл на 1 кг массы), антигистаминные препараты инъецируют внутримышечно или подкожно (1%-ный раствор димедрола лошадям 0,2-0,4 г, коровам 0,3-0,6, собакам 0,02-0,04 г). При судорогах применяют успокаивающие средства (аминазин, снотворные средства), лошадям показано внутривенное введение 5-7%-ного раствора хлоралгидрата 200-300 мл, крупному рогатому скоту – 50-70 мл, мелким животным гексенал.

Назначают витаминные препараты (витаминов С, РР, К и др.) и симптоматические средства (раствор кофеин-бензоата натрия и др.)

Мясопродукты при вынужденном убое ужаленных животных подвергаются бактериологическому исследованию и по результатам анализа принимают решение об их использовании в соответствии с Ветеринарным законодательством.

ГЛАВА 7. Боевые токсические вещества (БТВ)

7.1. Общая характеристика и классификация

боевых токсических веществ

Необходимо вспомнить, что впервые человек начал применять БТВ в глубокой древности, не зная всех токсинов различной природы, для охоты, борьбы с другими себе подобными и тем самым положил основу данной группы веществ.

Боевые токсические вещества – это токсичные соединения, которые используются для снаряжения химических боеприпасов, т.е. для производства химического оружия.

Токсины в организм проникают через органы дыхания и кожу через раневые поверхности, и желудочно-кишечный тракт. Они могут оказывать местно-раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей.

Современные БТВ являются жидкими, твердыми или газообразными веществами, могут быть парообразными, в виде тонкодисперсного (туман, дым) или грубодисперсного (морось) аэрозоля в капельножидкой форме.

БТВ, с учетом специфического действия и признаков поражения животных подразделяют на шесть групп: нервно-паралитические, кожно-нарывные, общетоксические, удушающие, слезоточивые и раздражающие, психотомиметические (психотропные).

7.2. БТВ общего действия

В эту группу БТВ входят разнообразные химические соединения как по токсическому действию, так и по химическому строению. Они являются

летучими быстродействующими веществами, вызывающими гибель животных и человека при поступлении аэрозольным путем в результате нарушения дыхательной функции организма. Поступают они в организм главным образом через органы дыхания. В качестве БТВ общетоксического действия чаще используются синильная кислота и хлорциан.

Синильная кислота. Прозрачная летучая жидкость с запахом горького миндаля, на месте поражения удерживается летом 5—10 мин, зимой—до 1 ч., растворяется в воде и органических растворителях, гидролизуется в воде с образованием токсических веществ.

Хлорциан. Летучая жидкость без цвета. При хранении разрушается со взрывом.

Токсикодинамика. Синильная кислота действует на внутриклеточные ферменты, которые находятся в митохондриях клеток и обеспечивают тканевое дыхание и тканях организма блокируются цитохромоксидазы — ферменты, воспринимающие кислород, что приводит к прекращению клеточного дыхания на стадии усвоения кислорода клетками тканей. При этом поступление кислорода в кровь и его перенос гемоглобином к тканям не нарушаются, артериальная кровь, насыщенная кислородом, переходит в вены, поэтому кожные покровы и слизистые оболочки имеют ярко-розовую окраску.

Более чувствительны к синильной кислоте собаки и обезьяны, малочувствительны куры.

Хлорциан — быстродействующее БТВ, в 2—4 раза менее токсичен, чем синильная кислота, обладает общетоксическим действием, как и синильная кислота, кроме этого вызывает сильное раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей.

Клиника. Действие высоких концентраций паров синильной кислоты, как правило, вызывает молниеносную интоксикацию: отмечают одышку, кратковременное двигательное возбуждение, судороги, животное падает на

землю, смерть наступает от паралича дыхательного центра в продолговатом мозге при этом работа сердца продолжается еще 5—8 мин.

При более продолжительном течении легкой и средней степени интоксикации регистрируют общую слабость, учащенное дыхание, расширение зрачков и покраснение видимых слизистых оболочек.

Интоксикация хлорцианом вызывает такую же клинику, как и при поражении синильной кислотой, кроме того, отмечается раздражение слизистых оболочек органов дыхания и конъюнктивы.

Патологоанатомические изменения. У животных при гибели в первые минуты или часы после интоксикации, слизистые оболочки, на разрезе внутренние органы, особенно печень, легкие, головной мозг ало-красного цвета, запах горького миндаля, кровь алая, не свернувшаяся, сосуды полнокровны; множественные кровоизлияния в головном мозге и его оболочках, под серозными покровами грудной и брюшной полостей и в паренхиме легких.

Лечение. Для фармакотерапии интоксикации синильной кислотой используют метгемоглобинообразователи (амил нитрит, пропил нитрит, азоамилнитрит и др.). Амилнитрит и пропилнитрит применяют ингаляционным путем, для чего содержание одной или двух ампул вводят в носовые отверстия животного.

При отсутствии этих средств, вводят внутривенно 30%-ный раствор натрия тиосульфата и хромосмон (1%-ный раствор метиленовой сини в 25%-ном растворе глюкозы) из расчета 100—200 мл крупным животным и 10—20 мл мелким. После введения глюкозы внутривенно инъецируют натрия тиосульфат.

При тяжелой интоксикации ингалируют карбоген (95 % кислорода и 5 % углекислого газа), проводят искусственное дыхание и вводят средства, возбуждающие дыхательный центр – лобелии (под кожу) крупным животным 0,05-0,2 г, мелким 0,0015- 0,01 г.

Ветеринарно-санитарная экспертиза. Разделку проводят только в вертикальном положении туш для достижения полного обескровливания. При вынужденном убое внутренние органы и головы утилизируют, а мясо подвергают физико-химическим и бактериологическим исследованиям и кипятят в открытых котлах в течение 1 ч. За этот срок синильная кислота как легколетучее вещество испаряется. При необходимости проводят биопробу.

7.3. Нервно-паралитические боевые токсические вещества (БТВ)

Токсические вещества нервно-паралитического действия в настоящее время является основным химическим оружием, обладают высокой токсичностью, легко проникают в организм животных через дыхательные пути, неповрежденные кожные покровы и пищеварительный тракт, и при этом они не раздражают места проникновения, и быстро избирательно поражают ЦНС, по физико-химическим свойствам весьма стойкие.

Наибольшее токсическое значение имеют зарин, зоман и U-газы, которые являются фосфорорганическими соединениями. Зарин – жидкость соломенно-желтого цвета со слабым фруктовым запахом, хорошо растворяется в органических растворителях и воде; зоман – светло-желтого цвета жидкость с запахом, напоминающим запах камфоры, хорошо растворяется в органических растворителях, плохо – в воде; V-газы – бесцветные слаболетучие жидкости без запаха, плохо растворимые в воде.

Пары зарина и зомана тяжелее воздуха в 5-6 раз. Активность зомана на местности сохраняются от 3 до 7 дней в летнее время и 2—3 недели зимой, зарина соответственно несколько часов летом и 3-5 дней зимой.

Со временем зоман и U-газы разрушаются с образованием нетоксичных продуктов. В сточных водах поражающие свойства зарина сохраняются до 25 суток, зомана – до 2,5 мес.

Наиболее токсичны при проникновении через слизистые оболочки и раневые поверхности и менее – при поступлении в организм через неповрежденную кожу и особенно токсичны при попадании их в организм орально, когда они слизываются с кожных покровов или других предметов. К

накожному воздействию зарина и зомана наиболее чувствительны крупный рогатый скот и птицы, менее – собаки и кролики. При проникновении зарина через дыхательные пути более чувствителен крупный рогатый скот, чем лошади, овцы, собаки и другие животные. При поступлении через органы пищеварения, более чувствительны свиньи, собаки и кролики, менее – крупный рогатый скот, а так же молодняк травоядных и самцы взрослых животных.

Повторные воздействия БТВ может вызвать возрастающее угнетение ацетилхолинэстеразы.

Токсикодинамика и токсикокинетика. Зарин кумулируется в наибольшем количестве в головном и спинном мозге, легких, сердце, печени, почках и скелетных мышцах, зоман – в основном в тех же органах, но меньше в головном и спинном мозге, быстро разрушается зарин, медленнее – зоман и очень медленно – V-газы.

Зарин в организме инактивирует ацетилхолинэстеразу, зоман угнетает бутирилхолинэстеразу, а V-газы взаимодействуют с холинэстеразой и холинореактивными структурами в синапсах подобно ацетилхолину. В них накапливаются избыточные количества ацетилхолина, оказывая холиномиметическое действие в основном на М-холинорецепторы гладких мышц, экскреторных желез, в сердце, а в больших количествах на М-холинорецепторы головного и спинного мозга и на Н-холинорецепторы скелетных мышц. При этом отмечают бронхоспазм, миоз (сужение зрачков), нарушается аккомодация, усиливаются сокращения желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки, происходят интенсивная секреция экскреторных желез, брадикардия, понижение кровяного давления. Кроме того, у животных бывают фибриллярные подергивания скелетных мышц, тремор и клонико-тонические судороги с последующими парезами и параличами.

Клиника. При интоксикации БТВ этой группы у животных наблюдают сужение зрачков и расстройство аккомодации, что снижает зрение, на

слизистые оболочки органов дыхания возникают бронхоспазм и обильное выделение секрета в верхних дыхательных путях, у животных в таких случаях отмечают приступы кашля и одышку, ноздри расширены, рот открыт, язык высунут, видимые слизистые оболочки синюшны. При попадании БТВ внутрь появляются усиленная перистальтика, частая дефекация, со спазматическими сокращениями мышц желудка и кишечника у жвачных вызывает тимпанию, а у лошадей – метеоризм кишечника и симптомокомплекс колик.

После резорбции вначале животные становятся пугливыми, чувствительность у них повышена, отмечаются жевательные движения, сужение зрачков, обильное слюнотечение, особенно у овец, крупного рогатого скота, лошадей и других животных (у свиней рвота), частые дефекация и мочеиспускание, экспираторная одышка, замедление или учащение сердцебиения, локальный тремор скелетных мышц, обильное потоотделение, переступание конечностями, частые движения ушами и неудержимое стремление вперед. Затем возникают угнетение чувствительности, угасание зрительных и слуховых рефлексов, клонико-тонические судороги скелетных мышц, резкая асфиксия и расстройство сердечной деятельности. Перед падением животные опускаются на передние конечности и так стоят некоторое время с опущенными головами.

В завершающей стадии болезни у животных наблюдают боковое положение тела, они иногда делают плавательные движения конечностями, слизистые оболочки ротовой полости языка и носа резко цианичны, чувствительность полностью утрачивается, язык выпадает, кал и моча выделяются постоянно.

В зависимости от способа проникновения БТВ клиника проявляется неодинаково, и различают три течения поражения животных: молниеносное, острое и хроническое.

Молниеносное течение характеризуется резким бронхоспазмом и гибель животных наступает от удушья.

При острой интоксикации выражены все характерные симптомы поражения БТВ и животные в этих случаях гибнут в первые часы в результате остановки дыхания.

Хроническое течение характеризуется постепенным снижением уровня ацетилхолинэстеразы в сыворотке крови и всюду в органах и тканях проявляется холиномиметическое действие ацетилхолина, заканчивающееся парезами и параличами мышц.

У животных при легкой степени поражения ингаляционным путем через 2-3 ч отмечают кашель, бронхоспазм, пугливость, повышенные ответные рефлекторные реакции, двигательное возбуждение, брадикардию, усиление перистальтики, частые дефекацию и мочеиспускание, локальный тремор скелетных мышц. Холинэстераза сыворотки крови угнетается на 20-30 %. Эти симптомы постепенно проходят, и животные обычно к концу первых суток выздоравливают.

При средней тяжести поражения в случае ингаляционного поступления ФОБ клиника появляется через 1-2 ч. Симптомы, как правило, те же, что и при легкой интоксикации, только более выражены. Кроме того, усиливаются жевательные движения, наблюдают обильную саливацию, губы отвисают, животные стонут, чувствительность угнетена, слуховые и зрительные рефлексы понижены, выражены тремор и клонико-тонические судороги скелетных мышц, обильное потение, атаксия, что приводит к падению животного. Уровень холинэстеразы в сыворотке крови в это время снижается на 30-60 %. Однако, и при такой выраженной клинике животные через 5-6 ч самостоятельно поднимаются на ноги и постепенно в течение 2-3 суток выздоравливают.

Клиника тяжелой степени ингаляционной резорбтивной интоксикации такая же, как при средней тяжести интоксикации, однако, более выражена и протекает с повышенной температурой, сильными тетаническими судорогами скелетных мышц и резкой асфиксией. Животные дышат через рот, кровяное давление понижено, язык выпавший, непроизвольно

выделяются моча и кал, уровень холинэстеразы понижается на 80-100 %. Без лечения животные погибают в течение нескольких часов.

Такая же клиника при разных степенях интоксикации БТВ наблюдается при поступлении ФОБ через кожу и пищеварительный тракт, естественно, с более выраженными изменениями в местах первоначального проникновения.

Диагноз интоксикации БТВ ставится по снижению уровня холинэстеразы в сыворотке крови (на 30-100 %) и на основании типичных клинических симптомов (сужение зрачков, синюшность видимых слизистых оболочек, бронхоспазм, спазм глотки, общее двигательное возбуждение, клонико-тонические судороги скелетных мышц и др.). От интоксикации синильной кислотой отличают по ярко-розовому окрашиванию видимых слизистых оболочек при интоксикации кислотой и отсутствию явлений спазма мышц бронхов, глотки и нормальному уровню холинэстеразы.

Патологоанатомические изменения. У павших животных отмечают сужение зрачков, синюшность слизистых оболочек, язык выпавший, скопление большого количества слюны в ротовой полости. На вскрытии кровь не свернувшаяся, темно-вишневого цвета, сосуды головного мозга расширены. Легкие полнокровны, с кровоизлияниями под плеврой, очаговый отек и скопление пенистой жидкости в бронхах и трахее, полости сердца расширены, кровоизлияния по ходу кровеносных сосудов. Почки и печень полнокровны, кишечник четкообразно сокращен, сосуды брыжейки расширены.

Лечение. В качестве антидота используют внутримышечное введение холинолитических средств и реактиваторов холинэстеразы: 1%-ный раствор атропина (крупному рогатому скоту 0,5 мг сухого вещества на 1 кг, лошадям 1, овцам 5-10, свиньям 0,5 мг/кг), фосфолитин используют в форме 75%-ной водной взвеси (крупному рогатому скоту и лошадям 10мл, телятам 2,5, овцам 0,5, ягнятам 0,1, свиньям 1,5, поросятам 0,3 мл). Фосфолитин с реактиватором холинэстеразы – дипироксимом (ТМБ-4) (75%-ная водная смесь фосфолитина 1,5 части + 20%-ный водный раствор ТМБ-4 1 часть)

вводят лошадям и коровам в количестве 15 мл, телятам 4, овцам 1, ягнтям 0,2, свиньям 2,5, пороссятам 0,6 мл.

Эти препараты весьма эффективны и оказывают помощь в случаях их раннего применения даже при поступлении в организм животных БТВ в смертельных дозах.

Кроме этого проводят симптоматическое лечение внутривенным введением 0,2%-ного раствора витамина В₁ (0,5 мл/кг) в 10%-ном растворе глюкозы.

Ветеринарный осмотр и ветеринарно-санитарная экспертиза. При интоксикации животных БТВ подвергают ветеринарной обработке и проводят антидотное лечение, что отражают в ветеринарном свидетельстве.

7.4. БТВ кожно-нарывного действия

БТВ этой группы поражают животных в капельножидком и парообразном состоянии, они быстро всасываются через слизистые оболочки и кожные покровы и оказывают общее действие на организм, а в местах первоначального воздействия вызывают воспалительно-некротическое поражение тканей. Эти вещества длительно загрязняют местность и предметы, находящиеся на ней. Основные представители этой группы – иприт и люизит.

Иприт. Малолетучая маслянистая жидкость от желто-бурого до бурочерного цвета с запахом горчицы, чеснока или резины, плохорастворим в воде (0,03-0,08 % в зависимости от ее температуры), хорошо – в органических растворителях (бензоле, бензине), жирах и маслах. Легко впитывается строительными материалами, текстильными и резинотехническими изделиями, кожей, бумагой.

Высокотоксичен для животных, проникает в организм через кожу, конъюнктиву, органы дыхания и пищеварительный тракт (с кормом) как в парообразном, или капельножидком состоянии. Более чувствительны к нему крупный рогатый скот, свиньи и кролики. Быстрее поражаются участки тела с малым шерстным покровом (промежность, половые органы, вымя и др.).

Токсикодинамика. Иприт в тканях взаимодействует с аминокислотами, вызывая денатурацию белка и разрушение тканевых ферментов (в первую очередь гликолитических и дезоксирибонуклеиновой кислоты). Местно вызывает воспалительный процесс с умеренным отеком, заканчивающийся некрозом с вялым заживлением пораженных участков. Накапливается преимущественно в легких, почках, печени, в меньшей степени в ЦНС.

Клиника и патологоанатомические изменения. При попадании иприта на кожу клинические симптомы появляются через 1-8 ч и более. При легкой степени поражения отмечают скоро проходящее беспокойство и некроз поверхностных слоев кожи. В случае средней степени интоксикации животных через 10—30 мин отмечают беспокойство, затем через 2-3 ч у них отмечается сильное возбуждение, сменяющееся через 5-6 ч резким угнетением, при этом повышается температура, пульс учащается, сердечная деятельность и дыхание ослабляются, перистальтика кишечника усиливается. Кожные покровы летом заживают через 3-4 недели, зимой – через 2-3 мес.

У лошадей при тяжелой степени поражения через 7-8 мин отмечают сильное беспокойство и общее двигательное возбуждение, фибриллярные подергивания мышц, клонико-тонические судороги, дрожание конечностей и сильное потоотделение, которое прекращается через 2-3 ч, а через 4-5 ч наступает сильное угнетение, температура тела повышается до 40 °С. Животные не реагируют на раздражители, не едят, походка шаткая, зрительные и слуховые рефлексы резко снижены, пульс частый и слабый, аритмия, кровяное давление снижается, дыхание частое и поверхностное. Гибель животные наступают на 2-3-й день, иногда через 2-4 недели.

Кожные реакции проявляются в меньшей степени у жвачных животных, некрозы образуются на поверхности кожи; на малошерстных кожных покровах развиваются более выраженные некротические явления.

Иприт долгое время у овец остается на шерсти (до 12 ч и более).

У свиней иприт проникает через кожу достаточно быстро и вызывает сильнейший зуд и поверхностные некрозы; глубокие некрозы бывают только на ушах.

При проникновении иприта через кожу у павших животных отмечают отеки кожи и подкожной клетчатки, гнойно-некротические участки и язвы, инфильтраты в подкожной клетчатке, кровоизлияния под эпи- и эндокардом, в головном и спинном мозге, под серозными оболочками кишечника, дегенеративные изменения в паренхиматозных органах.

Ингаляционное поступление иприта сильно поражает органы дыхания и глаза, а в тяжелых случаях повреждается нервная система.

Латентный период при легкой форме составляет 1-2 ч, после которого животные часто мигают, конъюнктив покрывшаяся и увлажнена, через 2-3 ч наблюдаются покраснение и отек слизистой оболочки носа, на 2-й день развиваются конъюнктивит, ринит и ларингит, животные выздоравливают на 4-5 дней.

Средняя степень интоксикации характеризуется латентным периодом в 20-30 мин частым миганием и слезотечением. Через 2-3 ч конъюнктив, веки и слизистая оболочка носа отекают и появляется светобоязнь, на 2-е сутки глазная щель полностью закрывается, из нее вытекает гнойное истечение, роговица мутнеет и изъязвляется, из носовых отверстий обильно выделяется слизистый экссудат, который в дальнейшем становится гнойным. Иногда у животных могут появляться болезненный кашель, дыхание болезненное и сопящее, раннее описанных симптомов. Выздоровление большинства животных наступает на 7-10-й день; тяжело больных убивают.

При тяжелой степени интоксикации через 10—15 мин отмечают такие же симптомы, как и при средней степени поражения, но в дополнение регистрируют общее возбуждение, частые глотательные движения, позевывание и фырканье, через 8-10 ч помутнение и изъязвление роговицы, глаза закрываются; через сутки появляется гнойное истечение из глаз и животные слепнут. Слизистая оболочка носа гиперемирована, отечна, из

носовых отверстий вначале серозное, а затем гнойное истечение. Дыхание затрудненное, сопящее с признаками удушья. Частый, болезненный кашель, мокроты с гнойно-фибринозными пленками. Сердечная деятельность ослаблена, пульс частый и слабый, кровяное давление понижено.

Больные животные ритмично качают головой, походка шаткая, наблюдают мышечную дрожь, судороги, гибель животных наступает на 5-6-й день.

При этом у животных отмечают язвенный конъюнктивит, скопление гноя в углах глаз и в носовых отверстиях, в остром процессе отмечают множественные кровоизлияния на слизистой оболочке носа, гортани и трахеи; в бронхах гнойные пробки и фибриновые пленки; в легких катарально-фибринозная пневмония; в сердце кровоизлияния под эпи- и эндокардом.

Когда иприт поступает с кормом, воздействию подвергаются ротовая полость, пищевод и желудок, в меньшей степени кишечник.

Легкая форма интоксикации наступает через 5-7 ч и согревание дается гиперемией и отеком слизистой оболочки ротовой полости, а через 1—2 дня отекает лицевая часть, затем наблюдаются поверхностный некроз в ротовой полости, повышенное слюноотделение и понижение аппетита. После отторжения некротизированных участков в ротовой полости через 5-6 дней, выздоровление наступает к 20-му дню.

Тяжелая интоксикация в теплое время длится всего лишь 20-30 мин, после чего наблюдаются обильное слюнотечение, частые жевательные движения, облизывание и незначительное общее беспокойство, переходящее в угнетение. Отмечают частое выделение каловых масс с примесью крови, прогрессирующее исхудание. Ротовая полость гиперемирована и отекает, на 2-й день наблюдается отек лицевой части головы, выпадение языка, выделение пенистая зловонной слюны с примесью сгустков фибрина. Слизистая оболочка носовой полости гиперемирована, с множественными кровоизлияниями. Через 3-5 дней отек лицевой части головы уменьшается. Участки некроза участки

отторгаются, с образованием язв. Сердечная деятельность ослабляется, пульс аритмичен, частый и слабый, кровяное давление понижается. Животные гибнут на 10-12-е сутки. При благоприятном течении заболевания общее состояние улучшается на 7-8-е сутки и полное выздоровление наступает через 2-3 мес.

У павших животных отмечают истощение, отек лицевой части головы, скопление в ротовой полости пенистой слюны; губы изъязвлены, глотка набухшая, с множественными кровоизлияниями; в полости рта, глотке, желудке участки некроза. Сердечная мышца дряблая, с кровоизлияниями под эндокардом; в паренхиматозных органах дегенеративные изменения в печени, селезенке, почках.

Люизит. Как БТВ может использоваться в смеси с ипритом и другими стойкими веществами.

Люизит жидкость темно-бурого цвета с запахом герани, хорошо растворяется в органических растворителях и жирах.

На животных действует как иприт, проникая в организм через кожу, органы зрения и дыхания, пищеварительный тракт.

Токсикодинамика. Люизит, являясь липоидотропным веществом, очень быстро проникает под кожу и уже через несколько минут обнаруживается в эритроцитах крови, задерживаясь в ней до 20-30 дней и оттуда поступает в липоидосодержащие органы и ткани (легкие, печень, почки, мышцу сердца), где подвергается метаболизму с освобождением мышьяка и оказывает классическое действие на сульфгидрильные группировки. В местах проникновения вызывает воспаление и некрозы тканей.

Клиника. Поступление люизита через кожу, вызывает двигательное возбуждение, через 5-40 мин появляется одышка, сердечные сокращения учащаются и ослабляются, кровяное давление понижается, на местах проникновения развивается воспаление с последующим некрозом тканей, отек подкожной клетчатки постепенно опускается в нижние участки тела и

представляет собой выраженный валик в области живота, груди или подгрудка.

Спустя 6-8 ч наступает резкое угнетение животного, дыхание учащенное и поверхностное, задние границы легкого увеличены, в сердце прослушиваются эндокардиальные систолические шумы.

Кожа в местах проникновения становится плотной, по краям пораженного участка выпотевают прозрачный экссудат, который быстро засыхает. Животные погибают на 3-5-й день в результате угнетения ЦНС и отека легких, пережившие животные постепенно выздоравливают.

У животных после гибели на коже обнаруживают некротические участки, в плевральной полости – скопление желтоватой жидкости, сильный отек легких, сердце дряблое, правая его половина расширена, кровоизлияния под эндокардом и плеврой. Печень мягкая, почки отекающие, с кровоизлияниями.

При ингаляционной интоксикации люизитом, поступлении паро- и туманообразного люизита, клиническая картина сходна с действием иприта, однако признаки интоксикации развиваются быстрее и интенсивнее.

Лечение. Экстренная помощь оказывается в зависимости от пути попадания БТВ и сроков. Пораженные участки кожи обрабатывают раствором хлорной извести (хлорной известью), разбавленным водой 1:1, который втирают в шерстный покров кожи щеткой и через 15-30 мин смывают теплой водой с мылом, в холодное время дегазатор применяют в сухом виде и удаляют щеткой.

Если иприт азотистый, то дополнительно кожу обрабатывают 3-5%-ным раствором калия перманганата с добавлением к нему 1%-ного раствора серной кислоты, а в случае с люизитом пораженные участки кожи дополнительно обрабатывают 0,5%-ным раствором натрия гидроксида и ограниченные участки кожи обрабатывают 5%-ным спиртовым раствором йода. На пораженные участки кожи наносят противоипритную мазь (1 часть 20%-ного раствора димедрола на этиловом спирте 4-9 частей тетрациклиновой мази).

При поражении кожи люизитом или смесью его с ипритом, участки обрабатывают 10%-ным водным или спиртовым раствором унитиола, 10-15%-ным раствором димеркапто-пропанола на растительном масле или делают примочки с раствором гидроперита (гидроперита 100 г, лимонной кислоты 2,5 г, воды 150 мл), а затем применяют противоипритную мазь. Для предотвращения общетоксического действия иприта внутривенно (очень медленно) вводят 30%-ный раствор натрий тиосульфата – 150-200 мл крупным и 15-20 мл мелким животным. Инъекции повторяют в половинной дозе через 1,5 и 5 ч повторно вводят половинную дозу.

При интоксикации люизитом внутривенно вводят унитиол в форме 1%-ного раствора из расчета 25-30 мг сухого вещества на 1 кг массы животного двух трехкратно через 2 ч в первый день, в последующие дни вводят однократно. Масляный раствор димеркаптопропанола инъецируют внутримышечно в 10%-ной концентрации в количестве 20 мл на инъекцию: в первый день 4 раза через 4 ч, в последующие дни однократно, при общей слабости – внутривенно раствор глюкозы, димедрол (1-2 мг/кг), 10%-ный раствор кальция хлорида – 150-200 мл крупным и 20-30 мл мелким животным.

Применяют антибиотики (тетрациклина гидрохлорид, бензилпенициллин, стрептомицин) и сульфаниламидные препараты для профилактики вторичных инфекций.

Со 2-3-го дня назначают средства, ускоряющие отторжение некротизированных тканей (линимент Вишневского, 10%-ную салициловую мазь), с тепловыми процедурами (соллюкс и др.).

При ингаляционной интоксикации проводят промывание ротовой и носовой полостей 2%-ным раствором натрия гидрокарбоната или раствором калия перманганата 1:1000, паровые ингаляции из натрия гидрокарбоната (по 15 мин 3-4 раза в день), а при воздействии люизита используют унитиол или димеркаптопропанол. При сильных воспалениях слизистых оболочек дыхательных путей в трахею вводят 5%-ный раствор камфоры в парафиновом

масле (15-20мл крупным и 2-3 мл мелким животным) или масляные растворы антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Глаза при поражении ипритом вначале промывают 0,5%-ным раствором хлорамина или 2%-ным раствором натрия гидрокарбоната; а в случае с люизитом 5%-ным раствором унитиола. При отеке век их обрабатывают 8-10 раз в день 2%-ным раствором кальция хлорида. Осложненные гнойным конъюнктивитом или кератитом, глаза обрабатывают глазными каплями (мази) антибиотиков, сульфаниламидов или промывают конъюнктивальный мешок раствором калия перманганата 1:5000, 1-2%-ным раствором дихлорамина или 2%-ным раствором натрия гидрокарбоната.

При интоксикации через пищеварительный тракт ротовую полость обрабатывают теми же растворами, что и носовую: внутрь вводят адсорбенты, затем тщательно промывают желудок или преджелудки раствором натрия гидрокарбоната или калия перманганата.

Предубойный осмотр и ветеринарно-санитарная экспертиза. При легкой степени поражения животные выздоравливают через 4-5 дней, после чего решают вопрос об их убое. При средней степени поражения животных убивают во вторую очередь. В первую очередь убивают тяжелобольных животных. Не допускают к убою животных, тяжело пораженных люизитом, их лечат антидотами и убивают после выздоровления.

От животных, пораженных ипритом через органы дыхания, если они убиты спустя 6-8 ч после начала интоксикации, и при поступлении БТВ с кормом и убитых через 12-14ч мясо используют после созревания в пищу без дополнительной обработки, внутренние органы и голову в том и другом случае утилизируют. При поражении животных ипритом и люизитом через кожу мясо подлежит дополнительной обработке. Такое мясо проверяют на наличие в нем ОВ и подвергают токсикологическому исследованию, после чего решают вопрос о его использовании.

При поражении одним люизитом мясо при условии его созревания и хранения в холодильнике в течение 3-4 дней утилизируют, если в нем

обнаружено больше 0,5 мг/кг мышьяка, больше допустимого уровня, а также и при поражении ипритом и люизитом больше 50 % туши.

Шкуры от животных, подвергшихся накожному заражению, а также загрязненные в процессе технологической обработки, подлежат дегазации. С этой целью при поражении ипритом используют 5%-ный раствор хлорамина, выдерживая шкуры в растворе в течение суток, а затем промывая струей воды.

7.5. Удушающие и слезоточивые БТВ.

БТВ этой группы являются химическими соединениями с высокой летучестью, при вдыхании их поражает легочную ткань и развивает отек легких. В силу этого они относительно малотоксичны и не состоят на вооружении современных армий, но считаются резервными средствами (фосген) и как летучие вещества могут оказывать воздействие на животных при их уничтожении.

Фосген. Бесцветный газ с запахом прелого сена или гнилых яблок, плохо растворяется в воде гидролизуются на нетоксичные продукты, хорошо — в органических растворителях.

Дифосген. Легкоподвижная бесцветная жидкость с запахом как у фосгена, плохо растворим в воде, хорошо — в органических растворителях.

Токсикодинамика. Фосген и дифосген взаимодействуют с нуклеофильными группировками липидов и белками мембран клеток, в легочных альвеолах и нарушают проницаемость легочных капилляров и альвеол, в результате в альвеолы выпотевают плазма крови, существенно нарушая газообмен в легких, а при недостатке кислорода в легочной ткани увеличивается растворимость углекислого газа, что способствует дальнейшему повышению проницаемости стенок капилляров.

В тяжелых случаях интоксикации до 30 % плазмы крови поступает в легкие, масса которых значительно увеличивается и резко снижается поступление кислорода оттуда в кровь через альвеолы. В результате в крови возрастает содержание углекислого газа, повышается ее вязкость. Такие нарушения замедляют кровообращение, увеличивают нагрузку на сердце,

понижается кровяное давление. Из-за отека легких резко снижаются окислительно-восстановительные процессы в органах и тканях и животное погибает на 2-3-и сутки.

Переболевшие животные могут выздороветь в течение 2-3 недель, но существует опасность осложнения из-за вторичных инфекционных заболеваний животного. При легкой степени интоксикации удушающие БТВ раздражают слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, что вызывает кашель и конъюнктивит.

Клиника. Симптомы интоксикации зависят от продолжительности действия удушающих БТВ. В тяжелых случаях латентный период составляет 2-4 ч, после чего проявляется отек легких. Кровь у животных сгущается, повышается ее свертываемость, а потому возможны тромбозы и эмболии сосудов, гибель наступает через 9-12 ч от асфиксии и сердечной недостаточности.

Средняя степень интоксикации латентным периодом в 8 ч, у животных также отмечаются признаки отека легких (частое дыхание, кашель, слизистые оболочки цианичны, пульс учащен, слабого наполнения и др.). При благоприятном течении и своевременном лечении животные выздоравливают на 10-12 день.

При легкой степени интоксикации появляются признаки раздражения слизистых оболочек через 12 ч после и развиваются только начальные признаки отека легких. Выздоровление, как правило, бывает через 3-5 суток.

Патологоанатомические изменения. У животных, павших в первые 2-3 суток, отмечают цианоз слизистых оболочек, в полостях рта и носа пенистую жидкость. Слизистые бронхов, трахеи, гортани набухшие, нередко гиперемированы, а межкольцевые сосуды наполнены кровью. Легкие увеличены, края округлены, на разрезе стекает пенистая жидкость интенсивно-красного цвета. Сердце расширено, под эпикардом и эндокардом и по ходу коронарных сосудов точечные кровоизлияния. Паренхиматозные органы полнокровны.

Лечение. Животных быстро выводят из зоны воздействия БТВ в герметизированные помещения и проводят симптоматическое лечение: вводят стимуляторы ЦНС и средства улучшающие сердечно-сосудистую деятельность.

Показано кровопускание в 0,5—1 % по отношению к массе тела животного, повторные в половину этого количества.

В вену вводят 25-40%-ный раствор глюкозы: крупным животным до 1 л, мелким 50-70 мл, а также сердечные средства, также 10%-ный раствор кальция хлорида или 10%-ный раствор кальция глюконата и средства, возбуждающие дыхательный центр – раствор лобелина (крупным животным 0,1 г, мелким 0,005 г), и проводят кислородотерапию.

В первый день болезни животным не дают корм и воду.

Для профилактики осложнений инфекцией назначают антибиотики и сульфаниламиды и дают диетические корма на открытом воздухе (под навесом).

Ветеринарно-санитарная экспертиза. Мясо вынужденно убитых до появления клинических симптомов отека легких животных после физико-химических и бактериологических исследований используют в пищу после созревания мяса без дополнительной обработки, внутренние органы утилизируют. При убое животных в период развития клинических симптомов проводят дополнительную переработку и обработку мяса.

К слезоточивым БТВ относятся химические соединения, вызывающие временную интоксикацию животных, такие как бромбензилцианид и хлор-ацетофенон.

Бромбензилцианид. Представляет собой бесцветные или желтоватые кристаллы с запахом горького миндаля, готовый продукт – маслянистая жидкость бурого цвета, растворяются в воде и органических растворителях, не разрушается водой, сохраняется на почве до одного месяца.

Хлорацетофенон. Белый кристаллический порошок с запахом черемухи или фиалки, готовый продукт желтого, бурого или зеленого цвета. Пары тяжелее воздуха, нерастворим в воде и не разрушается ею.

Токсикодинамика. БТВ этой группы проникают в чувствительные нервные окончания, содержащие липиды, раздражая их в области конъюнктивы и роговицы, а также в двигательные волокна лицевого нерва, чем и вызывают болевые ощущения, возникает сильное слезотечение, веки закрываются.

Кроме того БТВ раздражают слизистые оболочки ротовой полости верхних дыхательных путей, что вызывает ринит и стоматит, сопровождающиеся слюнотечением и кашлем (у свиней).

Более устойчивы к слезоточивым БТВ лошади, собаки и кролики; у овец симптомы поражения развиваются быстрее.

Клиника. Конъюнктивит покрасневшая, сильно выражено слезотечение, эти симптомы возникают сразу же после интоксикации БТВ, быстро нарастают и быстро проходят, если прекращается действие слезоточивых БТВ. Средняя степень поражения характеризуется выраженным конъюнктивитом, гиперемией, отеком и спазмом век, светобоязнью и обильным слезотечением. Эти симптомы продолжаются около 3 дней, после чего зрение постепенно восстанавливается.

Длительное воздействие слезоточивых БТВ приводят к более тяжелым последствиям: повреждается роговица (кератит или язва роговицы) и наступает сильное раздражение верхних дыхательных путей без вовлечения легких.

Лечение. Из зоны поражения животных выводят и промывают глаза раствором натрия гидрокарбоната.

Ветеринарно-санитарная экспертиза. Продукты вынужденно убитых животных после физико-химических и бактериологических исследований используют без ограничений.

7.6. Раздражающие и психолитические БТВ

Раздражающие БТВ – это химические соединения, которые кратковременно воздействуют на слизистые оболочки глаз, верхних дыхательных путей и иногда на кожные покровы, гибель животных возможна только при поступлении в организм очень больших доз. Используют их в виде пара или аэрозолей. Действуют быстро, но кратковременно. Применяют следующие соединения: дифенилхлорарсин, дифенилцианарсин, адамсит, динитрил ортохлорбензалъмалоновой кислоты.

Токсикодинамика. БТВ этой группы раздражают чувствительные нервные окончания тройничного и блуждающего нервов, вызывают гиперемию и набухание носоглотки, дыхательных путей и воздушных придаточных полостей, отмечаются саливация и слезотечение. В результате рефлекторного воздействия возникают перевозбуждение дыхательного центра, тахикардия и спазм коронарных сосудов.

Клиника. Малые и средние концентрации раздражающих БТВ поражают верхние и средние дыхательные пути через 2—4 мин после начала воздействия токсинов. Дыхание замедляется или полностью останавливается, сердечная деятельность замедляется, кровяное давление повышается, обильно выделяются слюна, слизь, появляется кашель.

Сильное поражение животных сопровождается поражением чувствительности, мышечной слабостью, нарушением координации движений, параличом отдельных мышечных групп, иногда воспалением в верхних дыхательных путях, бронхах и легких. На коже зуд, покраснения и отечность.

Иногда поражается желудочно-кишечный тракт (рвота у свиней, диарея и др.). Лошади реагируют на раздражающие БТВ позже, чем собаки. У лошадей наблюдают фыркание, учащенное мигание век, кашель, иногда истечение из носа, беспокойство, дрожь, легкую одышку, потение, отказ от корма и воды. Крупный рогатый скот и свиньи более чувствительны к БТВ

раздражающего действия, в первую очередь у них поражаются органы дыхания.

У птиц наблюдают общее беспокойство, учащенное мигание, потряхивание головой.

Лечение. Животных удаляют из зоны поражения и промывают слизистые оболочки раствором гидрокарбоната, применяют анальгетики (аналгин, парацетамол и др.), а также растворы кофеина и камфоры.

Ветеринарно-санитарная экспертиза. Мясо от вынужденно убитых животных после физико-химического и бактериологического исследования при благоприятном результате используют для изготовления вареных мясных изделий.

К БТВ психомиметического действия относятся: производные лизергиновой кислоты – *диэтиламид лизергиновой кислоты* (у людей в дозе 0,001 мг/кг массы тела нарушает психику в течение 5-10 ч); производные триптамина – *длметилтриптамин* (действует в дозе 1 мг/кг массы тела 1-6 ч); производные фенил-этиламина – *мексалин* (влияет на психику в дозе 5-10 мг/кг массы тела 10-12 ч); производные гликолевой кислоты – *дитран, В-329* (действуют в течение 10-36 ч в дозе 0,05-0,2 мг/кг массы тела) и *канабинол* (эффективен в дозе 0,1- 0,3 мг/кг массы тела). Они проникают в организм с воздухом, через кожу, раневые поверхности и оральным путем.

Токсикодинамика. БТВ этой группы имеют разный механизм действия: производные лизергиновой кислоты (ДЛК) являются аналогами серотонина (одного из переносчиков возбуждения в синапсах головного мозга), обладают антисеротонинным действием, в связи с чем и нарушается психика и расстройство функции вегетативной иннервации, что является причиной галлюцинаций и других нарушений.

Соединения гликолевой кислоты являются антихолинергическими и поэтому в синапсах проявляются адреномиметические эффекты.

Клиника. У животных при интоксикации понижаются привычные реакции, снижаются оборонительные рефлексы: мало двигаются, иногда

дремлют; координация движений нарушена; слабо реагируют на зов, временами беспокоятся, выражена сильная саливация, нередко проявляется чувство страха. Такие симптомы наблюдаются 2-4 недели, причем животные чувствительнее, чем людей.

Лечение. При воздействии производных лизергиновой кислоты животным вводят нейролептики (например, аминазин), растворы никотиновой кислоты и нитразепам, в случае поражения антихолинэргическими веществами применяют хлоралгидраттетрагидроаминоакридин.

Ветеринарно-санитарная экспертиза. Ограничений для убоя животных при поражении их психомиметиками нет, однако при необходимости их убивают после полного выздоровления, мясо подвергают физико-химическому и бактериологическому исследованиям.

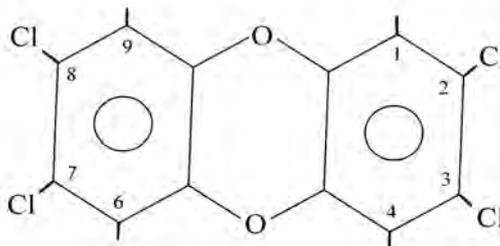
Существуют бинарные системы химического оружия. Это химическое оружие, в боеприпасах имеющих два контейнера, заполненных малотоксичными веществами, которые при взрыве снаряда взаимодействуют между собой, в результате чего образуется новое высокотоксичное вещество, в частности фосфорорганические или другие токсичные соединения. В бинарных снарядах часто используют вещества, которые при взаимодействии которые обладают нервно-паралитическим или другими действиями.

ГЛАВА 8. Диоксины (полихлордибензодиоксины, ПХДД)

Диоксины и родственные им соединения составляют большую группу загрязнителей окружающей среды (ОС), объединенных термином суперэко-токсиканты, критерии которых еще не нашли отражения ни в одной из существующих классификаций токсичности и опасности химических веществ.

Биологической активностью обладают их полихлорированные, полибромированные и смешанные производные. Теоретически возможно существование 568 соединений. Первоначально предполагали, что наибольшую токсичность имеют лишь диоксины, содержащие 4-6 атомов

хлора с латеральным фрагментом 2, 3, 7, 8-Cl. На первой международной конференции “Диоксины” (Рим) в это число включили 9 соединений. К 1984 году сформировалось представление о так называемой “грязной дюжине”. Наибольшей токсичностью характеризуется соединение 2, 3, 7, 8, - тетра-хлор-добензо-п-диоксин (2, 3, 7, 8 - ТХДД), которое обычно обозначается в литературе термином – диоксин, имеет следующую структуру:



По острой токсичности 2,3,7,8 - ТХДД значительно превосходит многие синтетические и природные токсины (кураре, стрихнин, цианиды и др.), уступая токсическим веществам белкового происхождения – токсина ботулизма, тетанотоксину и дифтерийному токсину.

Опасность 2,3,7,8 – ТХДД заключается не только в его токсичности и отдаленных воздействиях, в том числе на генетическом уровне, но и в особенностях поведения в ОС. В обычных условиях это химически инертное соединение, не разрушаемое кислотами и щелочами, мало растворимое в воде и большинстве органических растворителях, но обладает высокой липофильностью. Период полураспада его в почве условно принято считать как превышающий 10 лет. Эффективное термическое разложение происходит лишь при 1200-1400 градусах.

Основными источниками поступления диоксинов в ОС служат многочисленные промышленные технологии с использованием галогенов, а так же пиролизические процессы при переработке промышленных и бытовых отходов, работе двигателей внутреннего сгорания, тепловых электростанций и пожарах. Исключительную опасность имеют при этом аварии на промышленных предприятиях, сопровождающиеся пожарами, взрывами и утечкой

химических продуктов. Такие случаи зарегистрированы в США, ФРГ, Франции, Нидерландах, Италии, РФ и других странах.

Диоксисны, в отличие от многих ксенобиотиков, никогда не являлись целевой продукцией, т.е. по прежней терминологии не имеют никакого народно-хозяйственного значения – типичные загрязнители ОС.

Следует отметить, что во многих случаях диоксины присутствуют как нежелательные технологические примеси, содержание которых может составлять от 10^{-2} до 10^{-6} %. По обычным технологическим меркам такое содержание является весьма низким. В случае для диоксинов такое содержание чрезвычайно большое, и продукция уже представляет экологическую опасность.

Число смешанных хлор- и бромсодержащих веществ, представляющих группу токсикантов доходит до 4600.

В окружающей среде диоксины образуют прочные комплексы со многими органическими и неорганическими соединениями, легко сорбируются на пылевых частицах и поглощаются растениями, практически не изменяя своей биологической активности. Из почвы комплексы выдуваются ветром, вымываются дождями и способны перемещаться на значительные расстояния от мест поступления в ОС. В водоемах диоксины первоначально локализуются в донных отложениях и частично поглощаются зоопланктоном, который открывает цепь биопереноса.

Токсикодинамика и клиника. Следует подчеркнуть, что действие диоксинов на живые организмы при повторных поступлениях неадекватно их острой токсичности. Исключительная опасность в том, что соединения обладают кумулятивным эффектом и обладают последствиями хронической интоксикации, а так же иммунодепрессивным, тератогенным, мутагенным и эмбриотоксическим действиями. Отмечена способность диоксинов повышать чувствительность животных к инфекционным, химическим и другим неблагоприятным факторам антропогенного и природного происхождения.

В настоящее время не существует общепризнанной теории механизма токсического действия диоксинов. По мнению ряда исследователей критической мишенью для диоксинов являются плазматические мембраны, другие указывают на ведущую роль иммунодепрессивных процессов. Однако наибольшее признание получила теория нарушения микросомального окисления. Известно, что гидрофобные ксенобиотики в организме окисляются под влиянием ферментов, локализованных в экзоплазматическом ретикулуме, так называемых монооксигеназ или оксидаз со смешенными функциями. Принято считать, что они обеспечивают метаболизм эндогенных соединений, таких как стероидные гормоны, жирорастворимые витамины и желчные кислоты, а ксенобиотики составляют лишь дополнительную нагрузку. Согласно другой точки зрения эти ферменты предохраняют живые организмы от пагубного влияния химических факторов внешней среды.

Под влиянием диоксинов происходит выраженная индукция цитохром Р-450 зависимых микросомальных ферментов и синтез особой формы гемопротеида цитохром Р-448.

При ее участии происходит окисление полициклических углеводов, арил-алкилэфиров и ароматических кислот, а так же превращение в эпоксиды различных непредельных соединений. В ряде случаев окисленные продукты более реакционноспособные по сравнению с исходными и способны нарушать проницаемость мембран, стимулировать реакции перекисного окисления, модифицировать макромолекулы. Стремление организма обезвредить диоксины с помощью микросомальных ферментов не приводит к удовлетворительному результату. В отличие от других ксенобиотиков диоксины в организме метаболизируются в незначительных количествах. В связи с тем, что различные изомеры диоксинов обладают неодинаковым эффектом индукции на микросомальные ферменты и токсичностью, в мировой практике принято их биологическую активность оценивать величиной коэффициента токсичности относительно

наиболее опасного представителя 2,3,7,8-ТХДД, или в так называемых эквивалентах 2,3,7,8-ТХДД.

Для интоксикации диоксином характерно развитие патологического процесса в течение нескольких суток и недель с наличием скрытого периода. Как следствие цитотоксического действия возникают гиперплазия и метаплазия эпителиальных клеток, дистрофия и некроз, что сопровождается воспалениями и некротическими процессами со стороны кожи, слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного канала, слюнных желез, волосяных луковиц, желчных протоков и почечной лоханки. В печени нарушается функция гепатоцитов и купферовых клеток, в итоге наступает ее функциональная недостаточность.

В целом в клинической картине интоксикации преобладают симптомы печеночной и почечной недостаточности, нарушение обменных процессов и общие расстройства. В результате нарушения белкового, жирового и водно-солевого обмена возникают отеки рыхлой соединительной ткани и асциты. Интоксикация сопровождается комплексом клинических, биохимических, гематологических и иммунологических изменений, не являющихся строго специфичными только для диоксинов.

Тяжесть интоксикации диоксином оценивают по совокупности клинических, гематологических и гистологических изменений. При этом различают легкую, среднюю и тяжелую степень интоксикации.

Первая из них характеризуется общим угнетением, снижением двигательной активности, пугливостью, скученностью, конъюнктивитами, ринитом, сужением глазной щели, снижением массы тела на 5-8%.

Для средней степени интоксикации характерно более выраженное проявление указанных симптомов, а также взъерошенность и тусклость шерстного покрова, окрашивание его вокруг мочевого канала в бурый цвет, сгорбленность, уменьшение потребления корма и воды, снижение массы тела на 10-15%, появление засохшего серозно-геморрагического экссудата, корочек в области ноздрей, цианоз видимых слизистых оболочек, снижение условных

рефлексов на внешние раздражители (свет, звук и др.), цвет мочи – оранжево-бурый.

Тяжелая степень интоксикации характеризуется отказом от корма, сильным истощением, снижением массы тела на 25-50%, параличами и парезами конечностей. В зависимости от тяжести интоксикации животные погибали через 15-45 суток.

При легкой степени интоксикации диоксином содержание эритроцитов и гемоглобина в крови снижалось на 5-10%, средней – 15-30, тяжелой – 40-60%. Отмечали уменьшение уровня гематокрита в зависимости от тяжести интоксикации на 10-40%. Концентрация общего холестерина в сыворотке крови повышалась при легкой степени интоксикации на 10-15%, средней – 17-25%, тяжелой – 20-40%.

Патологоанатомические изменения, лечение и ветсанэкспертиза. У павших животных увеличена печень, неравномерной пестрой окраски от светло-коричневого до вишнево-красного цвета, с выраженной зернистостью; почки округлой формы, границы между корковым и мозговым слоями сглажены; селезенка дряблой консистенции, края тупые; надпочечники увеличены; легкие отечны с отдельными участками ателектаза; сердце расширено, на поверхности разреза миокард окрашен неравномерно (местами точечные и полосчатые кровоизлияния); головной мозг отечный, с умеренно наполненными сосудами.

Электронно-микроскопическими исследованиями органов животных в результате интоксикации диоксином, выявлены следующие особенности гистологической структуры: резко выраженная дистрофия печени с образованием микронекрозов; зернистая дистрофия, паранекроз эпителия извитых канальцев и некроз эпителия прямых канальцев почек, вплоть до полной деструкции; эмфизематозное расширение альвеол в легких; нарушение гемодинамики сердечной мышцы, выражавшееся полнокровием и расширением сосудов, очагами кровоизлияния, некроз отдельных кардиомиоцитов; истощение лимфоидной ткани селезенки, сглаженность

фолликулярного строения; пикноз нервных клеток мозжечка и дистрофия олив продолговатого мозга.

Специфические средства лечения интоксикации диоксинами не разработаны, поэтому в основном проводят симптоматическую терапию в зависимости от синдрома интоксикации. При пероральном их поступлении в первую очередь промывают желудок водой, раствором поваренной соли, взвесью активированного угля в воде, солевыми слабительными с добавлением поглотителя (активированного угля, белой глины и т.д.). При попадании ТХДД на кожу загрязненный участок обрабатывают сухим марлевым тампоном, затем промывают большим количеством воды.

В медицинской практике в случае выраженной интоксикации рекомендуют использовать детоксицирующие средства (внутривенно раствор глюкозы, физиологический раствор, гемодез), антиоксиданты (витамины А, С, Е) в течение 3-4 недель. При поражении печени применяют препараты, способствующие улучшению обменных процессов в гепатоцитах, - витамины группы В и Р, а так же кокарбоксилазу, легалон, липоевую кислоту. Повышению иммунологической реактивности организма способствуют левамизол и продигозан.

Лечебный эффект активированного угля связан с ингибированием обратного всасывания диоксинов и усилением их перехода из крови в просвет кишечника, что сопровождается снижением концентрации токсина в крови, печени и других органах.

Из апробированных антидотов (ингибиторы синтеза микросомальных ферментов, антибиотики, коферменты, холинолитики, нейролептики, сорбенты, комплексоны, витамины, аминокислоты, антиоксиданты и др.) наиболее перспективными считаются препараты из групп комплексонов, сорбентов и нормализующих функцию печени.

Использование потенциальных антагонистов ТХДД (в том числе витамины, известные как ингибиторы Р-450, и мембраностабилизирующий корректор метаболизма димефосфон) при профилактическом и лечебном

применении с питьевой водой отдаляя появление клинических признаков интоксикации и сроки гибели, но существенно не влияя на выживаемость белых крыс и кроликов при интоксикации их диоксином в дозе ЛД₅₀.

В настоящее время признано недопустимым наличие диоксинов в продуктах питания, воздухе и питьевой воде. Однако достичь этого при циркуляции в биосфере диоксинов и наличии деоксиногенных технологий практически невозможно. В этой связи принимаются меры по ограничению риска поражения человека, животных и загрязнения природы диоксинами, для чего проводят гигиеническое нормирование содержания диоксинов в объектах ОС, из которых важное значение составляют нормы допустимых выбросов и допустимого потребления человека и животных.

Нормы суточного потребления диоксинов для человека в различных странах следующие (в пг/кг/сут.):

США	0,1
Германия	1,0
Нидерланды	4,0
Северные страны Европы	5
Дания	5,0
Италия	10
Канада	10
РФ	10

Для предотвращения загрязнения продуктов животноводства диоксинами в СССР были утверждены Начальником Главного управления ветеринарии от 13.02.1991 г. «Временные, предельно допустимые количества 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина в воде и кормах для сельскохозяйственных животных при 10 и 30- суточном потреблении» (табл.21).

ПДК диоксина в воде и кормах для сельскохозяйственных животных

Животные	В воде мкг/л	В кормах, мкг/кг				
		Зерно- смесь	Зеленая масса	Силос	Корне- клуб- непло- ды	Грубые корма
при десятикратном поступлении						
КРС	0,07	1,20	0,07	0,12	0,70	0,58
Свиньи	0,12	0,45	0,45	1,80	0,90	-
Овцы	0,007	0,14	0,0084	0,022	0,14	0,034
Куры	0,0007	0,0015	-	-	-	-
при тридцатикратном поступлении						
КРС	0,023	0,40	0,023	0,04	0,23	0,20
Свиньи	0,04	0,15	0,15	0,6	0,30	-
Овцы	0,0023	0,045	0,0027	0,007	0,0045	0,011
Куры	0,0002	0,0005	-	-	-	-

Идентификация и определение содержания диоксинов в различных объектах проводят с помощью хромато-масс-спектрометрического метода. Сочетание газовой хроматографии высокого разрешения с масс-спектрометрическим анализом обеспечивает возможность определения отдельных, наиболее токсичных изомеров на уровне следовых количеств. Эти анализы трудоемки, продолжительны и дороги. Высокая стоимость аналитических работ не позволяет вести масштабные исследования по загрязнению территории диоксинами даже на региональном уровне. Тем не менее в числе основных мероприятий по предупреждению воздействия диоксинов является постоянный контроль за содержанием в различных объектах ветернадзора.

ГЛАВА 9. Интоксикация животных лекарственными средствами

9.1. Интоксикация наркотическими средствами

Огромный арсенал различных лекарственных средств, применяемых в ветеринарии, стал причиной возникновения частых интоксикаций у животных, в которых решающее значение принадлежит человеческому

фактору. Нарушения технологии производства, условий хранения, инструкций (наставлений) применения, являются основными составляющими интоксикации лекарственными средствами.

Наркотические средства делятся на ингаляционные и неингаляционные наркотики.

К *ингаляционным наркотикам* относятся этиловый эфир и хлороформ, которые применяют для наркоза свиньям и мелким животным.

Токсикодинамика. Хлороформ и эфир легко всасываются дыхательными путями и равномерно распределяются в тканях. При попадании внутрь раздражают слизистые оболочки и вызывают рвоту. Выделяются главным образом через легкие, в жировой ткани запах сохраняется длительное время. В основе токсического действия лежит угнетение продолговатого мозга с поражением дыхательного и сосудодвигательного центров. Смерть наступает от остановки дыхания. Коллапс является вторичной реакцией организма.

Клиника и патологоанатомические изменения. Действия препаратов характеризуется кратковременным беспокойством и общим возбуждением, которое сменяется сном и потерей чувствительности. Зрачок умеренно сужен, не реагирует на свет. Дыхание замедляется и становится более глубоким. Дальнейшее насыщение крови наркотиками ведет к внезапной остановке дыхания и падению кровяного давления, однако сердце продолжает сокращаться несколько минут.

При жизни животных выдыхаемый воздух имеет запах эфира или хлороформа, на вскрытии – ткани, особенно легкие.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза. Прекращают дачу препаратов и обеспечивают животных свежим воздухом. При попадании внутрь – применяют взвесь активированного угля и назначают солевые слабительные. Назначают средства для поддержания дыхания и сердечной деятельности назначают препараты, возбуждающие центральную нервную систему: кофеин-бензоат натрия крупным животным подкожно 2,0-5,0 г; свиньям до 2,0; собакам до 0,3 г и коразол подкожно лошадям 0,3-2,0 г; крупному

рогатому скоту 0,2-1,5; свиньям до 0,3; собакам 0,02-0,1 г; кордиамин подкожно крупным животным до 20 мл, свиньям до 5,0; собакам 0,5-2 мл; адреналина гидрохлорид внутривенно крупным животным до 10 мл; мелкому рогатому скоту и свиньям до 2, собакам до 1 мл; лобелина гидрохлорид подкожно лошадям и крупному рогатому скоту до 0,2 г; мелким жвачным до 0,03; собакам до 0,01; цититона подкожно лошадям и крупному рогатому скоту до 10-15 мл, свиньям 2-4, собакам 1-3 мл.

Мясо вынужденно убитых не разрешается использовать для пищевых целей. При выздоровлении или после наркоза убой животных на мясо разрешается через две недели.

Неингаляционные наркотики и снотворные средства применяют энтеральными (внутрь, ректально) и парентеральными (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно) путями. С токсикологической точки зрения они невыгодно отличаются от ингаляционных трудностью управления глубиной наркоза и быстрым проявлением неблагоприятных реакции при передозировке, поскольку обладают узкой шириной наркотического действия.

Для этих целей чаще всего применяют хлоралгидрат, барбитураты (тиопенталнатрий, барбитал, барбиталнатрий, фенобарбитал) и этиловый спирт. Функциональными антидотами при интоксикациях являются возбуждающие центральную нервную систему (кофеин, коразол, кордиамин, стрихнин) и аналептики рефлекторного действия (лобелии, цититон). Противопоказано применение их при истощении, а также при болезнях сердца, легких и печени.

Токсикодинамика. Слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта легко всасываются барбитураты, которые частично связываются с белками крови, затем поглощаются жировой тканью и органами, богатыми липидами (нервной системой, печенью, почками и др.), действуют быстро и кратковременно, проникают через плацентарный барьер, а биотрансформации подвергаются в микросомах печени. Хлоралгидрат инактивируется глюкуроновой кислотой. Медленно выделяются почками. Препятствуя окислительному фосфорилированию в митохондриях, наркотики и снотворные вещества

блокируют синтез АТФ. В токсических дозах угнетают центр дыхания, ослабляют скелетную, в т. ч. дыхательную мускулатуру. При этом развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность, проявляющаяся снижением кровяного давления, тахикардией, шоком и коллапсом. Хлоралгидрат действует токсически на сердце. Смерть наступает от остановки дыхания. Этиловый спирт потенцирует действие барбитуратов и хлоралгидрата.

Клиника. Постепенно наступает сон, затем наркоз, появляется сначала парез задних, затем передних конечностей. При тяжелой интоксикации наступает кома, сопровождающаяся расстройствами дыхания и кровообращения. Сравнительно быстро понижается температура тела. Глубокий сон может продолжаться несколько суток.

Лечение. Промывание желудка взвесью активированного угля или 2 % раствором натрия гидрокарбоната, после чего дают натрия сульфат (но не магния сульфат).

Показаны внутривенные инъекции физиологического раствора в больших дозах или 5-10 %-ного раствора глюкозы.

При нормальной сердечнососудистой деятельности показано подкожное или внутривенное введение кофеин-бензоата натрия, коразола и кордиамина, лучше в смеси по 1/3 терапевтической дозы каждого.

К *нейролептическим, транквилизаторам и седативным средствам*, имеющим токсикологическое значение относят аминазин, трифтазин, пропазин и препараты брома, которые могут вызвать острую интоксикацию при передозировке.

Токсикодинамика. Бромиды при длительном применении кумулируют в организме и вызывают явления бромизма. Противопоказано применение их при заболеваниях печени и почек, ослаблении сердечно-сосудистой деятельности с понижением кровяного давления.

Хорошо всасываются слизистыми оболочками при внутреннем, а также ректальном и парентеральном введении. Аминазин, пропазин, трифтазин связываются с белками крови и затем накапливаются во внутренних органах

и подвергаясь биотрансформации выводятся сравнительно быстро с мочой, но следы можно обнаружить и через несколько месяцев. Препараты брома всасываются хорошо, а выделяются медленно почками, потовыми железами и слизистыми оболочками.

Угнетая адрено- и дофаминорецепторы центральных межнейронных синапсов, аминазин ослабляет адренергическую иннервацию, что и обуславливает успокаивающий эффект, а также сосудистые реакции с резким понижением кровяного давления.

Производные фенотиазина (аминазин, трифтазин и др.), даже в терапевтических дозах, назначаемых во время спаривания и беременности, отрицательно действуют на течение беременности и потомство — снижается способность к оплодотворению, удлиняется период беременности, уменьшается количество плодов.

Бромиды усиливают процессы торможения в коре головного мозга, обуславливая клинически успокоение и даже угнетение животного. При этом резко нарушается ионное равновесие в организме, т. к. бромиды вытесняют в тканях хлориды.

Клиника. Интоксикация бромидами характеризуется рвотой, коликами, дрожанием мышц, ослаблением сердечной деятельности с понижением кровяного давления и температуры тела. Хроническая интоксикация (бромизм) сопровождается поражением кожи, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

Интоксикация транквилизаторами (производными фенотиазина) вызывает сонливое состояние, ослабление рефлексов, иногда тремор скелетных мышц, судороги, ослабление сердечной деятельности, коллапс, заметное понижение температуры тела. Нередко даже от терапевтических доз проявляются такие признаки как резкое учащение пульса, падение кровяного давления, нарушение функции печени, аллергические реакции со стороны кожи и слизистых оболочек.

Лечение. При острой интоксикации бромидами промывают желудок изотоническим раствором натрия хлорида или 1-5 %-ным раствором натрия тиосульфата (гипохлорида натрия), внутривенно или подкожно вводят физиологический раствор в больших количествах, а также назначают мочегонные средства. При коллапсе вводят сердечные и сосудосужающие лекарственные средства.

При интоксикации производными фенотиазина промывают желудок водой или физиологическим раствором, затем назначают солевые слабительные.

При гипотензии и коллапсе вводят кофеин-бензоат натрия, коразол, кордиамин, норадреналина гидротартрат (адреналин противопоказан, т. к. он вызывает иногда аритмии), эфедрина гидрохлорид. Рекомендуются также внутривенно глюкоза, кальция хлорид, аскорбиновая кислота (лошадям 0,5-1,5 г; крупному рогатому скоту 0,5-2,0; свиньям до 0,5; собакам до 0,05 г), тиамин бромид.

9.2. Интоксикация препаратами, возбуждающими центральную нервную систему

К возбуждающим центральную нервную систему, принято относить средства, повышающие функциональную активность разных ее отделов: коры головного мозга (корковые или психомоторные стимуляторы) - препараты группы кофеина, продолговатого мозга (центральные аналептики) - препараты группы камфоры и спинного мозга (стимуляторы рефлекторной активности) - препараты группы стрихнина.

Кофеин, теобромин, теофиллин - это алкалоиды, содержащиеся в бобах кофе, листьях чая и в зернах какао, высокоактивные вещества, при двукратном превышении терапевтических доз действуют двухфазно: после кратковременного стимулирующего эффекта наступает длительная стадия угнетения.

Противопоказаны при повышенной возбудимости и органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Токсикодинамика. Хорошо всасываясь слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта и подкожной клетчаткой, препараты равномерно

распределяются во всех тканях, но биотрансформации (деметилование, окисление) подвергаются в печени. Выводятся главным образом с мочой в виде метаболитов через 6-10 ч. При интоксикации действует на двигательную сферу коры головного мозга, продолговатый и спинной мозг, чем и объясняется расстройство моторики гладкой и повышение тонуса скелетной мускулатуры.

Клиника. Общее возбуждение, рвота, дрожание мускулатуры тела, тахикардия, аритмия, сужение или расширение зрачков, усиление диуреза, клонико-тонические судороги, более выраженные при интоксикации теofilлином.

Лечение. Показано промывание желудка взвесью активированного угля или 1-2 %-ным раствором танина с назначением плотоядным рвотных средств, затем солевых слабительных. При судорожных явлениях назначаются противосудорожные средства хлоралгидрат или барбитураты в терапевтических дозах. Внутривенно раствор кальция хлорида на 40 %-ном растворе глюкозы. Эфедрин гидрохлорид противопоказан.

Ветеринарно-санитарная экспертиза. Мясо используют как условно годное после обезвреживания проваркой или направляют на изготовление мясных хлебов.

Препараты группы камфоры - *коразол*, *кордиамин*. В виду очень большой широты фармакологического действия камфора не представляет токсикологической опасности, хотя, тоже может вызвать интоксикацию. Большое значение имеют синтетические заменители камфоры — коразол и кордиамин, которые являясь аналептиками, возбуждают продолговатый мозг, усиливая дыхание и сердечную деятельность, особенно эффективны при интоксикации наркотическими средствами. Более высокие дозы действуют на двигательную зону коры головного мозга и продолговатый мозг, следствием чего могут быть судорожные явления, не связанные с внешними раздражающими факторами. Противопоказаны при тяжелых поражениях сердца и легких, острых лихорадочных состояниях.

Токсикодинамика. В токсических дозах коразол и кордиамин вызывают перевозбуждение головного и спинного мозга, которое сопровождается клонико-тоническими судорогами и сменяется длительным запредельным торможением, во время которого угасают жизненные функции. Смерть может наступить в один из приступов судорог.

Клиника. Клонико-тонические самопроизвольные судороги, которые появляются через несколько минут после подкожного введения или 10—20 с при внутривенном введении.

Лечение. Промывают желудок взвесью активированного угля, вводят солевые слабительные, назначают рвотные средства; противопоказаны масла и спирты.

Функциональными антидотами возбуждающих средств являются наркотические вещества: вводят ректально раствор хлоралгидрата на слизях, подкожно и внутривенно тиопенталнатрия, барбиталнатрия, внутрь фенобарбитал. Подкожно инъецируют изотонический раствор натрия хлорида, внутривенно 40 %-ный раствор глюкозы.

Стрихнин - алкалоид семян чилибухи, в терапевтических дозах повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, применяется как тонизирующее средство при парезах и параличах, а также как стимулятор дыхания при интоксикации наркотиками. Противопоказан при тяжелых заболеваниях сердца, легких и почек.

Токсикодинамика. В токсических дозах блокирует тормозные рецепторы центральных межнейронных синапсов, в результате чего любые импульсы, поступающие по чувствительным волокнам к спинному мозгу, беспрепятственно иррадируют, вовлекая двигательные нейроны и появляются тетанические судороги, отличающиеся одновременным сокращением сгибателей и разгибателей. Длительные приступы судорог вызывают перевозбуждение и паралич дыхательного центра. Смерть наступает от остановки дыхания в один из приступов судорог, как следствие сокращения всех дыхательных мышц.

Клиника. Повышена ответная реакция на любой природы раздражители, светобоязнь, испуг, нервная дрожь при дотрагивании, затем подергивание отдельных мышц, учащение дыхания и приступы тетанических судорог сначала в ответ на раздражение, затем самопроизвольно периодически через 5-15 мин, во время которых останавливается дыхание, закатываются глаза, выпадает третье веко. При своевременном лечении прогноз благоприятный.

Лечение. Для купирования судорог вводят ректально хлоралгидрат на слизи, или подкожно барбитураты (тиопепталнатрия, вероналнатрия), или внутривенно 2 %-ный, внутримышечно 25 %-ный раствор магния сульфата, затем промывают желудок взвесью активированного угля, после чего можно назначить (котам, собакам, свиньям) рвотные (апоморфина гидрохлорид) средства и солевые слабительные. Есть сведения, что для купирования судорог хороший эффект дает внутримышечное введение миорелаксантов (дитилин в дозах, мг/кг: лошадям 0,001; крупному рогатому скоту 0,0001; свиньям 0,008; овцам 0,006; собакам 0,00025 мг/кг массы тела).

9.3. Интоксикация жаропонижающими, болеутоляющими и противовоспалительными нестероидными средствами

В ветеринарной практике применяют препараты трех групп: салициловая кислота и ее производные, производные перазолона и анилина, они обладают жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным действием, сравнительно малотоксичны, однако возможны интоксикации ими животных.

Салицилаты. В данную группу входят салициловая кислота, натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота (аспирин), метилсалицилат, фенилсалицилат (салол). Противопоказано их применение при пониженной сворачиваемости крови, внутренних кровотечениях, хронических язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, поражениях печени. Встречается идиосинкрезия.

Фенилсалицилат высокотоксичен для кошек.

Токсикодинамика. Токсичность салицилатов обусловлена неблагоприятным влиянием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (угнетение функции слизистых желудочных желез, усиливающееся в присут

ствии желчных кислот и этилового спирта, что приводит к кровотечениям); на центральную нервную систему (угнетение центра дыхания с последующим ацидозом и отеком легких); на энергетический обмен (торможение процессов окисления с компенсаторным усилением гликолиза и липолиза, нарушение азотистого обмена и синтеза простагландинов); на систему свертывания крови (угнетение агрегации кровяных пластинок и повышение фибринолитической активности), на кислотно-щелочное равновесие (сначала в результате гипервентиляции легких проявляется дыхательный алкалоз, затем как следствие усиления экскреторной функции почек и нарушения обмена углеводов — некомпенсированный ацидоз), в больших дозах они вызывают интерстициальный нефрит и токсический гепатит.

Клиника. Ведущими симптомами являются нарушения функций желудочно-кишечного тракта (рвота, иногда с примесью крови, и колики), расстройства дыхания (сначала гипервентиляция, затем гиповентиляция) и нервные расстройства (слабость, дрожание, нарушение зрения, светобоязнь, сонливость, коматозное состояние, иногда приступы судорог, расширение периферических сосудов и обильное потоотделение, иногда в тяжелых случаях повышение температуры тела). Нередко появляются признаки функциональной почечной недостаточности.

Лечение. Промывание желудка взвесью активированного угля с последующим введением солевых слабительных. Собакам, свиньям и кошкам целесообразно подкожно ввести апоморфина гидрохлорид.

Для устранения явлений ацидоза внутривенно показано введение 5 %-ного раствора натрия гидрокарбоната в дозе, мл: лошадям и крупному рогатому скоту 400-800, овцам и свиньям 40-120, собакам 10-25, желателно с добавлением глюкозы. Гидрокарбонат можно вводить внутрь и ректально в форме 2,5 %-ного раствора. При появлении судорог назначают наркотические вещества (хлоралгидрат, барбитураты). Нормализация сердечнососудистой системы достигается применением препаратов кофеина или камфоры.

При поражении печени применяют внутривенно глюкозу, хлорид кальция, глютаминат натрия, витамины группы В, С; при кровотечениях викасол.

Производные пиразолона. К ним относятся антипирин, амидопирин (пирамидон) и анальгин. Даже от терапевтических доз при их длительном применении возможны признаки интоксикации: лейкопения, агранулоцитоз, метгемоглобинообразование, аллергические реакции, судорожные явления. Противопоказаны к применению при заболеваниях печени, почек и системы крови.

Токсикодинамика. Быстро всасываются, равномерно распределяются в тканях и почти полностью подвергаются биотрансформации. Антипирин обладает способностью к метгемоглобинообразованию, что приводит к развитию тканевого удушья. Амидопирин и анальгин возбуждают центральную нервную систему вплоть до появления судорог. При этом нарушается дыхание и сердечно-сосудистая деятельность. Иногда развивается быстро лейкопения, сопровождающаяся гипертермией и ознобом.

Клиника. Общее возбуждение, судороги, цианоз слизистых оболочек; при интоксикации антипирином красная моча, амидопирином - от желтого до красноватого цвета. При интоксикации амидопирином возможны отеки.

Лечение. Проводят общие мероприятия: промывание желудка взвесью активированного угля: собакам, свиньям и кошкам назначают апоморфина гидрохлорид или препараты чемерицы; солевые слабительные; при метгемоглобинообразовании внутривенно 1 %-ный раствор метиленовой сини из расчета 4-5 мг/кг массы тела или 5 %-ный раствор аскорбиновой кислоты в дозе 0,1 мл/кг массы тела, или 30 %-ный раствор натрия тиосульфата в дозах, мл: крупным животным до 100, телятам до 30, свиньям 15-20, собакам до 10.

Для купирования судорог вводят хлоралгидрат в клизме или внутривенно барбитураты, для восстановления дыхания и сердечной деятельности подкожно применяют раствор камфоры в масле или кофеин-бензоат натрия;

при кровотечениях викасол и кальция хлорид, при возникновении отеков мочегонные средства.

К производным анилина относятся антифебрин, фенацетин и парацетамол, обладающие болеутоляющим и жаропонижающим действием. Противопоказано применение при болезнях крови, печени, почек и сердца. Встречается идиосинкрезия.

Токсикодинамика. Быстро всасываются слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, частично связываются с белками крови; антифебрин и фенацетин, образуют метгемоглобин через такие продукты метаболизма, как парафенетидин и анилин; образующийся парацетамол оказывает специфическое действие — угнетает центральную нервную систему, вызывает некроз гепатоцитов и миокарда, острый канальцевый некроз почек.

Клиника. При интоксикации антифебрином и фенацетином на первый план выступают такие симптомы как синюшность слизистых оболочек, слабость, сонливость, а в тяжелых случаях — коматозное состояние, при этом отмечается гипотермия, ослабление сердечной деятельности и дыхания, тахикардия, потливость. При интоксикации парацетамолом впоследствии преобладают признаки, характерные для острого токсического гепатита желтуха, увеличение и болезненность печени, резкое повышение активности трансаминаз сыворотки крови и др. Не исключается появление признаков недостаточности почек и сердца.

Лечение. Во всех случаях как можно раньше промывают желудок взвесью активированного угля, назначают рвотные (свиньям, собакам, кошкам) и солевые слабительные. В случае с антифебрином и фенацетином внутривенно 1 %-ный раствор метиленовой сини из расчета 4-5 мг/кг массы тела или 5 %-ный раствор аскорбиновой кислоты в дозе 0,1 мг/кг, или 30 %-ный раствор натрия тиосульфата в дозах, мл: крупным животным до 100; телятам до 30; свиньям 15-20, собакам до 10, лучше с добавлением раствора глюкозы. Подкожно камфору или кофеин-бензоат натрия.

При интоксикации парацетамолом лечебные мероприятия должны быть направлены на восстановление функции печени с помощью серусодержащих аминокислот метионина и цистеина.

9.4. Интоксикация сердечными гликозидами

К этой группе относятся препараты листьев наперстянки, травы горичвета, майского ландыша и строфанта, очищенные препараты дигитоксин, гитоксин, конваллятоксин, строфантин, листья и травы, галеновые и новогаленовые препараты гитален, кордигит, лантозид, диагален-Нео, адонизид, настойка ландыша, коргликон, кардиовален – используют их чаще всего мелким животным (собакам, кошкам).

Противопоказано применение внутрь при гастритах и язвах желудка, а также при эндокардитах.

Токсикодинамика. Хорошо всасываются при парентеральном введении в кровь и частично фиксируются на форменных элементах и белках, после чего постепенно переходят во внутренние органы, не обладая особой избирательностью в отношении миокарда. Недостаток калия способствует более интенсивной фиксации гликозидов миокардом.

Гликозиды разрушаются в микросомах печени, причем интенсивность биотрансформации не одинаковая. Гликозиды наперстянки обладают кумулятивными свойствами. Выводятся почками, а также с желчью через желудочно-кишечный тракт.

При интоксикации наступает резкое нарушение сердечной деятельности как следствие блокирования этими веществами калий-натриевого насоса в миокарде, увеличивается внутриклеточная концентрация натрия и кальция, что тормозит нормальную передачу импульсов. Они также влияют на центральную нервную систему (возбуждение рвотного центра и центров блуждающего нерва с последующим параличом), в т. ч. на кору головного мозга.

Клиника. Резкое замедление пульса, экстрасистолия, аритмия постепенно сменяются частым пульсом и повышением кровяного давления, прерывистая желудочковая экстрасистолия. Возбуждение отдельных участков

проводящей системы вызывает полное расстройство сердечной деятельности. Трепетание желудочков приводит к остановке кровообращения.

Наблюдается рвота даже в том случае, когда препарат применялся парентерально, диарея. Выздоровление очень медленное.

Лечение. Промывание желудка взвесью активированного угля без назначения рвотных средств, солевые слабительные. Для нормализации сердечной деятельности применяют внутривенно (медленно) 1 %-ный раствор калия хлорида на 40 %-ном растворе глюкозы из расчета 1-2 мл/кг массы тела животного; атропина сульфат подкожно (крупным животным 0,02-0,05 г, собакам 1-2 мг), новокаиномид внутримышечно (крупным животным 2,0-8,0; собакам 0,3-0,6 г). Есть сведения, что выздоровлению способствует внутривенное введение тетамина кальция (10-20 мг/кг массы тела) и внутримышечное унитиола (10-20 мл/кг массы тела).

Ветеринарно-санитарная экспертиза. При благоприятных результатах исследований мясо используют как условно годное после обезвреживания проваркой, а внутренние органы утилизируют.

9.5. Интоксикация антибиотиками

Широко применяются антибиотики групп пенициллинов, тетрациклинов, стрептомицина, левомицетина, макролидов (эритромицин, олеандомицин, олететрин), аминогликозидов (неомицин, мономицин, гентамицин, канамицин) и других (полимиксином сульфат, новобиоцина натриевая соль).

Большинство из них малотоксичные соединения, поэтому острые интоксикации бывают очень редко, хотя токсические и нейротоксические эффекты встречаются (рвота, понос, нарушение функции кроветворения, альбуминурия, гематурия, поражение слухового нерва, поражение почек) особенно после применения высоких доз тетрациклинов, стрептомицина, левомицетина и аминогликозидов.

Противопоказаниями к применению большинства антибиотиков являются склонность к аллергическим реакциям, хронические заболевания печени и почек, заболевания системы крови.

Токсикодинамика. Аллергические реакции появляются чаще всего при повторном применении антибиотиков в результате развившейся сенсибилизации организма к комплексным соединениям их с белками крови, которые приобретают антигенные свойства. Появившиеся антитела не могут нейтрализовать антигены, что и приводит к развитию аллергии и это свойство сохраняется, как правило, всю жизнь.

Тератогенный и мутагенный эффект пенициллинов и стрептомицина связывают с торможением синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) в животных тканях, а тетрациклины угнетают синтез белка, уменьшая образование нуклеопротеидов.

Клиника. Симптомы аллергии появляются быстро и проявляются покраснением кожи, зуд, саливацией, хрипами в трахее и легких, расстройством дыхания, отеком подкожной клетчатки в области тела и головы, повышением температуры тела, дрожанием мускулатуры, атаксией, судорогами, во время которых может наступить смерть.

Большие дозы некоторых антибиотиков (левомицетина, тетрациклина) при введении внутрь могут вызвать рвоту и диарею. Гибель может наступить в результате асфиксии или резкого падения кровяного давления.

Лечение. Назначают сосудосуживающие (0,1 %-ный раствор адреналина гидрохлорида в дозе собакам до 1 мл, крупным животным до 10 мл подкожно), противогистаминные (димедрол из расчета собакам до 0,04 г; крупным животным до 0,5 г подкожно) средства и кальция хлорид 10 %-ный раствор внутривенно. При анафилаксии пенициллином весьма эффективна пенициллиназа подкожно собакам до 1 млн. ЕД.

При других побочных эффектах исключаются антибиотики и назначаются витаминные препараты группы В.

9.6. Интоксикация сульфаниламидами

Сульфаниламидные препараты, как противомикробные средства, широко применяются в медицинской и ветеринарной практике и делятся на две группы: препараты кратковременного действия (стрептоцид, норсульфазол,

сульфазин, сульфадимезин, этазол, фталазол, фтазин, уросульфан) и депосульфаниламиды (сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфален).

Противопоказано их назначение при повышенной индивидуальной чувствительности, хронических болезнях печени, почек и системы крови.

Токсикодинамика. Влияние на центральную нервную систему. Сенсбилизация организма комплексными соединениями сульфаниламидов с белками крови, которые выступают в роли антигенов и гематологические изменения. В патологии почек ведущее значение имеет поражение клубочков и канальцев кристаллами ацетилированных сульфаниламидов, образующихся в процессе биотрансформации, хотя поражение паренхимы почек может иметь и аллергическую природу. Все препараты сами по себе являются антивитаминами фолиевой кислоты, а норсульфазол — и антивитамином В₁; препараты, длительно задерживающиеся в кишечном тракте (фталазол, сульгин, дисульформин), угнетают микрофлору, ответственную за синтез витаминов группы В. Эти два фактора вызывают гиповитаминоз.

Некоторые сульфаниламиды образуют метгемоглобин и вызывают гемолитическую анемию и тканевую гипоксию.

У птиц встречается геморрагический диатез при использовании сульфаниламидов в качестве кокцидиостатиков.

Клиника. Общее угнетение, рвота, диарея, покраснение кожи, зуд, дерматит, лихорадка, тяжелое дыхание, тахикардия, судороги. Нарушение функции почек проявляется сначала гематурией, затем могут быть анурия и колики. Возможна гибель животных.

Лечение. Исключение препаратов постепенно приводят к выздоровлению животных, а способствует этому назначение внутрь натрия гидрокарбоната и препаратов витаминов группы В. При появлении признаков анафилактики применяют сосудосуживающие (0,1 %-ный раствор адреналина гидрохлорида собакам до 1 мл, крупным животным до 10 мл подкожно), противогистаминные (димедрол из расчета собакам 0,04 г; крупным животным до

0,5г подкожно) средства и кальция хлорид 10 %-ный раствор внутривенно. Далее симптоматическое лечение.

9.7. Интоксикация нитрофуранами

К ним относятся фурадонин, фуразолидон, фурагин, фуразолин, фуразонал, фурациллин, которые применяют как противомикробное средство. Противопоказано назначение их при повышенной чувствительности к нитрофуранам, тяжелых заболеваниях внутренних органов и периферической нервной системы.

Токсикодинамика. Нитрофураны частично связываются белками крови и могут длительно циркулировать, накапливаясь в органах и тканях, нитрогруппа окисляет железо гемоглобина в метгемоглобин и блокирует многие ферменты, угнетая окислительно-восстановительные процессы, что и приводит к дистрофическим изменениям в нервной ткани и внутренних органах.

Клиника. Снижение или потеря аппетита, рвота, диарея, общая слабость, клонические судороги, тахикардия, ослабление сердечной деятельности, повышение температуры тела, парезы. В хронических случаях — полиневриты, геморрагический диатез, адинамия, повышенная возбудимость, дерматиты, диспепсия, анурия. При высокой чувствительности — отек кожи и подкожной клетчатки, тяжелое дыхание, хрипы, общая слабость, ослабление сердечной деятельности и дыхания. Может наступить смерть от удушья.

Лечение. Промывают желудок 0,1 %-ным раствором калия перманганата, рвотные и солевые слабительные. Внутривенно 1 %-ный раствор метиленовой сини из расчета 4-5 мг/кг массы тела, 5 %-ный раствор аскорбиновой кислоты в дозе 0,1 мг/кг массы тела или 30 %-ный раствор натрия тиосульфата крупным животным до 100 мл, свиньям 15-20, телятам 30 мл от метгемоглобинемии. При появлении побочных эффектов необходимо уменьшить разовую дозу наполовину (или отменить), затем назначают антигистаминные (димедрол) препараты, внутривенно 10 %-ный раствор кальция хлорида или внутримышечно 10 %-ный раствор кальция глюконата, витаминные препараты группы В, особенно В₁ и В₁₂.

9.8. Интоксикация препаратами, действующими на периферическую иннервацию

К ним относятся холиномиметики, М-холинолитические, Н-холинолитические, адреномиметические, антихолинэстеразные, ганглиостимуляторы, адреноблокирующие средства и противогистаминные препараты.

К *холиномиметическим средствам* относятся карбахолин, ареколина гидробромид, пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин.

Токсикодинамика. Препараты данной группы, возбуждая мускариновые (все препараты) и никотиночувствительные (карбахолин) рецепторы холинергических нервов, препараты данной группы стимулируют парасимпатическую иннервацию, в результате чего усиливается секреторная функция всех желез, моторика и перистальтика органов желудочно-кишечного тракта, замедляется ритм сердечных сокращений, усиливается сокращение гладкой мускулатуры, органов мочеполовой системы, расширяются стенки кровеносных сосудов происходит при резком нарушении дыхания и сердечной деятельности, что является причиной гибели животных.

Клиника. Наблюдается обильная саливация, диарея, потливость, колики, тяжелое и частое дыхание, хрипы, ослабление и замедление пульса, понижение кровяного давления, при интоксикации карбахолином сначала замедление, затем резкое учащение пульса и аритмия, во всех случаях - сужение зрачка и расстройство зрения: спазм аккомодации, судороги.

Лечение. В качестве антидота применяется атропин сульфат, который вводят подкожно в дозах, несколько превышающих общепринятые терапевтические (в зависимости от степени интоксикации) - крупным животным до 0,1 г, мелкому рогатому скоту и свиньям до 0,06, собакам до 0,03 г, по показаниям вводят повторно через 10-20 мин. Можно вводить другие М-холинолитики - платифиллина гидротартрат, скополамина гидробромид, спазмолитик, тропацин.

При попадании препаратов внутрь промывают желудок взвесью активированного угля, 0,1 %-ным раствором марганцевокислого калия с последующим введением солевых слабительных.

Для поддержания дыхания и сердечной деятельности назначают кофеин-бензоат натрия, кордиамин, препараты камфоры.

К *антихолинэстеразным средствам* относят физостигмина салицилат, прозерин, оксазил, галантамина гидробромид, хлорофос, трихлорметафос-3, амидофос и производных карбаминовой кислоты (севин).

Токсикодинамика. Они действуют подобно ФОС и карбаматам, блокируя фермент ацетилхолинэстеразу, препараты данной группы способствуют накоплению в холинергических синапсах парасимпатических нервов, в ганглиях симпатических и парасимпатических нервов, в мозговом слое надпочечников и в центральных межнейронных синапсах ацетилхолина, который и возбуждает постсинаптические рецепторы нервных структур. Усиливается иннервация прежде всего парасимпатической нервной системы, в меньшей степени – симпатической и центральной, что и приводит к резкому нарушению жизненно важных функций организма.

Клиника. Выраженные нервные явления со стороны центральной нервной системы (сильное возбуждение с последующим угасанием рефлексов) и судорожное сокращение скелетной мускулатуры. Течение интоксикации более продолжительное. Гибель наступает от остановки дыхания.

Лечение. Наряду с применением холинолитиков (в дозах, превышающих терапевтические до 10 раз) эффективным является подкожное введение реактиваторов холинэстеразы - дипироксима (ТМБ-4) в дозах крупному рогатому скоту 2 мг/кг, остальным животным 10 мг/кг или более эффективного - диэтиксима в дозах 20-40 мг/кг массы тела животного.

Ганглиостимулирующими средствами являются лобелин гидрохлорид и цититон, которые применяются как стимуляторы дыхания при внезапной

остановке его или асфиксии, особенно в случаях интоксикации токсичными и лекарственными веществами.

Токсикодинамика. Сходно действуют с инсектоакарицидами, никотинсульфатом и анабазин сульфатом (гидрохлорид). Возбуждая никотиночувствительные рецепторы ганглиев, мозгового слоя надпочечников, синокаротидной зоны и центральных межнейронных синапсов, препараты данной группы значительно усиливают симпатическую, слабее парасимпатическую иннервацию, сначала усиливают, затем ослабляют дыхание, вызывают расстройства сердечного ритма и нарушают функцию центральной нервной системы, вплоть до паралича.

Клиника. Саливация, рвота, диарея, нервные явления, мышечная дрожь, судороги, одышка, повышение кровяного давления, сердечная недостаточность, расширение зрачков, потоотделение, повышение температуры тела. Гибель наступает от остановки дыхания.

Лечение. Показано промывание желудка 0,1-0,2 %-ным раствором марганцевокислого калия или 0,5-1 %-ным раствором танина, который затем вводят периодически внутрь до 1 л крупным животным. Назначают солевые слабительные. Для восстановления дыхания подкожно вводят атропина сульфат, от судорог назначают бромиды и наркотические средства (хлоралгидрат, барбитураты).

М-холинолитические средства. К ним относятся атропин сульфат, скополамин гиобробромид, платифиллин гидротартрат, спазмолитин, апрофен, метацин, тропацин, а также экстракты и настойки красавки.

Токсикодинамика. Блокируют мускариночувствительные рецепторы холинергических синапсов и отключают парасимпатическую иннервацию, возбуждая по сути симпатическую нервную систему, которая, как известно, является сосудистой системой. Отсюда – резкое нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы. К, тому же, алкалоиды атропин и гиосциамин возбуждают центральную нервную систему с последующим параличом жиз

ненно важных центров. Скополамин, наоборот, угнетает центры дыхания и сосудодвигательный.

Клиника. Сухость слизистых оболочек и кожи, нарушение акта глотания, иногда рвота, колики, двигательное возбуждение, учащение пульса, аритмия, понижение кровяного давления, одышка, расширение зрачков, дальнорзоркость, затем атаксия. Гибель наступает от асфиксии в результате паралича центра дыхания. Скополамин сначала вызывает общее угнетение с последующим развитием коматозного состояния.

Лечение. Промывание желудка взвесью активированного угля с последующим назначением солевых слабительных. При интоксикации алкалоидами желудок промывают 0,5 %-ным раствором танина или 0,1 %-ным раствором калия перманганата. Подкожное введение прозерина в дозе, г: лошадям и крупному рогатому скоту до 0,05, мелким жвачным и свиньям до 0,01, собакам до 0,001.

Применение сердечных средств и стимуляторов дыхания: глюкоза, кофеин-бензоат натрия, кордиамин, эфедрин гидрохлорид.

К *H*-холинолитическим средствам (миорелаксантам) относят диплацин и дитилин.

Токсикодинамика. Миорелаксанты блокируют холинорецепторы концевых пластинок скелетных мышц и нервные импульсы из соматических нервов не передаются, происходит расслабление их и даже паралич. Представляет опасность паралич дыхательной мускулатуры (межреберной и диафрагмы). Ингаляционные наркотики и некоторые антибиотики (стрептомицин, неомицин) усиливают действие миорелаксантов.

Клиника. Отмечаются ослабление тонуса мускулатуры шеи, затем передних и задних конечностей и в последнюю очередь дыхательной системы. Дыхание становится поверхностным, прерывистым, гибель наступает быстро от остановки дыхания.

Лечение. При интоксикации диплацином в качестве антидота применяют антихолинэстеразные вещества: прозерин, который вводят подкожно в

дозе, г: крупным животным до 0,05; мелким жвачным и свиньям до 0,01; собакам до 0,001 в сочетании с внутривенным введением кальция хлорида или глюконата.

В случае с дитилином, являющимся деполяризатором концевых пластинок, антитоды отсутствуют и прозерин усиливает действие дитилина. Проводят искусственное дыхание, при гипотонии назначают эфедрина гидрохлорид или норадреналина гидротартрат.

Адреномиметические средства. К ним относятся адреналин гидрохлорид, норадреналин гидротартрат, эфедрин гидрохлорид, мезатон, фенамин, нафтизин.

Токсикодинамика. Эти препараты, возбуждая α - и β -адренорецепторы симпатических нервов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры, особенно стенок кровеносных сосудов, следствием чего является резкое повышение кровяного давления. Кроме того, они стимулируют функцию сердца и центральной нервной системы, а при интоксикации сильное возбуждение, как правило, сменяется более длительным угнетением. Адреналин вызывает аритмию.

Клиника. В начале отмечают бледность и сухость слизистых оболочек, беспокойство, иногда рвота, одышка, расширение зрачков, затем частый пульс, аритмия, повышение температуры тела, иногда клонико-тонические судороги, коллапс. Животные погибают от остановки сердца или дыхания.

Лечение. Как антидот применяют сосудорасширяющие средства: бензогексоний подкожно в дозе крупным животным 0,5-2,0 г, мелким жвачным и свиньям 0,1-0,3, собакам 0,02-0,06; пахикарпина гидроиодид внутримышечно - крупным животным до 0,5, мелким жвачным и свиньям до 0,2, собакам до 0,08 г; подкожно или внутримышечно сферофизина бензоат - крупным животным до 0,1, мелким жвачным до 0,04, свиньям до 0,02, собакам до 0,01 г. Для поддержания работы сердца подкожно вводят камфору или кофеин-бензоат натрия; при коллапсе подкожно - коразол или кордиамин.

Адреноблокирующие средства. К ним относятся алкалоиды спорыньи (маточных рожков), которая представляет собой склероций гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на ржи и применяют такие препараты, как порошок спорыньи, жидкий экстракт, эрготал, эргометрина и эрготамина тартрат. Противопоказано назначение их при беременности, а также как родовспомогающее средство.

Токсикодинамика. Обладают кумулятивным действием, что проявляется хронической интоксикацией в гангренозной или в нервнопаралитической форме.

Клиника. Характеризуются общим возбуждением, нарушением зрения в результате расширения зрачков, атаксией, дрожанием мускулатуры тела, одышкой, затем тоническими судорогами и острой сердечнососудистой недостаточностью с резким падением кровяного давления. Гибель наступает от асфиксии в результате паралича центра дыхания.

Лечение. Проводят быстрое освобождение желудочно-кишечного тракта путем промывания желудка взвесью активированного угля и назначением солевых слабительных. От возбуждения и судорог вводят хлоралгидрат или барбитураты внутривенно с большим количеством физиологического раствора и 5 %-ного раствора глюкозы.

Для восстановления дыхания и сердечной деятельности назначают кофеин-бензоат натрия, камфору, кордиамин.

К *местноанестезирующим средствам* относят новокаин, тримекаин, ксикаин, анестезин, однако отмечается индивидуальная повышенная чувствительность животных, что может стать причиной гибели.

Токсикодинамика. Новокаин может вступать в комплексы с белками, которые затем выступают в роли антигена. При повторном назначении сенсибилизированному животному наступает аллергическая реакция по типу анафилаксии.

Клиника. Возбуждение, покраснение кожи и слизистых оболочек, отек век, саливация, хрипы, затем тяжелое дыхание, учащение пульса, острая сердечнососудистая недостаточность, судороги.

Лечение. Назначают раствор адреналина гидрохлорида вводят внутривенно или внутримышечно крупным животным до 10 мл, мелким жвачным и свиньям до 3, собакам до 0,5 мл.

Для десенсибилизации подкожно инъецируют 1 %-ный раствор димедрола в дозах, мл: крупным животным до 50, мелким жвачным и свиньям до 10, собакам до 4. Также назначают кортикостероиды (кортизон ацетат в форме суспензии внутримышечно крупным животным до 1,0 г, свиньям до 0,3, собакам до 0,1 г). Внутривенно раствор кальция хлорида или кальция глюконата с глюкозой. От судорог внутривенно хлоралгидрат, барбитураты или нейролептики.

Противогистаминные средства. К таким средствам относятся димедрол, дипразин, супрастин.

Токсикодинамика. Вызывают сначала возбуждение, затем угнетение центральной нервной системы. Они обладают также М-холинолитическим и ганглиоблокирующим действием, что нарушает функцию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и дыхания. Не исключено падение кровяного давления по типу коллапса. Гибель наступает от асфиксии или остановки сердца.

Клиника. Бледность и сухость слизистых оболочек, жажда, повышение температуры тела, общее возбуждение, атаксия, клонико-тонические судороги, снижение кровяного давления, расширение зрачков, нарушение дыхания.

Лечение. Промывание желудка водой, назначение солевых слабительных. Показано обильное введение физиологического раствора с глюкозой. При судорогах - назначают хлоралгидрат или барбитураты, при угнетении - кофеин-бензоат натрия или кордиамин, при асфиксии проводят искусственное дыхание. Атропиноподобные симптомы можно устранить подкожным введением прозерина.

9.9. Интоксикация антикоагулянтами

К ним относятся стабилизаторы - гепарин и дикумарин, и зооциды - зоокумарин, бактокумарин, ратиндан.

По токсичности зоокумарин и ратиндан (дифеназин) относятся к сильнодействующим токсичным веществам с резко выраженными кумулятивными свойствами, для кур - к среднетоксичным. Они представляют собой порошки, плохо растворимые в воде. Очень стойкие в окружающей среде. Обладают выраженным кожно-резорбтивным действием.

Токсикодинамика. Производные дикумарина и ратиндан, кумулируясь в печени, являясь антикоагулянтами не прямого действия, нарушают синтез витамина К, протромбина и других коагулирующих факторов, что является причиной обширных кровотечений. Гепарин - антикоагулянт прямого действия, поскольку он нарушает сам процесс тромбообразования.

Производные дикумарина обладают также выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки, а после всасывания в токсических дозах вызывают паралич центров дыхания и сосудодвигательного.

Клиника. Под кожей и в скелетной мускулатуре различной формы и величины безболезненных и плотных припухлостей, которые со временем начинают флюктуировать. Могут отмечаться диарея, рвота, стойкая атония преджелудков у жвачных. В дальнейшем общая слабость, бледность слизистых оболочек, ослабление дыхания и сердечной деятельности. Гибель наступает от сердечной недостаточности.

Лечение. Промывают желудок водой и вводят солевые слабительные. В вену вводят 10 %-ный раствор кальция хлорида, внутримышечно витамин К, крупным животным до 1 г в сутки, свиньям из расчета до 2,5 мг/кг массы тела 1-2 раза в сутки; можно применять викасол или витамин К (менее эффективны), внутривенные инъекции 10 %-ного раствора кальция хлорида (2-5 г на 100 кг массы тела), 10 %-ного раствора аскорбиновой кислоты, 40 %-ного раствора глюкозы, переливание крови от здоровых животных.

В случае с гепарином антидотом является протамина сульфат, который в медицинской практике вводят в форме 1 %-ного раствора внутривенно.

9.10. Интоксикация витаминными препаратами

Жирорастворимые витамины (ретинол - витамин А, кальциферол - витамин D, токоферол - витамин Е, филлохиноны - витамин К) более токсичны, чем водорастворимые.

Ретинол (витамин А) может вызвать острые и хронические интоксикации. Отмечается рвота, нарушение функции коры головного мозга, шелушение кожи, удлинение антитромбиновой активности крови; у детей повышение температуры тела, рвота, общее угнетение, нарушение дыхания, появление на коже экзантем.

Хроническое процесс характеризуется потерей аппетита, выпадением волос, поносами, увеличением печени, припухлостью конечностей, поражением кожи, частыми кровотечениями.

После прекращения поступления витамина в организм животные быстро выздоравливают. С лечебной целью при острой интоксикации рекомендуются тироксин и аскорбиновая кислота.

Кальциферол (витамин D) может вызвать острые и хронические интоксикации при передозировке. Более чувствительны собаки, свиньи, кошки, домашняя птица.

Токсикодинамика. Наблюдается гиперкальциемия, в результате чего соли кальция откладываются в стенках сосудов, миокарде, эпителии почечных канальцев и клубочков, легочной ткани, роговице и конъюнктиве. Развивается дистрофия внутренних органов и нарушается структура костной ткани. Способствует этому резкое торможение лимоннокислого цикла Кребса и нарушение липидного обмена — обнаружена выраженная гиперхолестеримия. Кальциферол обладает антихолинэстеразной активностью, которая усиливается дитилином.

Клиника. Снижение аппетита, жажда, рвота, общая и мышечная слабость, периодическое повышение температуры тела, учащение пульса, повышение кровяного давления, хрупкость костей.

Лечение. Исключают кальциферол, что приводит к выздоровлению. Для ослабления токсического эффекта вводят препараты витаминов А и В₁, большие дозы аскорбиновой кислоты, глюкозу, магний сульфат и сердечно-сосудистые средства.

Тиамин (витамин В₁). Встречаются случаи повышенной чувствительности к тиамину, которая проявляется в легкой форме кожными поражениями, тошнотой и рвотой, а в более тяжелой — кишечными кровотечениями, приступами удушья и даже анафилактическим шоком с коллапсом.

Кислота никотиновая (витамин РР) может вызывать аллергические реакции, проявляющиеся дерматитами и даже анафилактическим шоком. РР-гипервитаминоз у белых мышей и крыс, морских свинок, кроликов и собак, которым ежедневно вводили подкожно 30-40 мг/кг витаминного препарата, проявлялся резким отставанием в прибавке массы тела, изъязвлениями на коже, атаксией. К 120-му дню эксперимента животные погибали. При этом резко нарушается картина крови, воспроизводительная способность, поражаются внутренние органы, резко снижается иммунологическая реактивность организма. Животные погибают от дисбактериоза и последующей септициемией.

Пиридоксин (витамин В₆) также способен вызывать аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Хроническая интоксикация у животных проявляется резким нарушением прежде всего углеводного обмена с истощением запасов гликогена, увеличением уровня молочной кислоты и АТФ как следствие недостатка никотинамидных коферментов (НАД и НАДФ). Изменяются также белковый и липидный обмены, что проявляется гипервитаминозом, очаговым облысением, задержкой роста и гибелью значительной части животных.

Цианкобаламин (витамин В₁₂) способен вызывать аллергические реакции, которые появляются чаще при одновременном назначении витамина В₁. Может приводить к ослаблению функции щитовидной железы.

Аскорбиновая кислота (витамин С). Длительное применение вызывает снижение проницаемости капилляров и гистогематических барьеров, что приводит к абортam и патологии беременности; развивается эритро- и лейкопения; нарушается трофика миокарда; изменяется активность дегидрогеназ, что служит причиной патологических сдвигов в обменных процессах. Главная же опасность для животных - аллергические реакции. Прекращение поступления избыточных количеств аскорбиновой кислоты в организм сравнительно быстро устраняет неблагоприятные эффекты.

Имеющиеся фактические данные о патологических явлениях при гипервитаминозах дают основание осторожно относиться к назначению витаминных и, особенно, поливитаминных препаратов.

9.11. Интоксикация гормональными препаратами

Токсикологическое значение имеет только инсулин, который сейчас широко применяют при многих заболеваниях животных, в т. ч. при интоксикациях жвачных сахарами, карбамидом и некоторых других.

Интоксикация инсулином вызывает гипогликемическую кому вследствие резкого снижения уровня сахара в крови.

При этом отмечают общую слабость, дрожание мускулатуры конечностей, ослабление сердечной деятельности, обильную потливость и саливацию, в тяжелых случаях - коматозное состояние и судороги.

Лечение. Внутривенно вводят 40 %-ный раствор или подкожно 5 %-ный раствор глюкозы; подкожно - раствор адреналина гидрохлорида в терапевтических дозах.

ГЛАВА 10. Основные антидоты и лекарственные средства симптоматической терапии при интоксикациях

Адреналина гидрохлорид - 0,1%-ный водный раствор, представляющий собой бледно-желтого цвета жидкость. Выпускается в ампулах и фла-

конах из желтого стекла. Быстро разрушается на свету и не выдерживает кипячения. Проявляет адреномиметическое действие, возбуждая симпатическую деятельность, сужает сосуды и повышает кровяное давление. Применяется при многих интоксикациях в случаях внезапной остановки сердца, при коллапсе, а также при интоксикации наркотиками и снотворными веществами, при остром проявлении аллергических реакций.

Назначают внутривенно, лошадям и крупному рогатому скоту в дозе 5-10 мл. Адреналина гидротартрат действует аналогично и применяется внутривенно в дозах, мл: крупным животным 1-10, овцам и свиньям – 0,2-2, собакам 0,1-1, лисицам – 0,03-0,2.

Активированный уголь – черный порошок, нерастворимый в обычных растворителях. Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 и 0,5 г. Способен адсорбировать алкалоиды, гликозиды, фенолы, токсичные газы, краски, органические пестициды и соли тяжелых металлов. Применяют внутрь при интоксикациях 2-3 раза в день в дозах, г: крупному рогатому скоту 50,0-200,0; лошадям 20,0-150,0; овцам 10,0-50,0; собакам 0,5-2,0; кошкам 0,2-2,0. Для промывания желудка используют 10-15%-ную водную смесь, состоящую из угля (2 части), танина и магния окиси (по 1 части).

Аминазин – порошок, хорошо растворимый в воде. Активный нейролептик, действующий угнетающе на центральную нервную систему, ослабляющий токсическое влияние возбуждающих средств и усиливающий действие наркотиков. Применяют при интоксикации препаратами группы камфоры, кофеина, никотина и при аллергических состояниях подкожно и внутримышечно в дозах, мг/кг: травоядным 0,5-5; собакам 2,5-6.

Аммония ацетат – порошок, хорошо растворимый в воде. Применяют 3%-ный раствор для промывания желудка при интоксикации формальдегидом, который связывается с образованием гексаметилентетрамина.

Аммония гидрат окиси (нашатырный спирт) – 10%-ный водный раствор аммиака. При вдыхании паров и введении 0,1%-ного раствора внутрь

рефлекторно возбуждает дыхание, а при интоксикации формальдегидом связывает его с образованием гексаметилентетрамина (уротропина). Применяют для ингаляции при ослаблении дыхания, а также для промывания желудка 0,1%-ным раствором при интоксикации формальдегидом. С этой же целью можно использовать аммония гидрокарбонат (1%-ный раствор).

Аммония молибдат – порошок, хорошо растворимый в воде. Ослабляет токсическое действие соединений меди. Применяют внутрь ежедневно овцам до 0,5 г вместе с натрия тиосульфатом до 1,0 г.

Аскорбиновая кислота (витамин С) – белый порошок, хорошо растворимый в воде. Назначают при интоксикациях нитратами и нитритами, сульфаниламидными препаратами, нитрофенолами, тяжелыми металлами, барбитуратами внутривенно крупным животным в дозе 1,0-5,0 г; собакам 1,6-4,1 г.

Апоморфина гидрохлорид – зеленоватый при хранении порошок, слабо растворяющийся в воде. Растворы готовят перед употреблением, не подвергая кипячению. Возбуждает рвотный центр. Применяют собакам при различных интоксикациях подкожно в дозе 0,01-0,02 г.

Атропина сульфат – белый порошок. Выпускают в ампулах по 1 мл 0,1%-ный и 1%-ный растворы, М-холинолитик. Блокирует парасимпатическую иннервацию. Применяют при интоксикациях холиномиметическими и антихолинэстеразными лекарственными средствами, а также пестицидами из группы ФОС и карбаматов подкожно в дозе, г: крупным животным до 0,2; мелкому рогатому скоту и свиньям до 0,05; собакам до 0,02. При тяжелом состоянии необходимо вводить повторно до выздоровления.

Барбитал-натрий (мединал) – легко растворяющийся в воде порошок, не стойкий при хранении в растворах. Наркотическое средство из группы барбитуратов. Применяется при интоксикациях, сопровождающихся сильным возбуждением животных. Дозы внутрь свиньям 0,5-2,0 г; собакам 0,3-0,5 г.

Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат, кортизона ацетат) – гормональный препарат коры надпочечников. Выпускают в ампулах по 5 мл (0,125) суспензии для инъекций (кортизона ацетат по 10 мл) и в тубах 0,5-, 1- и 2,5 %-ную мазь. Применяют как противовоспалительное средство при лекарственной и токсической аллергии, а также при интоксикациях фотосенсибилизирующими растениями наружно, внутрь и внутримышечно в дозах, г: крупным животным 0,1-0,5; свиньям - 0,05-0,2; собакам 0,03-0,07.

Гексаметилентетрамин (уротропин) – растворимый в воде порошок. Выпускают таблетки по 0,25 и 0,5 г, а также 40%-ный раствор в ампулах по 5 и 10 мл. Применяют при многих интоксикациях как антитоксическое средство, способствующее выведению с мочой токсических веществ. Вводят внутрь и внутривенно в дозах, г: крупным животным 5,0-20,0; мелкому рогатому скоту и свиньям 2,0-5,0; собакам и лисицам 0,5-2,0; песцам и норкам 0,1-0,5.

Гексенал – наркотик из группы барбитуратов. Хорошо растворимый в воде порошок. При кипячении и хранении в растворах разрушается. Применяется как функциональный антидот при интоксикациях возбуждающими центральную нервную систему лекарственными средствами и токсическими веществами растительного и синтетического происхождения, а также как противосудорожное средство. Вводят внутривенно или внутрибрюшинно в форме 10%-ного раствора в дозе, мг/кг: лошадям – 5-10; свиньям 0,05; поросятам до 0,1; собакам 0,4-0,6.

Димедрол – противогистаминный препарат, снижающий спазмы гладкой мускулатуры, действует успокаивающе и ослабляет парасимпатическую иннервацию. Применяют при лекарственной и токсической аллергии, интоксикации возбуждающими центральную нервную систему средствами и как противовоспалительное средство. Назначают подкожно, внутрь, внутримышечно, внутривенно в дозах (парентерально), г: лошадям и крупному рогатому скоту 0,1-0,5; собакам 0,02-0,04.

Дипироксим (ТМБ-4) – реактиватор холинэстеразы и холинолитическое средство. Применяют при интоксикациях антихолинэстеразными веществами (лекарственными, пестицидами из группы ФОС) подкожно в дозе 10-20 мг на 1 кг массы тела. Хороший эффект дает совместное внутримышечное введение с фосфолитином (1 часть 20%-ного раствора дипирокукса смешивают с 1,5 части 75%-ной смеси фосфолитина) в дозах, мл: лошадям и крупному рогатому скоту 15; мелкому рогатому скоту 1; свиньям 2,5; собакам 0,5.

Диэтиксим – более эффективен, чем дипироксим реактиватор холинэстеразы. Выпускают в ампулах по 1 мл 10%-ного раствора. Применяют при интоксикациях фосфорорганическими пестицидами подкожно в дозах 20 мг на 1 кг массы тела. Лучший эффект дает совместное введение с атропина сульфатом.

Желтая кровяная соль (калий железосинеродистый) – порошок, хорошо растворимый в воде. Применяют как химический антидот при интоксикации животных соединениями меди. Промывают желудок 0,1%-ным раствором или вводят его внутрь крупным животным до 1 л с последующим назначением солевых слабительных.

Желатин – продукт гидролиза коллагена. Выпускается 10%-ный водный раствор в ампулах. Применяют для приготовления на 1%-ном растворе 5%-ного раствора кальция хлорида, который вводят внутримышечно свиньям при интоксикациях поваренной солью. 10%-ный раствор вводят внутривенно при интоксикации донником и антикоагулянтами.

Инсулин – гормональный препарат поджелудочной железы. Выпускается в флаконах по 5 мл активностью 40 и 80 ЕД в 1 мл. Применяют при интоксикациях жвачных животных сахарной свеклой и соединениями свинца подкожно в дозах 150-300 ЕД.

Калия перманганат (марганцевокислый калий) – кристаллический порошок, растворим в 18 частях холодной воды. Применяют внутрь при

интоксикациях алкалоидами, органическими пестицидами и фосфором 0,1-0,2%-ные растворы. Вокруг места укуса змей вводят несколько мл 1%-ного водного раствора.

Калия хлорид – хорошо растворимый порошок. При интоксикациях растениями и препаратами, содержащими сердечные гликозиды, нормализует ритм сердца. Дозы внутрь, г: крупным животным 5,0-10,0; свиньям 1,0-2,0; собакам 0,1-1,0.

Кальция глюконат – хорошо растворимый порошок. Выпускается в порошке, таблетках и ампулах (10%-ный раствор). Применяют при интоксикациях поваренной солью, солями магния, фтора, щавелевой кислотой. Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно в дозах (внутривенно), г: крупным животным 15,0-20,0; свиньям 1,0-4,0.

Кальция хлорид – гигроскопичный, хорошо растворимый порошок. Местно действует раздражающе. Действует так же, как и кальция глюконат. Применяют внутрь 5-10%-ные растворы, внутривенно 10%-ный раствор (осторожно, без попадания под кожу) в дозах, г: лошадям – 10,0-30,0; крупному рогатому скоту 15,0-40,0; овцам и свиньям – 1,0-3,0; собакам 0,5-2,0. При интоксикации свиней поваренной солью вводят внутримышечно в виде 5%-ного раствора на 1%-ном растворе желатина.

Камфора – эфирное масло, получаемое из камфорного лавра, камфорного базилика и пихты. Плохо растворяется в воде и хорошо — в маслах. Выпускается 20%-ный раствор в масле. Применяют подкожно как функциональный антидот при интоксикациях наркотическими и снотворными средствами, а также при ослаблении работы сердца и дыхания в случаях интоксикаций другими токсинами. Противопоказана убойным животным. Дозы подкожно (масляного раствора), мл: лошадям – 20-40; крупному рогатому скоту 4-12; овцам и свиньям 1-4; собакам 0,5-2; кошкам 0,5-1.

Кислота уксусная. Применяют внутрь как противоядие при интоксикациях щелочами и жвачных животных карбамидом в форме 0,5-1%-ного водного раствора взрослым животным 1-2 л. Вводить осторожно.

Кислота фолиевая (витамин В₉) – кристаллический порошок. Нормализует синтез нуклеиновых кислот и гемопоз. Применяют при интоксикациях сульфаниламидными препаратами, фенолом и другими токсинами, которые сопровождаются угнетением кроветворной функции. Является функциональным антидотом при интоксикации производными триазина. Вводят ежедневно внутрь или внутримышечно в дозах 0,1-0,2 мг/кг до выздоровления.

Кокарбоксилаза – дифосфорный эфир тиамин. Нормализует окислительно-восстановительные процессы при различных интоксикациях, сопровождающихся угнетением окислительного декарбоксилирования. Стимулирует работу сердца и повышает тонус сосудов. Вводят внутримышечно в дозах, мл: лошадям и крупному рогатому скоту 0,5-1,6; свиньям 0,2-0,5; собакам до 0,2.

Коразол – белый хорошо растворимый порошок. Выпускают 10%-ный раствор в ампулах по 1 мл. Возбуждает центральную нервную систему, преимущественно продолговатый мозг. Является антидотом при интоксикациях наркотическими и снотворными средствами. Применяют также при других интоксикациях, сопровождающихся ослаблением дыхания и сердечной деятельности. Вводят подкожно и внутривенно в дозах, г: лошадям 0,3-2,0; крупному рогатому скоту 0,2-1,5; свиньям 0,05-0,3; собакам 0,02-0,1.

Коргликон – очищенный препарат гликозидов из листьев ландыша. Выпускают в ампулах по 1 мл (11-16 ЕД). Применяют при различных интоксикациях, сопровождающихся острой и хронической сердечной недостаточностью. Вводят внутривенно с глюкозой или с физиологическим раствором в дозах, мл: лошадям 3-5; крупному рогатому скоту 3-8; овцам 1,5-2; собакам 0,5-1.

Кордиамин – 25%-ный раствор диэтиламида никотиновой кислоты. Возбуждает центральную нервную систему, преимущественно продолговатый мозг. Применяют при интоксикациях наркотическими и

снотворными средствами, а также при других токсикозах, сопровождающихся ослаблением дыхания и сердечной деятельности. Дозы (подкожно), мл: лошадям и крупному рогатому скоту 10-20; овцам и свиньям 1-4; собакам 0,5-2.

Кофеин-бензоат натрия – соль алкалоида, получаемого из листьев чая и семян кофе. Выпускают в порошке и ампулах 10- и 20%-ные растворы. Применяют как функциональный антидот при интоксикации наркотическими и снотворными средствами, а также при других интоксикациях, сопровождающихся ослаблением дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. Дозы (подкожно), г: для крупных животных 2,0-5,0; овец и свиней до 2,0; собак до 0,3.

Лазикс (фуросемид) – синтетическое средство. Выпускают в таблетках по 0,04 г и в ампулах по 2 мл 1%-ного раствора. Оказывает положительное действие на процессы выведения всосавшихся в организм токсических веществ. Показан при разных интоксикациях внутримышечно и внутривенно в дозах (ориентировочных), г: крупным животным до 1,0; собакам 0,02 – 1-2 раза в сутки.

Лобелина гидрохлорид – порошок, плохо растворимый в воде. Выпускают 1%-ный раствор в ампулах по 1 мл, ганглиостимулятор. В больших дозах блокирует ганглии. Применяют при ослаблении или внезапной остановке дыхания подкожно, внутримышечно или внутривенно в дозах, мл: крупному рогатому скоту 5-15, лошадям 10-20, собакам 0,2-0,5.

Магния окись (жженая магнезия) – плохо растворимый в воде порошок. Антацидное и адсорбирующее средство. Применяют внутрь как антидот при интоксикации кислотами и тяжелыми металлами, а также как адсорбент при интоксикации органическими пестицидами. Дозы, г: лошадям и крупному рогатому скоту 10,0-25,0; овцам 5,0-10,0; свиньям 2,0-5,0; собакам и кошкам 0,2-1,0.

Магния сульфат (горькая соль) – хорошо растворимый в воде порошок. Применяют внутрь как антидот при интоксикации барием и как

слабительное средство при многих интоксикациях, в дозах, г: крупному рогатому скоту 300,0-800,0; лошадям 200,0-500,0; овцам 50,0-100,0; свиньям 25,0-50,0; собакам 15,0-20,0. Внутривенно можно вводить как успокаивающее и наркотическое средство при сильных возбуждениях, а также при передозировке кальция хлорида, в дозах, г: крупным животным 10,0-25,0; собакам 1,0-2,0.

Масло касторовое (клещевинное) – прозрачная густая жидкость. Применяется как слабительное средство свиньям и плотоядным при интоксикации тяжелыми металлами, алкалоидами и гликозидами. Противопоказано при интоксикации веществами, растворяющимися в жирах. Дозы внутрь, мл: свиньям 20,0-100,0; собакам 15,0-50,0.

Меди сульфат (медный купорос) – зеленоватого цвета порошок. Применяют внутрь как антидот при интоксикации фосфором в форме 1-2%-ного раствора в дозах, г: лошадям и крупному рогатому скоту 2,0-10,0; мелкому рогатому скоту и свиньям 0,5-1,0; собакам 0,05-0,5.

Мезатон – белый хорошо растворимый порошок, адреномиметическое средство. Применяют при интоксикациях, сопровождающихся ослаблением сердечной деятельности со снижением кровяного давления. Дозы подкожно, внутримышечно или внутривенно, г: крупным животным 0,02-0,04; собакам 0,005-0,01.

Метиленовая синь – темно-зеленый порошок, растворяющийся в воде 1:30. Обладает выраженными восстанавливающими свойствами. Применяют как антидот при интоксикации метгемоглобинообразователями (нитратами, нитритами, сульфаниламидами, нитрофуранами, нитрофенолами) и растениями, накапливающими цианиды. Внутривенно вводят в форме 1%-ного раствора из расчета 4-5 мг на 1 кг массы тела.

Метионин – серусодержащая аминокислота. Порошок, плохо растворимый в воде. Применяют при интоксикациях, сопровождающихся поражением печени (мышьяком, тяжелыми металлами, ХОС, фенолом и др.).

Дозы внутрь (ориентировочные), г: телятам 3,0-5,0; свиньям 2,0-4,0; собакам 0,5-1,0.

Натрия гидрокарбонат (питьевая сода) – порошок, хорошо растворяется в воде. Применяют внутрь как антидот при интоксикации кислотами в дозах, г: лошадям и крупному рогатому скоту 20,0-100,0; овцам 5,0-15,0; свиньям 2,0-6,0; собакам 0,5-2,0, а также для промывания желудка 1%-ным раствором при интоксикации органическими пестицидами, алкалоидами и гликозидами.

Натрия сульфат (глауберова соль) – хорошо растворимый порошок. Применяют внутрь как антидот при интоксикациях солями бария, а также как слабительное средство при интоксикациях солями тяжелых металлов, мышьяком, алкалоидами, органическими пестицидами. Дозы, г: лошадям 200,0-500,0; коровам 300,0-800,0; овцам до 100,0; свиньям до 50,0; собакам 10,0-25,0.

Натрия нитрит – хорошо растворимый порошок. Известный метгемоглобинообразователь. Применяют как антидот (взамен метиленовой сини) при интоксикациях цианидами внутривенно в форме 1%-ного водного раствора из расчета около 10 мг на 1 кг массы тела с последующим введением натрия тиосульфата.

Натрия глутамат – хорошо растворимый в воде порошок. Применяют внутрь или внутривенно при интоксикациях, сопровождающихся поражением печени и резким нарушением азотистого обмена (жвачных карбамидом, аммиаком и солями аммония). Дозы (ориентировочные), г; крупным животным до 20,0; телятам 1,0-2,0. Вместо натрия глутамата можно применять магния или кальция глутамат.

Натрия тиосульфат (гипосульфит натрия) – хорошо растворимый порошок. Назначают внутрь при интоксикациях солями брома и йода в дозах, г: лошадям и коровам 25,0-50,0; овцам и свиньям 5,0-10,0; собакам 1,0-2,0. Внутривенно вводят как антидот и антитоксическое средство при интоксикациях цианидами, нитритами, солями тяжелых металлов,

мышьяком, ХОС в форме 10-30%-ных растворов в дозах, г: лошадям и коровам 5,0-15,0; овцам 1,0-4,0; собакам 1,0-3,0.

Новокаиамид – белый хорошо растворимый порошок. Нормализует сердечную деятельность при интоксикациях сердечными гликозидами и натрия хлоридом. Вводят внутримышечно в дозах, г: крупным животным 2,0-8,0; собакам 0,3-0,6.

Норадреналина гидротартрат – адреномиметик. Выпускаются 0,1%-ный и 0,2%-ный растворы в ампулах по 1 мл. Применяют для повышения кровяного давления при интоксикациях наркотиками и адренолитиками, а также при коллапсоидных состояниях внутривенно в дозах (0,2 %-ного раствора), мл: крупным животным до 10, мелким 1-2 с раствором глюкозы или с физраствором.

Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) – кристаллический порошок. Выпускается в порошке, таблетках и растворах разной концентрации в ампулах. Применяют при интоксикациях фотосенсибилизирующими растениями, при аллергических состояниях, а также при токсикозах, сопровождающихся поражением печени и кроветворных органов. Дозы внутримышечно, г: крупным животным – 0,1-0,8; свиньям 0,04-0,2, собакам 0,01-0,1.

Прозерин – антихолинэстеразное средство. Выпускают в порошке и в ампулах. Применяют при передозировке М-холинолитиков, миорелаксанта диплацина и при интоксикациях растениями, содержащими алкалоиды группы атропина. Дозы подкожно, г: лошадям и коровам 0,02-0,05; овцам и свиньям 0,005- 0,01; собакам 0,0004-0,001.

Противоядие от мышьяка – приготовленная перед применением смесь растворов окиси магния (20,0 г на 300 мл воды) и сульфата окиси железа (100,0 г на 300 мл воды). Вводят внутрь при интоксикации мышьяком в дозах: крупным животным — 0,5-1 л; овцам — 100-200 мл; собакам по столовой ложке каждые 15 мин.

Противоядие от тяжелых металлов – приготовленная перед применением смесь двух растворов. Первый – 1 г натрия гидроокиси растворяют в 500 мл воды, затем насыщают сероводородом. Второй – 3,75 г магния сульфата и 12,5 г натрия гидрокарбоната растворяют в 500 мл воды. После смешивания полученный раствор насыщают сероводородом до концентрации не менее 0,4%. Вводят внутрь при интоксикации тяжелыми металлами в дозах: лошадям и коровам до 500 мл; собакам до 50 мл.

Танин (галлодубильная кислота) – порошок, хорошо растворимый в воде и спирте. Обладает вяжущим действием. Применяют как антидот при интоксикации алкалоидами и солями тяжелых металлов в форме 0,5%-ного раствора путем промывания желудка.

Тетацин-кальция – комплексобразующее соединение. Выпускается 10%-ный раствор в ампулах по 20 мл и таблетки по 0,5 г. Применяют при интоксикациях тяжелыми металлами и редкоземельными элементами внутривенно в дозах (ориентировочных): 20-30 мг на 1 кг массы тела.

Тиопентал-натрия – нестойкий порошок, выпускаемый во флаконах. Наркотическое средство из группы барбитуратов. Действует кратковременно. Применяют при интоксикациях, сопровождающихся возбуждением центральной нервной системы, и как противосудорожное средство. Вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно в дозах 30-50 мг на 1 кг массы тела.

Унитиол – хорошо растворимый в воде порошок. Выпускают в порошке, таблетках и 5%-ный раствор в ампулах. Применяют как антидот при интоксикациях тиоловыми токсинами (мышьяк, тяжелые металлы, хром, висмут, редкоземельные элементы). При интоксикации мышьяком вводят внутривенно или внутримышечно в дозах, мг/кг: крупным животным — 4-5; телам, овцам, свиньям 5-7; собакам, кроликам, норкам 10-15, лучше на глюкозо-солевом растворе.

При интоксикации металлами вводят жвачным животным внутривенно или внутримышечно, остальным – подкожно или внутримышечно в

дозах, мг/кг: крупным животным 10; мелким жвачным и свиньям 15; собакам и пушным зверям 20 первый день три раза, второй – два, последующие – один раз.

Формальдегид – газ удушающего действия. Выпускают 37-40%-ный раствор (формалин). Применяют как химический антидот при интоксикации жвачных животных солями аммония и карбамидом. Вводят через стенку рубца с помощью шприца Жанэ и кровопускательной иглы в дозе 30 мл формалина на 100 кг массы тела.

Хлоралгидрат – гигроскопичный, не выдерживающий кипячения порошок. Неингаляционный наркотик. Применяют как функциональный антидот при интоксикации возбуждающими центральную нервную систему средствами, а также как противосудорожное и успокаивающее средство при других интоксикациях. Вводят внутривенно в форме 10%-ного раствора в дозах, г/кг: лошадям 0,1-0,15; свиньям 0,15-0,2; овцам и козам 0,2-0,25.

Цититон – 0,15%-ный раствор алкалоида цитизина. Выпускают в ампулах по 1 мл. Применяют при внезапной остановке или ослаблении дыхания, а также для повышения кровяного давления подкожно или внутривенно в дозах, мл: лошадям 5-10, собакам 1-2.

Эфедрина гидрохлорид – порошок, растворимый в воде 1:4. Выпускают в ампулах. Адреномиметик. Суживает сосуды, повышает кровяное давление. Применяют при лекарственной или токсической аллергии, а также при ослаблении сердечной деятельности со снижением кровяного давления. Вводят подкожно в дозах, г: лошадям и коровам 0,05-0,5; овцам 0,02-0,1; свиньям 0,02-0,08; собакам 0,01-0,05; кошкам 0,001-0,03.

ГЛАВА 11. Экспресс-методы химико-токсикологического исследования

Методы извлечения токсических веществ из корма и патологического материала

Основными методами извлечения ядов являются экстракция жидкостями, изоляция минерализацией и отгонкой с водяным паром. В

зависимости от растворимости ядовитых веществ для экстракции используют воду, ацетон, хлороформ и другие растворители.

Подготовка материала для исследования

Нужно помнить, что от правильной подготовки материала для исследования часто зависит и правильность постановки диагноза. Для получения объективных данных присланные в лабораторию материалы (внутренние органы, остатки корма и т. д.) измельчают и исследуют отдельно.

Если объект исследования содержит спирт в качестве консервирующего материала или много воды (рвотные массы, силос и др.), то его подщелачивают карбонатом натрия, помещают в фарфоровую чашку и подсушивают на кипящей водяной бане.

Количество материала, которое берут для исследования, зависит от ряда факторов. В частности, если известно, что после интоксикации животного прошло длительное время или интоксикация протекала хронически, нужно взять как можно больше материала (500 г патологического материала или 1 кг грубого корма). В этом случае материал следует разделить на 3-4 порции, провести минерализацию отдельно каждой, а затем минерализацию объединить. Когда такие данные отсутствуют, для исследования берут 100 г материала.

Минерализацию необходимо производить под тягой, так как при сгорании органических веществ выделяются сернистый газ, серный ангидрид и другие токсичные газы. При проведении химико-токсикологического анализа используют общие методы минерализации (с помощью кислот) и частные (сухая минерализация).

В сельском хозяйстве широко применяют различные ядохимикаты, в частности, хлорокись меди, медный купорос, бордоская жидкость, хлористый цинк, фосфид цинка, углекислый барий, углекислый свинец, гранозан, сулема и др. В их состав входят токсичные металлы – медь, цинк, ртуть, барий, свинец.

В целях ускорения токсикологических исследований при проведении лабораторной диагностики интоксикаций животных металлическими токсинами разработаны экспресс-методы их обнаружения. В этом случае, например для обнаружения бария, свинца, цинка, меди и ртути, требуется всего один час времени. При этом для исследований на цинк, ртуть и медь, а одной стороны, а также барий и свинец с другой, используются различные методы минерализации патологического материала.

Метод минерализации патологического материала для исследования на цинк, ртуть и медь

Для исследования на цинк, ртуть и медь, разрушение материала проводят концентрированной серной кислотой и пергидролем. Для этого берут 20 г (5 г) исследуемого материала (корм, содержимое желудка, (кусочки внутренних органов и т. д.), измельчают и переносят в колбу Къельдаля, заливают 10-12,5 (2-3) мл пергидроля и перемешивают в течение 1-2 мин. Затем добавляют 6-7 мл (2-3) концентрированной серной кислоты. Начинается реакция с образованием пены и содержимое колбы разогревается.

После ослабления реакции закрепляют колбу Къельдаля в штативе и подопревают под вытяжной на медленном огне. Периодически в колбу добавляют по 1-2 мл пергидроля до тех пор, пока содержимое не станет относительно прозрачным (полного разрушения органического вещества не происходит – остаются жир и некоторые продукты распада белков). Следует иметь в виду, что для разрушения 20-25 г материала требуется примерно 25-40 мин.

Полученный прозрачный минерализат в горячем виде фильтруют через бумажный фильтр, предварительно замоченный водой. Осадок на фильтре 2-3 раза промывают горячей дистиллированной водой. Полученный фильтрат доводят до 200 мл (50) дистиллированной водой комнатной температуры и приступают к исследованию.

Метод минерализации патологического материала для исследования на барий и свинец

Для исследования на барий и свинец разрушение патологического материала и кормов проводят концентрированной соляной кислотой и хлоратом калия (бертолетовой солью), чтобы избежать образования трудно растворимых сернокислых солей бария и свинца, выпадающих в осадок.

Навеску материала весом 20-25 г (5 г) измельчают и переносят в колбу Кьельдаля, заливают концентрированной соляной кислотой в таком объеме, чтобы весь материал был догружен в кислоту. Далее колбу укрепляют в штативе и нагревают на медленном огне (до закипания). Небольшими порциями (по несколько кристалликов) добавляют хлорат калия (бертолетову соль) до тех пор, пока в процессе кипения жидкость в колбе не станет прозрачной. Разрушение 20-125 г материала происходит в течение 30-40 мин. В горячем виде минерализат фильтруют.

Экспресс-методы обнаружения токсичных металлов

(цинк, ртуть, медь, барий и свинец)

Обнаружение цинка

На часовое стекло берут 3-4 капли минерализата и нейтрализуют 25% раствором аммиака (по лакмусу).

Далее одну каплю нейтрализованного раствора наносят на полоску фильтровальной бумаги, пропитанную ранее насыщенным раствором тиомочевины. Подсушивают над горлышком склянки с концентрированным аммиаком. На фильтровальную бумажку с каплей минерализата (на область пятна) наносят каплю раствора дитизона в бензоле. При наличии цинка на бумаге появляется пятно розовато-красного или красно-малинового цвета.

В контрольном опыте вместо минерализата берут дистиллированную воду и проделывают все операции основного опыта. Пятно на бумаге не должно окрашиваться в розовый или красно-малиновый цвет. Нормально присутствующий в органах цинк в этих условиях не обнаруживается.

Обнаружение ртути

На полоску фильтровальной бумаги наносят кашлю взвеси йодистой меди, подсушивают на воздухе 2-3 мин и накапают на это место одну каплю исследуемого минерализата.

В присутствии ртути появляется красное или красно-оранжевое окрашивание. Параллельно ставят контрольный опыт. Реакция высокочувствительная и позволяет обнаружить 0,25 мкг ртути в одной капле.

Обнаружение меди

На чистое стекло берут 3-4 капли минерализата и нейтрализуют концентрированным аммиаком (по лакмусу).

Каплю нейтрализованного раствора наносят на полоску фильтровальной бумаги, предварительно пропитанной раствором кремнекислого натрия и высушенной.

Далее бумажку в течение минуты выдерживают над горлышком склянки с концентрированным аммиаком, подсушивают и наносят 1-2 капли рубановодородной кислоты (в то место, куда нанесли минерализат).

В присутствии меди пятно окрашивается в темно-зеленый цвет. Постановка контрольного опыта обязательна.

Обнаружение бария

На часовое стекло берут 3-5 капель минерализата и нейтрализуют концентрированным аммиаком.

Каплю нейтрализованного раствора наносят на полоску фильтровальной бумаги, предварительно пропитанной 4% раствором виннокислого натрия и высушенной, подсушивают на воздухе и наносят каплю родизоната натрия, а затем – буферного раствора с рН 2,8.

В присутствии бария образуется оранжево-красное пятно, но такое же пятно может появиться и при наличии небольшого количества свинца. Для дифференциации на оранжево-красное пятно от родизоната натрия наносят каплю 10% раствора сернокислого натрия: при наличии бария окраска исчезает. Если же присутствует свинец, окраска пятна не меняется.

Обнаружение свинца

Каплю минерализата наносят на полоску фильтровальной бумаги, пропитанной 4% раствором виннокислого натрия и высушенной, держат над горлышком склянки с концентрированным аммиаком. Далее подсушивают на воздухе и наносят каплю родизоната натрия, а затем – буферного раствора с рН 2,8. В присутствии свинца пятно окрашивается в фиолетовый цвет.

Обнаружение фтора в патологическом материале с помощью ализаринциркониевого лака

Реакция основана на способности фтора разрушать ализаринциркониевый лак вследствие образования с цирконием прочного комплексного соединения. Реакции иногда мешают оксалаты, фосфаты и сульфаты. Пробу с ализаринциркониевым лаком проводят обязательно в кислой среде (рН – от 2 до 3).

В химический стаканчик помещают 50 г (5 г) тщательно измельченного патологического материала (например, кусочки печени), добавляют 5-10 мл (1-2 мл) 10% раствора соляной кислоты (до кислой реакции по лакмусу), перемешивают и оставляют на 16-30 мин.

В чистую пробирку вносят 0,2-0,3 г порошка активированного угля и фильтруют из стаканчика 4-5 мл жидкости. Пробирку закрывают пробкой и встряхивают в течение 1-2 мин. Затем жидкость фильтруют в другую пробирку через бумажный фильтр, предварительно смоченный дистиллированной водой. Фильтрат должен быть бесцветным. В противном случае его повторно обрабатывают углем.

Для анализа берут 2-3 мл (бесцветного прозрачного фильтрата, добавляют к нему 5-10 капель ализаринциркониевого лака и взбалтывают. При наличии фтора лак разрушается и фильтрат становится розовато-желтым или желтым. При отсутствии фтора цвет лака не изменяется.

Обнаружение гранозана и других ртутьорганических ядохимикатов в зерне

Метод основан на способности этилмеркурхлорида (ЭМХ) и других органических соединений ртути разлагаться с образованием паров ртути, которые реагируют с йодидом меди с образованием комплекса, окрашенного в оранжево-розовый цвет. Чувствительность метода – 10-20 мг гранозана или 0,2 - 0,4 мг ЭМХ в 1 кг 1 зерна.

В стеклянную банку с притертой пробкой помещают 100 г исследуемого зерна. Далее берут полоску фильтровальной бумаги и на оба конца наносят по одной капле взвеси йодида меди, высушивают на воздухе. Эту бумажку опускают в банку с зерном так, чтобы один конец был в банке, но не касался зерна, а другой с таким же пятном йодида меди находился вне банки (контроль).

Банку герметически закрывают, ставят в термостат с температурой 38-40 °С. Наблюдают за изменением окраски пятна взвеси йодида меди. В присутствии гранозана (этилмеркурхлорида) пятно йодида меди приобретает розово-оранжевую окраску.

При больших количествах гранозана в зерне (1-2 г/кг) реакция идет очень быстро и пятно окрашивается в оранжево-розовый цвет через 19-20 мин. При малых количествах ртутьорганических ядохимикатов в зерне реакция идет очень медленно и только через 4-6 ч по краю пятна йодида меди может появиться, кольцо оранжево-розового цвета.

Определение натрия хлорида (поваренной соли) обратным титрованием по методу Фольгарда

Химико-токсикологический анализ начинают с предварительного извлечения натрия хлорида из биологического материала. Существует несколько способов извлечения натрия хлорида из патологического материала, комбикорма и т. д. В качестве наиболее простого и доступного может быть рекомендован следующий.

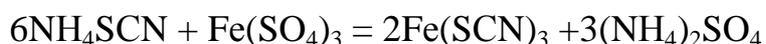
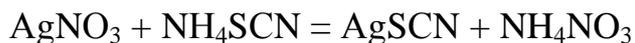
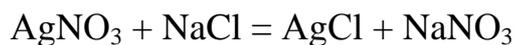
В фарфоровый тигель или чашку помещают 10г тщательно измельченного материала, подсушивают на водяной бане и переносят, тигель в холодную муфельную печь. Постепенно нагревая муфель до температуры не выше 5000С, обугливают материал до равномерного черного цвета. Это происходит примерно в течение 20-30 мин от появления дыма. Содержимое тигля должно легко расшататься гари надавливанием стеклянной палочкой.

Далее содержимое тигля аккуратно (переносят в химический стакан, ополаскивая края дистиллированной водой (количественно), добавляют примерно 60-70 мл дистиллированной воды и нагревают до кипения при помешивании. После остывания жидкость фильтруют через марлю. Осадок промывают небольшим количеством дистиллированной воды и присоединяют к фильтрату. Полученный фильтрат вторично фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу на 100мл и доводят дистиллированной водой до метки, закрывают пробкой и перемешивают. Жидкость должна быть прозрачной и окрашенной в светло-коричневый цвет.

Количественное определение натрия хлорида

Берут 25 мл полученного фильтрата, добавляют 20- 25 мл 0,1 н раствора нитрата серебра, 1,5-2 мл раствора железоаммонийных квасцов, 5 мл азотной кислоты, разбавленной, и титруют раствором роданида аммония, приливая небольшими порциями при постоянном взбалтывании. Титрование прекращают после появления коричневатого-розового окрашивания, но не исчезающего при взбалтывании.

Методика основана на осаждении хлоридов избыточным количеством азотнокислого серебра. Оно образует с ионом хлора белый осадок хлористого серебра. Остаток азотнокислого серебра, не прореагировавшего с хлоридом натрия, оттитровывают стандартным раствором роданистого аммония в присутствии индикатора – железоаммонийных квасцов. При этом последовательно протекают три реакции:



Розовато-коричневое окрашивание в конце реакции указывает на то, что осаждение остатка нитрата серебра закончилось и роданистый аммоний реагирует с железоаммонийными квасцами, окрашивая раствор в розово-коричневый цвет.

Рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(A - B) \times 0,005844 \times \sigma_1 \times 100}{\sigma \times c}, \text{ где}$$

X – содержание натрия хлорида, %;

A – количество 0,1н раствора азотнокислого серебра, прибавленного к фильтрату, мл;

B – количество 0,1н раствора роданистого аммония, пошедшего на титрование, мл;

σ – объем фильтрата, взятого для титрования, мл;

σ_1 – общий объем фильтрата, полученного при извлечении хлорида натрия из патматериала, мл;

c – навеска патологического материала или корма, г;

0,005844 – количество хлорида натрия (г), соответствующее 1мл 0,1 н раствора азотнокислого серебра.

Реактивы

1. 0,1н раствор азотнокислого серебра: 17,0 г азотнокислого серебра помещают в мерную колбу на 1 л, растворяют дистиллированной водой, доводят раствор до метки и хорошо перемешивают.

2. 0,1н раствор роданистого аммония: 7,6 роданида аммония (препарат гидроскопичен) растворяют дистиллированной водой в мерной колбе на 1 л, доводят до метки и перемешивают.

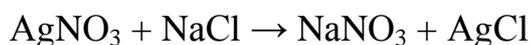
3. Азотная кислота х.ч., разведенная 1:1.

4. Индикатор - насыщенный раствор (40%) железоммонийных квасцов.

5. Децинормальные растворы азотнокислого серебра и роданид аммония можно готовить из фиксаналов.

Качественное определение натрия хлорида

В пробирку помещают 1-2 мл исследуемого материала (фильтрат содержимого желудочно-кишечного тракта, вытяжки корма и т. д.) и добавляют такое же количество 2% раствора азотнокислого серебра. При наличии поваренной соли выпадает белый осадок хлористого серебра, который не растворяется при добавлении 1-2 мл азотной кислоты, но растворяется при добавлении аммиака:



Определение синильной кислоты

(качественная реакция)

Синильная кислота (НСМ) – бесцветная летучая жидкость, имеющая в слабых концентрациях запах горького миндаля. В природе синильная кислота в виде циангликозидов встречается в косточках абрикосов, персика, вишни, сливы и других культурных растений, а также листьях и стеблях многих трав (вика яровая или мышиный горошек, клевер луговой, лен обыкновенный, люцерна рогатый, просо посевное, райграсс и др.). Степень накопления циангликозидов в растениях зависит от ряда причин и значительно повышается при факторах нарушения нормального роста растений – засуха, сильные заморозки, повреждение градом или вредителями и т. д. В организме животного под действием ферментов происходит расщепление этих соединений с выделением токсических или смертельных доз синильной кислоты.

Цианиды очень быстро подвергаются детоксикации в крови, обнаруживаемые количества бывают малы, и это дает возможность провести только качественный анализ.

Извлечение синильной кислоты. Выделение синильной кислоты из исследуемого материала проводят перегонкой с водяным паром. Исследуемый патологический материал в количестве 109—150 г тщательно измельчают, смешивают с дистиллированной водой до консистенции жидкой кашицы и помещают в круглодонную колбу прибора. Подкисляют 10% раствором винной кислоты по лакмусу. Колбу закрепляют в штативе и погружают в холодную водяную баню, далее – присоединяют к холодильнику.

Отдельно нагревают до кипения парообразователь и, когда весь прибор собран, присоединяют парообразователь и подогревают баню под колбой. Перегонку ведут в вытяжном шкафу по возможности медленно, регулируя нагрев.

Синильная кислота перегоняется довольно быстро, поэтому для качественного ее обнаружения получают первые 3—5 мг дистиллята, с которыми проводят реакцию.

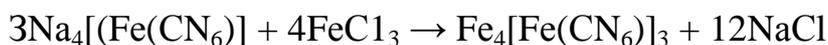
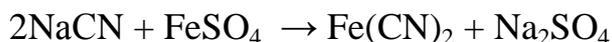
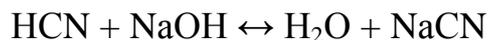
Качественная проба. Реакция образования берлинской лазури. Из пробирки берут 2-4 мл дистиллята, добавляют к нему 10% раствор едкого натра до получения щелочной реакции (1-2 капли), затем прибавляют по 3 капли свежеприготовленных растворов (5% раствора сульфата железа закисного – FeSO_4 и 5% раствора хлорида окисного железа – FeCl_3). Тщательно взбалтывают и осторожно подкисляют 10% раствором соляной кислоты (10-15 капель).

Признаком наличия синильной кислоты в дистилляте служит появление синего осадка или окрашивания от зеленовато-синего до синего, что свидетельствует об образовании берлинской лазури.

Если окрашивание не появляется сразу, то колбочку или пробирку с содержимым закрывают пробкой и оставляют на 24-48 ч при комнатной температуре. Изменение цвета в течение этого времени дает основание судить об отсутствии синильной кислоты в патологическом материале.

Реакция специфична и высокочувствительна. Она дает возможность обнаружить 20 мкг синильной кислоты в 1 мл раствора.

Образование берлинской лазури происходит в результате следующих реакций:



Определение алкалоидов качественными реакциями

Алкалоиды (от араб. алкали –щелочь) – группа органических соединений, преимущественно растительного происхождения, обладающих щелочными свойствами. В растительном мире алкалоиды широко распространены, причем некоторые семейства растений (маковые, бобовые, пасленовые) содержат очень много алкалоидов, в других же (розоцветные) они не обнаруживаются совсем.

Определение алкалоидов основано на их свойствах давать простые или комплексные соли с кислотами, солями тяжелых металлов, йодидами и другими веществами. С некоторыми реактивами алкалоиды дают цветные реакции или образуют нерастворимые осадки, что легло в основу методов их определения.

Извлечение алкалоидов. В колбу помещают 10 г сухих растений, превращенный в мелкий порошок, и заливают 1% раствором уксусной кислоты (можно использовать также 1 % раствор винной, щавелевой и других органических кислот) в соотношении 1:10 к навеске. Далее колбу опускают в водяную баню и нагревают до кипения, периодически встряхивая.

Вынув из водяной бани, колбу охлаждают, взбалтывают в течение 15 мин и фильтруют через складчатый фильтр. В полученном фильтрате определяют наличие алкалоидов.

Ввиду различной чувствительности обще алкалоидных осадительных реактивов в химико-токсикологическом анализе применяют не один, а несколько наиболее чувствительных реактивов.

Качественные реакции. На часовые или предметные стекла наносят столько капель фильтрата, сколько приготовлено реактивов для осаждения алкалоидов. К каждой капле фильтрата добавляют по капле реактива. При наличии алкалоидов изменяется цвет или появляется осадок (см, табл. 22). Если алкалоидов нет, капли остаются прозрачными.

Таблица 22.

Цветные реакции на некоторые алкалоиды

Реактивы	Алкалоиды			
	<i>апоморфин</i>	<i>кофеин</i>	<i>папаверин</i>	<i>платифиллин</i>
Реактив Драгендорфа	Осадок кирпичного цвета, звездчатого вида	Осадок красного цвета с просветлением в середине	Осадок красно-кирпичного цвета	Осадок красно-оранжевого цвета с мутью
Реактив Мейера	Осадок лазурно-серого цвета	Без изменений	Осадок белого цвета (меловой)	Осадок белого цвета с голубизной
1% раствор пикриновой кислоты	Осадок цвета молодой зелени	Без изменений	Осадок цвета пикриновой кислоты	Без изменений
Реактив Шейблера	Сероватый осадок	Осадок цвета топленого молока	Без изменений	Осадок молочного цвета с синевой
Реактив Бушарда	Осадок цвета от темно-коричневого до черного	Изменение цвета от светло-коричневого до желтого	Осадок коричневого цвета с перламутровым оттенком	Осадок темно-коричневого цвета

Определение сапонинов в растениях и кормах

(гемолитическая проба)

Сапонины – весьма распространенные токсические вещества. Они представляют собой безазотистые органические соединения растительного происхождения, обладающие горьким или горьковато-сладким вкусом.

Сапонины содержатся во всех частях растений, но в различных количествах, причем если в одних растениях обнаруживаются следы сапонинов, то в других накапливаются в количестве 30-40%.

Большинство сапонинов являются типичными гемолитическими токсинами. В основе гемолиза лежит соединение сапонины с оболочкой эритроцита, ведущее к разрушению последней и выходу гемоглобина из стромы эритроцита. Поэтому сапонины в 100 раз более токсичны при поступлении их в кровь, чем в желудочно-кишечный тракт.

Гемолитическая проба

В колбочку помещают 1 г измельченного сена, травы, муки или отрубей, добавляют 10 мл физиологического раствора. Пробу сена ставят на 10 мин в кипящую водяную баню (помешивая), а пробы муки или отрубей экстрагируют 15 мин при комнатной температуре, периодически встряхивая. После этого фильтруют через бумажный фильтр.

Далее берут две пробирки, причем в одну наливают 2 мл фильтрата, в другую – 2 мл физиологического раствора. В обе пробирки добавляют по 0,5 мл 0,5% взвеси эритроцитов. Пробирки осторожно встряхивают и оставляют на 5-10 мин.

При наличии сапонинов в пробирке с фильтратом наступает гемолиз, тогда как в контрольной пробирке изменений не происходит.

Определение мышьяка по Зангер-Блеку

(качественная реакция)

Оно основано на восстановлении соединений мышьяка до мышьяковистого водорода. Последний в зависимости от количества мышьяка окрашивает бумажку, обработанную бромидом ртути или дихлоридом ртути (сулемой), от желтого до темно-коричневого цвета.

В результате реакции мышьяковистого водорода с дихлоридом ртути образуется комплексное соединение $\text{Ag}(\text{HgCl})_3$, Hg_2Cl_2 , дающее окрашивание.

Ход анализа. Для обнаружения мышьяка пользуются прибором Зангер – Блека, который состоит из редуционной колбочки емкостью 100 мл, трубки со шлифом и шарообразным расширением внизу и газоотводной трубки.

В шарообразное расширение закладывают вату, предварительно пропитанную 5% раствором уксуснокислого свинца и высушенную. В верхнюю часть трубки помещают кусочек фильтровальной бумаги, пропитанной 5% раствором бромида ртути или сулемы и высушенной.

В редуционную колбу вносят 20 г измельченного исследуемого материала, 5-6 гранул металлического цинка и 5-10 мг (на кончике ножа) хлорида олова. Затем добавляют 40 мл серной кислоты, разведенной в соотношении 1:8, быстро накрывают насадкой и ставят в вытяжной шкаф на 1 ч.

При наличии мышьяковистого водорода сулемовая бумажка изменяет цвет от светло-коричневого до черного.

После окончания реакции кружочек реактивной бумаги погружают вначале в насыщенный раствор йодида кадмия, а затем – в насыщенный раствор йодида калия, после чего промывают водой. Четкая коричневая или черная окраска подтверждает присутствие мышьяка.

При пользовании реактивными бумажками, пропитанными бромидом ртути, их можно не проявлять йодидом калия.

Качественное обнаружение фосфида цинка

(по фосфору)

Фосфид цинка, или фосфористый цинк (Zn_3P_2) – порошок темно-серого цвета, который используется для борьбы с грызунами в виде различных приманок. Токсичность фосфида цинка обусловлена фосфористым водородом, образующимся в желудочно-кишечном тракте животных.

Ход анализа. Качественная проба на фосфид щипка (по фосфору) проводится с помощью прибора Зингер-Блека. В шарообразное углубление насадки этого прибора, помещают вату, предварительно пропитанную 5%

раствором уксуснокислого свинца. Для улавливания выделяющегося фосфористого водорода на газоотводную трубочку помещают кружочек фильтровальной бумаги, пропитанной 5% раствором сулемы или бромистой ртути. Сверху закрывают газоотводной трубочкой такого же диаметра.

В редуционную колбочку помещают 20 г исследуемого материала (содержимое желудка, кусочки паренхиматозных органов, моча и т. д.), предварительно измельченного и доведенного до кашицеобразного состояния 5% раствором серной кислоты. Затем вносят 5-6 гранул металлического цинка (катализатор) и добавляют 40 мл серной кислоты, разведенной в соотношении 1:8 (по объему). Колбу быстро закрывают наладкой и оставляют в вытяжном шкафу на 2 ч.

Вата, пропитанная ацетатом свинца, задерживает сероводород. В то же время выделяющийся фосфористый водород скрашивает реактивную бумажку в желтый (канареечный) цвет. Для дифференциации от мышьяка реактивную бумажку помещают вначале в насыщенный раствор йодистого кадмия, а затем – йодистого калия. При наличии соединений фосфора желтая окраска переходит в оранжевую и делается более заметной.

Чувствительность метода – 0,001 мг в пробе.

При проведении анализа проходят следующие реакции:



Определение пестицидов в кормах, патологическом материале и продуктах животноводства методом тонкослойной хроматографии

Данный метод основан на извлечении препарата из исследуемой гробы органическими растворителями (гексан, петролейный эфир, ацетон, хлороформ и др.), очистке экстракта и последующем хроматографировании в тонком слое окиси алюминия или силикагеля. Подвижным растворителем служит гексан или гексан в смеси с ацетоном.

Места локализации препаратов обнаруживают после опрыскивания пластинок раствором азотнокислого серебра с последующим ультрафиолетовым облучением.

Для хроматографии можно использовать готовые пластинки отечественного или зарубежного производств или приготовленных в лабораторных условиях. С этой целью используют чаще всего стеклянные пластинки размером 9×13, 13×18 или 20×20. Их тщательно моют раствором кальцинированной соды, хромовой смесью, потом — водопроводной или дистиллированной водой, затем сушат в вертикальном положении. Перед нанесением сорбционного слоя пластинки обрабатывают спиртом или эфиром.

Подготовка силикагеля. Силикагель заливают на 18-20 ч разбавленной соляной кислотой в соотношении 1:1, после кислоту сливают, промывают водой и кипятят 2-3 ч в разбавленной (1:1) азотной кислоте. После промывания водопроводной, дистиллированной водой до нейтральной реакции силикагель сушат при температуре 130 °С в течение 4-6 ч, дробят на мельнице и просеивают через специальное сито. Хранят силикагель в банке с притертой пробкой.

Приготовление сорбционной массы

Массу для нанесения на пластинки можно приготовить несколькими способами, ниже приводятся некоторые из них.

1. Берут 50 г просеянной окиси алюминия, смешивают в фарфоровой ступке с 5 г сернокислого кальция, добавляют 75 мл воды и перемешивают до образования однородной массы. Далее берут две чайные ложки сорбционной массы, наносят на пластинку и покачиванием равномерно распределяют по пластинке. Пластинки сушат при комнатной температуре и хранят в эксикаторе.

2. 36 г силикагеля смешивают с 2 г сернокислого кальция и 90 мл дистиллированной воды. Тщательно размешивают до получения однородной массы, которой достаточно для 10 пластинок.

В качестве *хроматографических камер* используют стеклянные сосуды с плотно закрывающейся крышкой или эксикаторы, на дно которых наливают подобранный для каждого токсического вещества подвижный растворитель (например, для разделения ХОС берут петролейный эфир, бензол и др., а для ФОС – хлороформ, ацетон и т. д.).

Ход анализа. На стартовую линию пластинки (1,5 см от края) с помощью микропипетки в виде точек наносят анализируемую пробу и стандартные растворы ядовитых веществ. Диаметр пятна на слое сорбента не должен превышать 1 см.

За 30-60 мин до анализа в хроматографическую камеру заливают подвижный растворитель, уровень которого не должен быть выше 0,5 см. Пластинку помещают в растворитель и закрывают камеру. После поднятия растворителя по слою сорбента на высоту 10 см пластинку вынимают, отмечают верхнюю границу подъема растворителя (линию фронта), подсушивают на воздухе, опрыскивают проявляющим раствором и в течение 10-16 мин облучают ртутно-кварцевой лампой. При наличии пестицидов на пластине появляются пятна, которые можно сравнивать с соответствующими пятнами от стандартных растворов.

Качественная идентификация токсических 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 токсина, постоянна.

ПРИЛОЖЕНИЯ.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО СЫРЬЯ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

(Санитарные правила и нормы 2.3.2.560-96, М, 1997).

1. Область применения.

1.1 Санитарные правила и нормы «Гигиенические требования к качеству продовольственного сырья и пищевых продуктов устанавливают гигиенические нормативы качества и безопасности для человека продовольственного сырья и пищевых продуктов, а также требования по соблюдению нормативов при реализации пищевой продукции.

1.2. Настоящие Санитарные правила разработаны на основании Закона СССР «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан», Федерального закона «О внесении изменений и дополнений в Закон РФ «О защите прав потребителя» и Положений о Государственной санитарно-эпидемиологической службе РФ.

1.3. Санитарные правила предназначены для органов государственной исполнительной власти и органов местного самоуправления предприятий, организационных учреждений и иных организаций, граждан-предпринимателей, должностных лиц и граждан, деятельность которых осуществляется в области реализации пищевой продукции, для организаций, действующих в сфере обязательной стандартизации пищевой продукции, для организаций Госсанэпидслужбы России и санитарно-эпидемиологических служб федеральных органов исполнительной власти осуществляющих государственный и ведомственный санитарно-эпидемиологический надзор, а также для других организаций, уполномоченных на осуществление Госконтроля за качеством пищевой продукции.

4. Общие положения.

4.6. Ввозимая на территорию РФ пищевая продукция должна отвечать требованиям настоящих Санитарных правил.

1.6.2. Показатели и их гигиенические нормативы, которым соответствует полагаемый к ввозу вид пищевой продукции и которым должна соответствовать ввозимая в страну партия продукции, устанавливаются в гигиеническом сертификате.

Приведены отдельные выдержки.

4.6.3. Организации, осуществляющие закупку и поставку импортируемой пищевой продукции, обязаны получать гигиенический сертификат в организациях Госсанэпидслужбы России до ее ввоза на территорию РФ.

4.11. Организация, осуществляющая реализацию пищевой продукции, обязана обеспечить условия реализации в соответствии с санитарными правилами и нормами в области обеспечения ее качества и безопасности.

4.11.1. Не допускается реализация пищевых продуктов, продовольственного сырья и материалов, контактирующих с ними: а) не соответствующих санитарным правилам и нормам в области обеспечения качества и безопасности; б) без удостоверения о качестве изготовителя.

4.12. Производство, ввоз в страну, хранение, транспортировка и реализация населению пищевой продукции, не соответствующей гигиеническим нормативам, установленным настоящими Санитарными правилами, запрещаются.

4.13. Пищевая продукция, качество которой не соответствует гигиеническим нормативам, изымается из реализации по постановлению органов, осуществляющих государственный надзор и контроль, не подлежит реализации по целевому назначению и должна быть использована в иных целях, утилизирована или уничтожена.

4.13.1. Обоснование. условий использования, утилизации или уничтожения пищевой продукции производится их владельцем, а в отношении продукции, признанной непригодной для пищевых целей, — по согласованию с органами Госсанэпидслужбы России по продукции животноводства, кроме того, и с органами Государственного ветеринарного надзора.

4.13.3. Изъятая продукция до ее использования, утилизации или уничтожения подлежит хранению в отдельном помещении (резервуаре), на особом учете, с точным указанием ее количества, способов и условий использования, утилизации или уничтожения.

4.13.5. Владелец продукции представляет в органы, вынесшие постановление об ее изъятии, акт об ее использовании, утилизации или уничтожении, а в органы Госветеринарного надзора — и о передаче продуктов на корм животным.

4.14.1. Производственный контроль за соблюдением гигиенических нормативов качества и безопасности пищевой продукции осуществляют организации, действующие в сфере реализации данной продукции.

4.14.3. Для проведения лабораторных исследований качества и безопасности пищевой продукции допускаются метрологически аттестованные методики, соответствующие требованиям ГОСТ 8.010—90 и ГОСТ 8.556—91, установленные значения показателей, погрешности которых не превышают норм погрешности по ГОСТ 27384—87, а также методики, утвержденные или допущенные к применению Госстандартом России или Госсанэпидслужбой России.

5. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов.

5.2.2. Продовольственное сырье и пищевые продукты не должны иметь посторонних запахов, привкусов, включений, отличающихся по цвету и консистенции, присущих данному виду продукции.

5.4. Гигиенические нормативы включают потенциально опасные химические соединения и биологические объекты, присутствие которых в пищевой продукции не должно превышать допустимых уровней их содержания в заданной массе (объеме) исследуемой продукции.

5.5.2.1. Приоритетными загрязнителями являются: для зерновых продуктов — дезоксиниваленол, для орехов и семян масличных — афлатоксин В, для фруктов и овощей — патулин.

5.5.2.2. Не допускается присутствие микотоксинов в продовольственном сырье и пищевых продуктах, предназначенных для детского и диетического питания.

5.5.3. Во всех видах продовольственного сырья и пищевых продуктов нормируются глобальные загрязнители пестициды — гексахлорциклогексан (альфа-, бета- и гамма-изомеры), ДДТ и его метаболиты. В некоторых продуктах (рыба, зерно) нормируются наиболее часто определяемые приоритетные пестициды: ртутьорганические, 2,4-Д кислота, ее соли и эфиры.

5.5.3.2. Не допускается для производства растениеводческого сырья применение пестицидов, удобрений и других агрохимикатов, не зарегистрированных в установленном порядке.

5.5.4. В продуктах животноводства регламентируется содержание ветеринарных препаратов.

5.5.4.1. В продуктах животного происхождения нормируются остаточные количества антибиотиков, применяемых в животноводстве для целей откорма, лечения и профилактики заболеваний животных, в том числе птицы.

В мясе, субпродуктах убойных животных, в том числе птицы, контролируются как допущенные к применению в сельском хозяйстве кормовые антибиотики — гризин, бацитрацин, так и лечебные антибиотики, наиболее часто используемые в ветеринарии — антибиотики тетрациклиновой группы, левомецетин.

В молоке и молочных продуктах нормируются пенициллин, стрептомицин, антибиотики тетрациклиновой группы, левомецетин; в яйцах и яйцепродуктах — бацитрацин, антибиотики тетрациклиновой группы, стрептомицин, левомецетин.

5.5.4.2. Содержание гормональных препаратов, а также других антибиотиков и ветеринарных препаратов контролируют в импортируемых продуктах в экстренном порядке по сертификату страны-экспортера и фирмы-производителя, руководствуясь рекомендациями объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ.

5.5.4.3. Не допускается для производства животноводческого сырья применение кормовых добавок, ветеринарных лекарственных средств и препаратов для обработки животных, снижающих качество пищевых продуктов и не зарегистрированных в установленном порядке.

5.5.5. Вводится нормирование полихлорированных бифенилов в рыбе и рыбопродуктах, бензпирена — в зерне, копченых мясных и рыбных продуктах. Указанная продукция является приоритетной по этим контаминантам.

5.5.5.1. Не допускается присутствие бензпирена в пищевом сырье и пищевых продуктах, предназначенных для детского и диетического питания.

5.5.6.В продовольственном сырье и пищевых продуктах нормируется содержание азотсодержащих соединений: гистамина — в рыбе семейства лососевых и скумбриевых, в группе тунцовых; нитратов — в плодоовощной продукции; N-нитрозаминов — в рыбе, мясе и продуктах их переработки; приоритетными продуктами, характеризующимися наибольшей частотой и уровнем содержания N-нитрозаминов, являются рыбные и мясные копченые изделия.

5.7.1. Санитарно-гигиенической оценке подлежат пищевые продукты и продовольственное сырье животного происхождения после ветеринарно-санитарной экспертизы, проведенной Государственной ветеринарной службой в соответствии с действующими ветеринарно-санитарными правилами и при обязательном наличии документов, выданных органами Госветслужбы.

6. Гигиенические нормативы качества и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов.

Индекс	Группа продуктов	Показатель	Допустимые уровни не более, мг/кг	Примечание
1	2	3	4	5

6.1 Мясо и мясопродукты: птица, яйца и продукты их переработки

Мясо, в том числе полуфабрикаты, свежие, охлажденные, замороженные (все виды убойных промысловых и диких животных)

<i>Токсичные элементы:</i>	
свинец	0,5
мышьяк	0,1
кадмий	0,05
ртуть	0,03
медь	5,0
цинк	70,0

Антибиотики:

левомицетин	Не допуска-	0,01
тетрациклиновая группа	ется	0,01
гризин	«	0,5
бацитрацин	«	0,02

Нитрозамины:

сумма НДМА и НДЭА	«	0,002
-------------------	---	-------

Пестициды:

Гексахлорциклогексан	«	0,1
----------------------	---	-----

Для диких животных менее, ед/г

6.1.2	Субпродукты убойных животных охлажденные, замороженные (печень, почки, язык, мозги, сердце, кровь пищевая и др.)	ДДТ и его метаболиты	0,1	Почки
		<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	0,6	
		мышьяк,	1,0	
		кадмий	1,0	
		ртуть	0,3	
			1,0	
			0,1	
			0,2	
			<i>Нитрозамины, антибиотики, пестициды</i>	
6.1.4	Колбасные изделия ² , копчености, кулинарные изделия из мяса	<i>Токсичные элементы:</i>		Для копченых продуктов
		свинец	0,5	
		мышьяк	0,1	
		кадмий	0,05	
		ртуть	0,03	
		медь	5,0	
		цинк	70,0	
		<i>Нитрозамины:</i>		
		сумма НДМА и НДЭА	0,002	
			0,004	
6.1.5	Мясопродукты с использованием субпродуктов (паштеты, ливерные колбасы, зельцы, студни, кровяные колбасы)	Бензпирен	0,001	То же Контроль по сырью
		<i>Антибиотики и пестициды</i>		
		<i>Токсичные элементы</i>		
		<i>Нитрозамины и бензпирен</i>		
		<i>Антибиотики и пестициды</i>		
		По п. 6.1.2		
		По п. 6.1.4		
		По п. 6.1.1		
6.1.6	Консервы из мяса, мясорастительные ²	<i>Токсичные элементы:</i>		Для консервов сборной жестяной таре
		свинец	0,5	
			1,0	
		мышьяк	0,1	
		кадмий	0,05	
			0,1	
		ртуть	0,03	
		медь	5,0	
		цинк	70,0	
		олово	200,0	
		То же		

		хром	0,5	Для консервов хромированной таре
		<i>Пестициды:</i>		Контроль по сырью
		гексахлорциклогексан	0,1	
		ДДТ и его метаболиты	0,1	
		<i>Нитраты</i>	200,0	
		<i>Нитрозамины</i>	По п. 6.1.1	Мясорастительные
6.1.7	Консервы из субпродуктов, в том числе паштетные (все виды убойных и промысловых животных)	<i>Токсичные элементы:</i> свинец	0,06 1,0	Контроль по сырью Для консервов сборной жестяной таре
		мышьяк	1,0	
		кадмий	0,3	
		ртуть	0,6 0,1	Почки
		олово	0,2 200,0	« Для консервов сборной жестяной таре
		хром	0,5	Для консервов хромированной таре
		<i>Антибиотики, пестициды и нитрозамины</i>	По п. 6.1.1	Контроль по сырью
6.1.8	Мясо сублимационной и тепловой сушки	<i>Токсичные элементы</i>	По п. 6.1.1	В пересчете на исходный продукт
		<i>Антибиотики, нитрозамины и пестициды</i>	По п. 6.1.1	с учетом содержания сухих веществ в нем и конечного продукта То же, контроль по сырью
6.1.9	Птица, в том числе полуфабрикаты, свежие, охлажденные, замороженные (все виды)	<i>Токсичные элементы:</i> свинец мышьяк кадмий ртуть медь цинк	0,5 0,1 0,05 0,03 5,0 70,0	Для дикой птицы менее

	убойной промысловой и дикой птицы)	<i>Антибиотики1:</i> левомецетин тетрациклиновая группа гризин бацитрацин <i>Нитрозамины:</i> сумма НДМА и НДЭА <i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан ДДТ и его изомеры	Не допускается « « 0,002 0,1 0,1	0,01 0,01 ед/г 0,5 ед/г 0,02 ед/г
6.1.10	Субпродукты птицы охлажденные, замороженные	<i>Токсичные элементы:</i> свинец мышьяк кадмий ртуть <i>Нитрозамины, антибиотики и пестициды</i>	0,6 1,0 0,3 0,1 По п. 6.1.9	
6.1.11	Колбасные изделия2, копчености, кулинарные изделия из мяса птиц	<i>Токсичные элементы:</i> свинец мышьяк кадмий ртуть медь цинк <i>Нитрозамины:</i> сумма НДМА и НДЭА <i>Бензпирен</i> <i>Антибиотики и пестициды</i>	0,5 0,1 0,05 0,03 5,0 70,0 0,002 0,004 0,001 По п. 6.1.9	Для копченых продуктов То же « Контроль по сырью
6.1.12	Мясопродукты с использованием субпродуктов птицы (паштеты, ливерные колбасы и др.)	<i>Токсичные элементы</i> <i>Нитрозамины и бензпирен</i> <i>Антибиотики и пестициды</i>	По п. 6.1.10 По п. 6.1.4 По п. 6.1.9	Контроль по сырью
6.1.13	Консервы из мяса птиц, мясораститель-	<i>Токсичные элементы:</i> свинец	0,5 0,6	Паштетные

	ные ² , в том числе паштетные		1,0	Для консервов сборной жестяной таре
		мышьяк	0,1	Паштетные
			0,05	
		кадмий	0,3	«
			0,1	Для консервов сборной жестяной таре
		ртуть	0,03	
			0,1	Паштетные
		медь	5,0	Мясные, мясорастительные
		цинк	70,0	То же
		олово	200,0	Для консервов сборной жестяной таре
		хром	0,5	То же
		<i>Пестициды:</i>		
		гексахлорциклогексан	0,1	Контроль по сырью
		ДДТ и его метаболиты	0,1	
			200,0	
		<i>Нитраты</i>	По п. 6.1.9	Мясорастительные
		<i>Антибиотики и нитрозамины</i>		Контроль по сырью
6.1.14	Мясо птицы сублимированной и тепловой сушки	<i>Токсичные элементы</i>	По п. 6.1.9	В пересчете на исходный продукт с учетом сухих веществ в нем и конечном продукте
		<i>Антибиотики, нитрозамины и пестициды</i>	По п. 6.1.9	То же, контроль по сырью
6.1.15	Яйца и продукты их переработки (яйцо, меланж)	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	0,3	
		мышьяк	0,1	
		кадмий	0,01	
		ртуть	0,02	
		медь	3,0	
		цинк	50,0	
		<i>Антибиотики*:</i>		
		левомецетин	Не допускается	< 0,01 ед/г
		тетрациклиновая группа		< 0,01 ед/г
		стрептомицин	«	< 0,5 ед/г
		бацитрацин	«	< 0,02 ед/г
		<i>Пестициды:</i>	«	

		гексахлорциклогексан		
		ДДТ и его метаболиты	0,1	
			0,1	
6.1.16	Яичный порошок	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	3,0	
		мышьяк	0,6	
		кадмий	0,1	
		ртуть	0,1	
		медь	15,0	
		цинк	200,0	
		<i>Антибиотики и пестициды</i>	По п. 6.1.15	В пересчете на исходный продукт с учетом содержания сухих веществ в нем и конечном продукте, контроль по сырью

¹При использовании химических методов определения гризины, бацитрацина и антибиотиков тетрациклиновой группы пересчет их фактического содержания в ед/г производится по активности стандарта.

²Для колбасных изделий и мясорастительных консервов расчет показателей безопасности производится по основному(ым) виду(ам) сырья как по массовой доле так и по допустимым уровням нормируемых контаминантов.

6.2 Молоко и молочные продукты

6.2.1	Молоко сырое, сливки сырые, молоко пастеризованное, стерилизованное и топленое, сметана, кисломолочные напитки	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	0,1	
		мышьяк	0,05	
		кадмий	0,03	
		ртуть	0,005	
		медь	1,0	
		цинк	5,0	
		<i>Микотоксины:</i>		
		афлатоксин М1	0,0005	
		<i>Антибиотики¹:</i>		
		левомицетин	Не допуска-	< 0,01 ед/г
		тетрациклиновая группа стрептомицин	ется	< 0,01 ед/г
		пенициллин	«	< 0,5 ед/г
		<i>Ингибирующие вещества</i>	«	< 0,01 ед/г
			«	Молоко и сливки сырые
			Не допускаются	
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан		Молоко, кисломолочные напитки
			0,05	Молочные продукты

				ты в пересчете на жир
		ДДТ и его метаболиты	1,25	Молоко, кисломолочные напитки
			0,05	Молочные продукты в пересчете на жир
			1,0	
6.2.2	Творог и творожные изделия ²	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	0,3	
		мышьяк	0,2	
		кадмий	0,1	
		ртуть	0,02	
		медь	5,0	
		цинк	40,0	
		<i>Микотоксины:</i>		
		афлатоксин М1	0,0005	Контроль по сырью
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	1,25	
		ДДТ и его метаболиты	1,0	Контроль по сырью в пересчете на жир
		<i>Антибиотики</i>	По п. 6.2.1	То же
				Контроль по сырью
6.2.3	Консервы молочные (молоко сгущенное и концентрированное) ³	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	0,3	
		мышьяк	0,15	
		кадмий	0,1	
		ртуть	0,015	
		медь	3,0	
		цинк	15,0	
		олово	200,0	Для консервов в сборной жестяной таре
		хром	0,5	Для консервов в хромированной таре
		<i>Микотоксины:</i>	0,0005	Контроль по сырью
		афлатоксин М1		
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	1,25	
		ДДТ и его метаболиты	1,0	Контроль по сырью в пересчете на жир
		<i>Антибиотики</i>	По п. 6.2.1	

			То же Контроль по сы- рью	
6.2.4	Продукты молочные сухие: молоко, сливки, смеси для мороженого ³	<i>Токсичные элементы, микотоксины и антибиотики</i>	По п. 6.2.1	Контроль по сырью в пересчете на восстановленные продукты
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	1,25	Контроль по сырью в пересчете на жир
		ДДТ и его метаболиты	1,0	То же
6.2.5	Концентраты молочных сывороточных белков, казеин, казеинаты, гидролизаты молочных белков	<i>Токсичные элементы:</i> свинец мышьяк кадмий ртуть медь цинк	0,3 1,0 0,2 0,03 4,0 50,0	
		<i>Микотоксины:</i> афлатоксин М1	0,0005	Контроль по сырью В пересчете на исходный продукт, контроль по сырью < 0,01 ед/г
		<i>Антибиотики¹:</i> левомецетин	Не допускается	< 0,01 ед/г
		тетрациклиновая группа стрептомицин	<	< 0,5 ед/г
		пенициллин	<	< 0,01 ед/г
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	1,25	Контроль по сырью в пересчете на жир
6.2.6	Сыры сычужные и плавленые ³	<i>Токсичные элементы:</i> свинец мышьяк кадмий ртуть медь цинк	0,5 0,3 0,2 0,03 10,0 50,0	То же
		<i>Микотоксины и антибиотики</i>	По п. 6.2.1	Контроль по сырью
		<i>Пестициды</i>	По п. 6.2.2	То же
6.2.7	Мороженое	<i>Токсичные элементы, микотоксины и антибиотики</i>	По п. 6.2.1	<
		<i>Пестициды</i>	По п. 6.2.2	<

¹ При использовании химических методов определения стрептомицина, пенициллина и антибиотиков тетрациклиновой группы пересчет их фактического содержания в ед/г производится по активности стандарта.

² Оценка промышленной стерильности молочных консервов проводится согласно «инструкции по микробиологическому контролю производства на предприятиях молочной промышленности», госагропром, м., 1988.

³ Для молочных продуктов с добавками немолочных пищевых ингредиентов показатели безопасности устанавливаются с учетом содержания этих добавок и требований к их безопасности.

6.3 Рыбы, нерыбные объекты промысла и продукты, вырабатываемые из них

6.3.1	Рыба живая, сырец, охлажденная, мороженая, фарш, филе	<i>Токсичные элементы:</i> свинец	1,0 2,0	Тунец, меч-рыба, белуга Пресноводная
		мышьяк	1,0 5,0	Морская
		кадмий	0,2	Пресноводная нехищная
		ртуть	0,3	Пресноводная хищная Морская
			0,6	Тунец, меч-рыба, белуга
			0,5	
			1,0	
		медь	10,0	Тунец, скумбрия, лососельдь
		цинк	40,0	
		<i>Гистамин</i>	100,0	

		<i>Нитрозамины:</i> сумма НДМА и НДЭА	0,003	Для фарша и филе контро по сырью
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	0,2	Морская, мясо морских ж вотных
			0,03	Морская
		ДДТ и его метаболиты	0,2	Пресноводная
			0,3	Осетровые, лососевые, сельд жирная
			2,0	Мясо морских животных Пресноводная
		2,4-Д-кислота, ее соли и эфиры <i>Полихлорированные бифенилы</i>	Не допускается	
			0,2	
6.3.2	Консервы и пресервы рыбные	<i>Токсичные элементы:</i> свинец	По п. 6.3.1	
		мышьяк	То же	
		кадмий	«	
		ртуть	«	
		медь и цинк	«	
		олово	200,0	Для консервов в сборной жестяной таре
				Для консервов в хромирован ной таре
		хром	0,5	Контроль по сырью
		<i>Гистамин, нитрозамины, пестициды и полихлорированные бифенилы</i>	По п. 6.3.1	
6.3.3	Рыба сушеная, вяленая, копченая, соленая, маринованная и другая рыбная продукция, готовая к употреблению	<i>Токсичные элементы, гистамин и полихлорированные бифенилы</i>	То же	В пересчете на исходный продукт с учетом содержания сухих веществ в нем и конечном продукте, контроль по сырью
		<i>Нитрозамины:</i> сумма НДМА и НДЭА	0,003	Контроль по сырью
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	0,2	
		ДДТ и его метаболиты	0,4	Балычные изделия, сельд жирная
			2,0	Копченая рыба
		<i>Бензпирен</i>	0,001	
6.3.4	Икра и молоки рыб и продукты из них	<i>Токсичные элементы:</i> свинец	1,0	
		мышьяк	1,0	
		кадмий	1,0	
		ртуть	0,2	
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	0,2	Для продуктов из икры молок контроль по сырью
		ДДТ и его метаболиты	2,0	То же
		<i>Полихлорированные бифенилы</i>	По п. 6.3.1	
6.3.5	Печень рыб и продукты из нее	<i>Токсичные элементы:</i> свинец	1,0	
		кадмий	0,7	
		ртуть	0,5	
		олово	200,0	Для консервов в сборной жестяной таре
				Для продуктов в хромир ванной таре
		хром	0,5	Для продуктов из печен контроль по сырью
		<i>Пестициды:</i> гексахлорциклогексан	1,0	
		ДДТ и его метаболиты	3,0	
		<i>Полихлорированные бифенилы</i>	5,0	
6.3.7	Нерыбные объекты	<i>Токсичные элементы:</i>		

	промысла и продукты их переработки; земноводные пресмыкающиеся Моллюски, ракообразные	свинец	10,0	
		мышьяк	5,0	
		кадмий	2,0	
		ртуть	0,2	
		медь	30,0	
		цинк	200,0	
	Водоросли морские	свинец	0,5	
		ртуть	0,1	
		6.5 Сахар		
6.5.6	Мед	<i>Токсичные элементы:</i> б		
		свинец	1,0	
		мышьяк	0,5	
		кадмий	0,05	
		<i>Оксиметилфурфурол</i>	80,0	
		<i>Пестициды:</i>		
		гексахлорциклогексан	0,005	
		ДДТ и его метаболиты	0,005	
		6.6 Плодоовощная продукция		
6.6.1	Свежие и свежемороженые овощи, картофель, бахчевые, фрукты, ягоды, грибы	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	0,5	
			0,4	Фрукты, ягоды
		мышьяк	0,2	
			0,5	Грибы
		кадмий	0,03	«
			0,1	«
		ртуть	0,02	
			0,05	«
		медь	5,0	
			10,0	«
		цинк	10,0	
			20,0	«
		<i>Нитраты1</i>		
	Картофель		250,0	
	Капуста ранняя		900,0	
	Капуста поздняя		500,0	
	Морковь ранняя		400,0	
	Морковь поздняя		250,0	
	Томаты		150,0	
			300,0	Защитный Грунд
	Огурцы		150,0	То же
			400,0	
	Свекла столовая		1400,0	
	Кабачки		400,0	
	Арбузы		60,0	
	Дыни		90,0	
		<i>Пестициды:</i>		
		гексахлорциклогексан	0,1	Картофель, сахарная свекла
			0,5	Овощи, бахчевые, грибы
		ДДТ и его метаболиты	0,1	
6.2.2	Сухие овощи, картофель, грибы	<i>Токсичные элементы, нитраты, пестициды</i>		По п. 6.6.1
		В пересчете на исходный продукт с учетом содержания сухих веществ в нем и конечном продукте, контроль сырья		
6.6.8	Специи и пряности столовые (сухие)	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	5,0	
		мышьяк	5,0	
		кадмий	0,2	
1 Нитраты и пестициды (ДДТ, ГХЦХ) рассчитывают по основным видам сырья как массовой доле, так и по допустимым уровням этих контаминантов.				
		6.7 Масличное сырье и жировые продукты		
6.7.4	Жир-сырец, говяжий, свиной, бараний и других убойных животных (охлажденный, замо-	<i>Токсичные элементы:</i>		
		свинец	0,1	
		мышьяк	0,1	
		кадмий	0,03	

ДДТ и его метаболиты *полихлорированные бифе-нилы*

0,1
0,2
3,0

1 Для масла коровьего с добавками немолочных пищевых ингредиентов показатели безопасности устанавливаются с учетом содержания этих добавок и требований к их безопасности.

2 При использовании химических методов определения гризина, бацитрацина и антибиотиков тетрациклиновой группы пересчет их фактического содержания в ед/г производится по активности стандарта.

Приложение 2.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ (ВЫБОРКА) ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ПЕСТИЦИДОВ В НЕКОТОРЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ (МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ УРОВНИ МДУ)¹
Список пестицидов и агрохимикатов 2000 г., с. 264, 2001г., с. 297

Торговое название препарата	Действующее вещество	Производственное назначение	МДУ в продукции, мг/кг
2,4-Д ДМА, амилон, аминопелик, гербоксон, диален-супер, дезормон, ланцет, лонтрим, лотус Д, луварам, трезор, ■ фенофиз, октапон экстра Чисталан, элант, эстерол, эстерон, октапон экстра Бюктрил Д	2,4-Д-кислота	Гербициды	Все пищевые продукты — 0,005
Ладдок, лантагран-комби, примэкстра	2,4-Д-малолету-чие эфиры	Гербициды	Все пищевые продукты — НД
Метабром		Гербицид	Кукуруза — 0,03; мясо, яйца — 0,02; молоко — НД
Зеллск-супер	2,4-Д-октиловый эфир	Гербицид	Зерно (через 24 ч после проветривания) - 50,0
Глиалка, глипер, глиф, глифоган, глифос, глифосат, глифосол, глуккор, граунд, зеро, свип, фозат	Атразин	Инсектицид и акарицид	Свекла кормовая — 0,05; рапс (семена) — 0,2
Раундап био, раундап	Бромистый метил (контроль по неорганическому бромиду)		Масло подсолнечника - 0,1
Биорин, бифетрин, веста, дельтацид, децис, детискивик, децио-фло, децис-экстра, К-отек, К-обиоль, фас	Глифосфат	Гербициды	Масло сои — 0,05; масло подсолнечника — 0,1; семена сои — 0,15
Бетаналам, бетанал прогресс, бетанал С, битап ФД-11, буре-фен, десфен ФД, реджио	Дельтаметрин	Инсектициды и акарициды	Зерно злаковое — 0,01; морковь — НД
Базудин, гром, диазинон, диазол	Десмедифам	Гербициды	Свекла кормовая – 0,1
Реглон-супер Фронтьер Пантера Флирт Центурион Селект	Диазинон	Инсектициды и акарициды	Мясо (в перерасчете на жир) – 0,01; молоко, молочные продукты, мясо птицы, яйца - НД
Амилон, биклон, лонтрел-300, лонт-рим	Дикват диметенамид Квизалофоп-П-тефурил Квинмерак	Дефолиант и десиктант	Мясо – 0,01; молоко – НД Свекла кормовая – 0,02 Свекла кормовая – 0,04 Свекла кормовая – 0,1 Свекла кормовая – 0,1
	Клетодим		

Гексилур	Клопиралид		Мясо и мясопродукты - 0,3; молоко и молочные продукты — НД
Каратэ	Ленацил	Гербицид	Свекла кормовая — 0,5
Карбофос, фуфанон	Лямбдацигалотрин	Инсектицид и акарицид	Рапс — 0,1; пшеница — 0,01
Акробат, дитан М-45, новозир, профит, рИДОМИЛ ГОЛД МЦ, ридомил МЦ, сандофан М8, татту, утан	Малатион	Инсектициды и акарициды	Продукты животноводства — НД
Бордоская смесь, купроксат, медный купорос	Меди сульфат	Фунгициды	Яйца, мясо – 2,0
Полирам ДФ	Метирам	Фунгицид	Все пищевые продукты — 0,02
Зенкор	Метрибузин	Гербицид	Картофель, соя (семена) — 0,25
Актеллик, фосбсцид	Пиримифосметил	Инсектициды и акарициды	Мясо птиц — 0,1; печень птиц — 0,5; яйца — НД
Альто-супер, арчер, бампер, тилт, райдер, риас	Пропиконазол	Фунгициды	Зерно зерновых злаков — 0,1
Винцит, вист, текто, титусим	Тиабендазол	Инсектициды, акарициды и фунгициды	Зерно хлебных злаков – 0,2; картофель – 1,0
Витавакс-200-ФФ, витавакс, витарос, кремикар, кремикар-Т, раксил, ТМТД, Федорам, фенорам-супер	Тирам	Фунгициды	Все пищевые продукты — НД
Байтам универсал, фалькон	Триадимедрол	Фунгицид	Зерно хлебных злаков, просо - НД
Авадекс БВ, триаллат	Триаллат	Гербициды	Зерно хлебных злаков, зернобобовые – 0,05
Хторофос	Трихлорфон	Инсектицид и акарицид	Молоко, мясо-молочные продукты — НД
Сумицидин, фенаксин, фенакс Бетанал АМ, бетанал Гербициды С, битап ФД, бурефен ФД, десфен ФД, бетанал прогресс АМ, реджио, экспандер Бифетрин, лебайцид	Фенвалерат Фенмедифам	Инсектициды и акарициды Гербициды	Рыба — 0;0015; ячмень — 0,02; свекла кормовая — 0,2
	Фентион	Инсектициды и акарициды	Молоко и молочные продукты — НД; мясо и мясопродукты - 0,2
Золон	Фозалон	Инсектицид и акарицид	Зерно хлебных злаков, зернобобовые — 0,2; продукты животноводства — НД
Бетоксон, пирамин, пирамин турбо, реджио, феназон, флирт, экспандер	Хлоридазон	Гербициды	Свекла кормовая – 0,1
Авиксил, арцсрид, базосен, полирам, поли-	Цинковая соль этиленбисди-тиокарбаминовой кислоты с	Фунгициды	Все пищевые продукты — 0,02

хом	этилентиурамдисульфидом		
Арриво, зста, инта-Вир, искра, кинмикс. лептоцид, ровикил. таран, фьюри, цимбуш, циперкил, ципер, ципершанс, ципи, циракс, циткор, шерпа	Циперметрин	Инсектициды и акарициды	Рыба — 0,0015; картофель, пшеница - 0,05
Авиксил, акробат МЦ, арцерид, базоцен, дивина, новозир, полирам, ридомил голд МЦ, сандофан MS, татту, утан	Этилентиомочевина М-45	Фунгициды	Все растительные и пищевые продукты - 0,02
Бстанал прогресс АМ	Этофумезат	Гербицид	Свекла кормовая — 0,1

1 Выписка (выборка) из списков пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории РФ на 1999, 2000 и 2001 гг. (М.: Колос, 1999, 2000, 2001).
2 НД — не допускается в пределах чувствительности метода контроля.

Приложение 3.

ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПРАВИЛА И НОРМЫ ПО БЕЗОПАСНОСТИ КОРМОВОГО СЫРЬЯ, КОРМОВ И КОРМОВЫХ ДОБАВОК (извлечение)
ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПРАВИЛА И НОРМЫ (ВетПиН 137.1-00)
ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

Москва, 2001

Содержание

1. Область применения
2. Нормативные ссылки
3. Общие положения
4. Нормативы показателей безопасности для отдельных видов сырья, кормов, кормовых добавок

Наименование показателей <i>Сочные корма</i> 4.1.1.1 Корма зеленые	Норма (МДУ)
Посторонний запах	Не допускается
Содержание вредных и токсичных растений, %, не более	1,0
Содержание триходесмы седой, %, не более	0,3
Содержание хлороорганических пестицидов, мг/кг, не более:	
ГХЦГ (сумма изомеров)	0,05
ДДТ (сумма метаболитов)	0,05
Содержание фосфорорганических пестицидов, мг/кг, не более:	
антио	1,0
диазинон (базудин)	1,0
карбофос (малатион)	2,0
Содержание гербицидов группы 2,4-Д, мг/кг, не более	0,1
Содержание токсичных элементов, мг/кг, не более:	
ртуть	0,05
кадмий	0,1
свинец	3,0
фтор	20,0
мышьяк	1,0
медь	30,0
цинк	50,0
4.1.1.2 Силос из зеленых растений	
Посторонний запах	Не допускается
Консистенция (мажущая, осклизлая)	То же
Наличие плесени	
Содержание хлороорганических пестицидов, мг/кг, не более:	
ГХЦГ (сумма изомеров)	0,05
ДДТ (сумма метаболитов)	

Содержание гербицидов группы 2,4-Д, мг/кг, не более	0,05
Содержание токсичных элементов, мг/кг, не более:	1,0
ртуть	
кадмий	0,05
свинец	0,1
фтор	3,0
мышьяк	20,0
медь	1,0
цинк	30,0
Содержание нитратов и нитритов, мг/кг, не более:	50,0
нитраты	500,0
нитриты	
Содержание микотоксинов, мг/кг, не более:	
патулин	
Наличие патогенных микроорганизмов:	0
сальмонеллы в 25,0 г	
патогенные эшерихии в 1,0 г	10,0
токсико-генные микробы в 1,0 г	

4.1.1.3 Сенаж

То же, что и в силосе То же

Искусственно высушенные корма

Грубые корма

4.1.3.1 Сено

Посторонние запахи (затхлый, плесневелый, гнилостный)	Не допускается
Содержание вредных и токсичных растений, %, не более:	
сено из сеяных трав	То же
сено естественных кормовых угодий	0,5 (1-й класс) 1,0 (2-й и 3-й классы)

Содержание хлорорганических пестицидов, мг/кг, не более:	
ГХЦГ (сумма изомеров)	0,2
ДДТ (сумма метаболитов)	0,05
Содержание гербицидов группы 2, 4-Д, мг/кг, не более	0,6
Содержание токсичных элементов, мг/кг, не более:	
ртуть	0,1
кадмий	0,5
свинец	5,0
фтор	20,0
мышьяк	2,0
нитраты	1000,0
нитриты	10,0
Содержание микотоксинов, мг/кг, не более:	
Т-2-токсин	0,1
роридин	0,1
Пораженность грибом <i>Stachybotrys chartoRim</i> (atra, alternans)	Не допускается
Наличие патогенных микроорганизмов:	
сальмонеллы в 25,0 г	То же
патогенные эшерихии в 1,0 г	

4.1.3.2 Солома

То же, что и сено

Зерновые корма

Зерно, поставляемое на кормовые цели и для выработки комбикормов (ячмень, пшеница, овес, рожь, кукуруза, просо, сорго)	
Посторонний запах	Не допускается
Зараженность вредителями	То же, кроме зараженности клещем, не выше первой степени
Общая токсичность	Не допускается
Содержание сорной и вредной примеси, %, не более:	
куколь	
спырьня и головня	0,5
гелиотроп опушенноплодный и триходесма седая	0,1
горчак ползучий и вязель разноцветный	Не допускается
семена клещевины	По 0,1 (пшеница, ячмень, рожь, кукуруза)
Содержание фузариозных зерен, %, не более	Не допускается
Содержание головневых (маронных, синегузочных) зерен, %, не более	1,0 (пшеница, ячмень)
Содержание хлорорганических пестицидов, мг/кг, не более:	10,0 (пшеница)
альдрин (один или в сумме с дильдрином)	

гептахлор (в сумме с гептахлорэпоксидом)	
ГХЦГ (сумма изомеров)	0,01
ДДТ (сумма метаболитов)	0,01
полихлоркамфен (токсафен)	0,5
тиодан (эндосульфан)	0,05
хлордан (сумма изомеров)	0,1
эндрин	0,1
Содержание гербицидов группы 2, 4-Д, мг/кг, не более	0,02
Содержание ТМТД (тирам), мг/кг, не более	0,01
Содержание токсичных элементов, мг/кг, не более:	0,01
ртуть	
кадмий	0,1
свинец	0,5
фтор	5,0
мышьяк	20,0
Содержание микотоксинов, мг/кг, не более:	2,0
афлатоксин В1	
охратоксин А	0,025 (кукуруза)
Т-2-токсин	0,05
дезоксиниваленол (вомитоксин)	0,1
зеараленон	0,1
фумонизин В]	2,0
Наличие патогенных микроорганизмов:	1,0
сальмонеллы в 25,0 г	1,0
патогенные эшерихии в 1,0 г	
	Не допускается
	То же

4.1.5 Зернобобовые кормовые культуры

Вика яровая, бобы кормовые, чечевица мелкосемянная, чина, люпин кормовой, соя, горох — то же, что и зерновые корма

Содержание алкалоидных семян люпина, %, не более 3,0 (люпин кормовой)

4.1.6 Клубнеплоды и бахчевые культуры

4.1.6.1 Свекла и морковь кормовые, турнепс

Содержание хлорорганических пестицидов мг/кг, не более	
ГХЦГ (сумма изомеров)	0,5
ДДТ (сумма метаболитов)	0,1
Содержание нитратов и нитритов мг/кг, не более:	
нитраты	800,0
нитриты	10,0
Наличие патогенных микроорганизмов:	
сальмонеллы в 25,0 г	Не допускается
патогенные эшерихии в 1,0 г	То же

4.2 Корма животного происхождения

4.2.1 Побочная продукция мясо- и птицеперерабатывающей промышленности (кормовое)

4.2.1.1 Мука мясная, мясокостная, кровяная, костная, гидролизат пера

Посторонний запах	Не допускается
Общая токсичность	То же
Содержание токсичных элементов, мг/кг, не более:	
ртуть	0,2
кадмий	1,0
свинец	10,0
фтор	500,0
мышьяк	4,0
Перекисное число жира, % йода, не более	0,3
Содержание грибов (плеснеобразующих, дрожжевидных, дрожжеподобных), пропагул, не более	1*103
Общая бактериальная обсеменность, КОЕ. не более	
Наличие патогенных микроорганизмов:	5*1
сальмонеллы в 25,0 г	
патогенные эшерихии в 1,0 г	Не допускается
	То же

**СРОКИ ЗАПРЕЩЕНИЯ УБОЯ ЖИВОТНЫХ, ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЯИЦ В ПИЩУ И УПОТРЕБЛЕНИЯ
МОЛОКА ПОСЛЕ ПОСЛЕДНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ1**

Лекарственное средство	Срок запрещения убоя животных и использования яиц в пищу после прекращения применения препарата	Срок запрещения использования молока во время лечения животного и после его окончания
1	2	3
Аватекс (15%-ный) — кокцидиостатик	Птиц — 5 дней	
Аверсект-2 — противопаразитарный препарат	14 дней	
Авертин — противопаразитарный препарат	21 день	
Авертин (порошок) — противопаразитарный препарат	14 дней	
Акродекс (аэрозоль) — противопаразитарный препарат	Юсут	
Альбен — антигельминтик	Животных — 20 дней, в том числе птиц, — 5 дней Крупного и мелкого рогатого скота — 14 дней,	3 дн. -
Альбендазол (10%-ный) — антигельминтик	свиней и птиц — 7 дней Овец и свиней — 10 дней,	4 дн.
Амоксиклав (болюсы) — антибиотик	крупного рогатого скота — 14 дней, птиц — 5 дней 7 дней	24 ч
Амоксиклав (порошок) — антибиотик	Птиц — 2 дня, свиней — 3 дня 14 дней	24 ч 48 ч
Амоксицилин — антибиотик	14 дней	72 ч
Амоксилин (15%-ный) — антибиотик	-	
Ампивет К — антимикробный препарат	3 дня	-
Ампролмикс — кокцидиостатик	7 дней	-
Амурил — антибиотик	24 ч	4 ч
Анипрост — простагландин	7 дней	-
Антибиотики непролонгированные у свиней	25-30 дней	-
Антибиотики пролонгированные у свиней	20 дней	-
Аскомектин — противопаразитарный препарат		
Алемидофсн — антигельминтик		
Байкокс — кокцидиостатик Баймек — противопаразитарный препарат	15 дней Птиц — 8 дней Свиней — 28 дней, овец — 42 дня, крупного рогатого скота и оленей —	
Байтрил (5%-ный для инъекций) — противомикробный препарат Байтрил (10%-ный для орального применения) — противомикробный препарат	21 день 7 дней	
Байтрил (10%-ный для инъекций) — противомикробный препарат Бензилпенициллин — антибиотик Биовер-	Птиц — 10 дней, яиц — 9 дней	

мин (порошок) — антигельминтик	Свиней — 9 дней, телят — 7 дней	24 ч
Биоветин — антибиотик Биовит — антибиотик Биофузол-нитрофуран (комплексный) Биоккок 120 г — кокцидиостатик	3 дня Свиней и птиц — 14 дней, яиц — 14 дней	
Биорекс-ГХ — инсектоакарицид Биофарм-120 — антибиотик Биофузол — комплексный противомикробный препарат Битионол — антигельминтик Блотик — инсектоакарицид Бутокс — инсектоакарицид Вакцина против микоплазмоза птиц Вакцина против пастереллеза птиц Вальбазен — антигельминтик	3 дня 6 дней 6 дней Животных, в том числе птиц, — 5 дней Овец — 30 дней Птиц — 5 дней Поросят и цыплят — 6 дней 21 день 5 дней Мяса — 15 дней Мяса — 21 день Овец — 8 дней, коз — 28 дней, крупного рогатого скота — 14 дней	48 ч 3 дн.
Вермитан — антигельминтик Верпанил — антигельминтик Ветаккок — кокцидиостатик Ветдипасфен — антимикробное средство Ветримоксин — антибиотик Витатетрин (гранулы) — антибиотик (комплексный) Гексикол — антигельминтик Гекта-спрей — противомикробный препарат Гентамицин II — антибиотик	7 дней 7 дней Птиц — 10 дней 7 дней 10 дней 6 дней	2 дня
Гентамицин II — антибиотик	15 дней	
Гентамицина (4%-ный) — антибиотик Гентамицина сульфат — антибиотик Геовет — комплексный противомикробный препарат Гинобиотик — и н утр и вагинальный препарат Гиподермин-хлорофос — инсектоакарицид Дезестреп — комплексный противомикробный препарат Дехельман — антигельминтик	21 день 7 дней 10 дней 21 день	3 дня - 10 дней - 2 дня
Диамидин — гемоспориозный препарат	Животных — 10 дней, в том числе птиц. — 7 дней	Нельзя назначать дойным коровам
Дибиомицин — антибиотик Диоксидин — антимаститный препарат	30 дней	
Диофур — противомаститный препарат	6 сут.	24 ч из долей, в которые вводили препарат
Дислан — антигельминтик	-	48 ч из долей, в которые вводили препарат
Дитилин — миорелаксант	- 28 дней	Лактирующим не применять
Дитривет — противомикробный препарат	Мясо при вынужденном убое используют без ограничений.	-
Дифурол — противомаститный пре-	7 дней	-

парат

Дорин — комплексный антибиотик

Золг — противопротозойный препарат

Зонитон — противогрибной препарат
Ивермек — противопаразитарный препарат

Иверсект — противопаразитарный препарат

Ивермектин (1%-ный) —
противопаразитарный препарат

Ивомек — антигельминтик
Камфора (раствор) — аналептик

Канаветин — антибиотик Канамицин
(10%-ный) — антибиотик Кламоксил-
ЛА — антибиотик Клинакок — кок-
цидиостатик Клозантекс — противо-
паразитарный препарат

Клоксафорт — антибиотик Кобактан
(2,5%-ный) — антибиотик Кокцидин-
10 — кокцидиостатик Кокцисан —
кокцидиостатик Колистин — анти-
биотик Колмик-Е — противомикроб-
ный препарат

Кортизона ацетат — гормон
Креолин бесфенольный (каменно-
угольный) — инсектоакарицид Крео-
лин-Х — инсектоакарицид Куприхол
— антигельминтик Лазил — проти-
вомаститный препарат

Лаутецин — комплексный антибио-
тик

Левамизол (7,5%-ный) — антигель-
минтик

Левамизол (10%-ный) —
антигельминтик

Леванзам — комплексный антибиотик
Левацид — антигельминтик

Левомецетин — антибиотик Левоми-
цетина сукцинат натрия — анти-
биотик

Лекомицин-А — комплексный анти-
биотик Леновит — комплексный про-
тивомикробный препарат

Леномак — комплексный противо-
микробный препарат

Линкомицин (10%-ный) — антибио-
тик Мазь аверсектиновая — инсек-
тоакарицид

Марантел-гартрат (гранулы) — анти-
гельминтик Мастицид — комплекс-
ный препарат

Телят – 10 дней,
попосвят – 7 дней
Яиц кур – 10 дней
30 дней

4 дня
28 дней

Свиней – 35 дней,
крупного рогатого скота – 28 дней

Крупного рогатого скота и овец – 28
дней

Свиней – 21 день
28 день

7 дней
7 дней
14 дней
28 дней

28 дней
5 дней

Птиц – 5 дней
5 дней

Птиц – 12 дней

2 дня
Овец – 15 дней
30 дней

7 дней

7 дней

7 дней

8 дней
Овец -10 дней
Коров-12 дней
6 дней
7 3 дня

Птиц – 5 дней
Птиц – 6 дней

10 дней

3 дня
Кроликов –
14 дней

5. дней

Лактирующим не применять

2 дня

-

-

-

-

-

Лактирующим не применять

2 дня 72 ч

16 дней

Используют после выздоровле-
ния

2 дня

3 дня

5 дней

Молоко во время лечения унич-
тожают, из здоровых долей кипя-

	4дня после дегельминтизации	тят и используют на корм животным 3 дня из пораженных долей 6 дней из пораженных долей
Мастисан-А — противомаститный препарат		
Мастисан-Е — противомаститный препарат		
Мастицид — протитюмаститный препарат		
Мебенвет — анти гельминт и к		4 дня после выздоровления
Мегэстрофан		
Меклосин — комплексный антибиотик	-	Применяют молодняку
		-
		-
Мепатар — антибиотик	7 дней	
Метаветрим — сульфаниламид	24 ч	
Метронидазол — противопротозойный препарат	Поросят и телят – 8 дней	- 36 ч
Микррсал — антигельминтик	6 дней	-
Монлар (10%-ный) — кокцидиостатик	7 дней	-
Мышьяковистый ангидрид — стимулятор	5 дней	-
обмена веществ	15 дней	-
Нафтамон микрокапсулированный — антигельминтик	Птиц – 5 дней	-
Негувон N — инсектоакарицид	24 ч	-
Нсомицина сульфат — антибиотик		-
Неостомозан — инсектоакарицид		-
Нилверм {20%-ный) — антигельминтик	10 дней	- 3 дня
Нистатин — антибиотик	5 дней	-
Нитокс-200 — антибиотик	7 дней	-
Новоцилин — антибиотик	5 дней	-
Норсульфазол — сульфациламид	7 дней	7 дней 48 ч 2 дня
	3 дня	
Нортрил — противомикробный препарат	21 день 6 дней	
	Животных, в том числе птиц – 5 дней	-
Оксивет — антибиотик Оксикан — комплексный антибиотик Окситетрациклина гидрохлорид (гранулы) — антибиотик	Птиц – 5 дней	-
Окситетрациклина дигидрат — антибиотик Олдоксин — стимулятор роста Осарсол — противопаразитарный препарат	21 дней	-
	7 дней	-
	6 дней	
Палехин — комплексный противомикробный препарат	14 дней	
Палочки с ихтиолом и фуразолидоном — внутриматочный препарат		-
Палочки с неомицином и фуразолидоном — внутриматочный препарат		3 дня
Палочки с фуразолидоном — интравагинальный препарат	24 дня	3дня
Палочки с эритромицином и фуразолидоном — внутриматочный препарат	3 дня	24 ч
Панакур — антигельминтик Пандекс (1%-ный) — противопаразитарный препарат	3 дня	3 дня
	-	3 дня
	3 дня	3дня
		-
Паста эквисект — противопаразитарный препарат	3 дня 7 дней	
Пентард — антибиотик	Крупного рогатого скота и овец – 28	Молоко кобыл – 14 дней

Перметрин (стомазан, анометрин) — инсектоакарицид	дней, свиней – 35 дней 14 дней	Дойных коров не обрабатывают
Пиперазин — антигельминтик Пирител — антигельминтик	30 дней 10 дней после обработки 0,01%-ной эмульсией 20 дней после обработки 0,02-0,05%-ной эмульсией 3 дня	
Платенол — антигельминтик	Крупного и мелкого рогатого скота и лошадей – 14 дней, свиней – 7 дней	
Полимиксина М сульфат — антибиотик Политрем — антигельминтик	Телят 10 дней, поросят и цыплят – 7 дней	5 дней
Раствор калия арсенита — стимулятор обмена веществ Ривициклин — комплексный антибиотик	15 дней 24 дня	
Ризол — комплексный антибиотик	Телят – 10 дней, поросят и цыплят – 6 дней	
Рифан — комплексный антибиотик Рифапал — комплексный антибиотик Рифаиклин — комплексный антибиотик	Животных и птиц – 9 дней, яиц кур – 10 дней	5 дней 3 дня 3 дня
Родовет (25%-ный) — противомикробный препарат	5 дней	
Роленол — противопаразитарный препарат	5 дней 3 дня	3 дня
Рометар (ромпун, 2%-ный) — седативное средство		
Ронидазол (10%-ный) — сульфаниламид	28 дней	3 дня
Салинофарм (6%-ный) — кокцидиостатик	3 дня	
Селерол — витаминно-минеральный препарат	3 дня	
Септогель — противомаститный препарат	Птиц – 5 дней	
Сизомицина сульфат — антибиотик		Использовать после выздоровления
Синтомицин (гранулы) — антибиотик	14 дней	
Систамекс — антигельминтик		
Стрептомицина сульфат — антибиотик	-	48 ч
Суановил — антибиотик		Применяют модняку
премикс для свиней Сульф-120 — сульфаниламид	7. дней	2 дня
Сульфетрим — антимикробный препарат	7 дней	
Суминак — инсектоакарицид	14 дней	7 дней
Терраветин-500 — антибиотик	7 дней	
Тетрамизол — антигельминтик		-
Тетрахлорид — антибиотик	21 день	72 ч
Тетрациклин (таблетки) и препараты этой группы (окситетрациклин и хлор-тетрациклин) — антибиотики	7 дней	3 дня
Тиабендазол — антигельминтик	7 дней	-
Тилловет (10%-НБЙ) — антибиотик	5 дней 10 дней 6 дней	- 48 ч -

	8 дней	
	7 дней	
Тилозин-50 — антибиотик	6 дней	-
Тилозин тартрат — антибиотик		-
	7 дней	
Тилосульфуран — комплексный противомикробный препарат Трибриссен — комплексное антибактериальное средство Тримеразин — сульфаниламид Триметин — сульфаниламид Триметосул — противомикробный препарат	Птиц и свиней – 5 дней	4 дня
Трисульфон — сульфаниламид Трициллин — комплексный противомикробный препарат Ультрадиазин — сульфаниламид	8 дней	-
	15 дней	-
	7 дней	-
	7 дней	
Универм — противопаразитарный препарат		72 ч
Урсофеникол — антибиотик	10 дней	3 дня
Фармазин-50 — антибиотик	6 дней	3 дня
Фармастим (4%-ный) — антибиотик	26 дней	14 дней
Фармкокцид-10 — кокцидиостатик	14 дней	-
Фасковерм — противопаразитарный препарат		-
Фебамел — антигельминтик	21 день	
Фебантел — антигельминтик	14 дней, свиней и птиц – 5 дней, в пищу не употреблять 1 день	
Фебтал — антигельминтик		-
Фенадск — антигельминтик	28 дней	-
Фенапэг — антигельминтик	7 дней	
фенасал — антигельминтик		3 дня
Фенбендазол — антигельминтик		
Фенбесан — антигельминтик		
Феноксиметил пенициллина — антибиотик		
Физинекс — антигельминтик		
ФЛПГ — простагландин	14 дней, Яиц кур – 4 дня	-
		-
Флубактин (10%-ный) — противомикробный препарат	20 дней	Лактирующим не применяют
	7 дней	
	14 дней	
	3 суток	
Флубактин (20%-ный) — противомикробный фторхинолон	24 ч	Мясо и яйца птиц – 2 дня, рыбы при температуре воды 50С – 16 дней
Фрализин — антибиотик		
Фтазин — сульфаниламид	-	
Фтацин — комплексный сульфаниламид		
Фурамикс — комплексный противомикробный препарат		
Фурапен — внутриматочный препарат	4 дня	24 ч
Фурапол — внутриматочный препарат		3 дня

рат	5 дней	
	5 дней	
Химкокцид — кокцидиостатик		
Хроницин — антибиотик	10 дней	
Цидектин — антигельминтик	5 дней	
Циклофос (эмульсия) — инсектицид	5 дней	
Эгоцин-20 — антибиотик		
Эгоцин Л. А. — антибиотик		
	Птиц-5 дней	Лактирующим не применяют
Эквалан — антигельминтик		
Эктомин — инсектоакарицид	28 дней	7 дней
Энзапрост — простагландин		
Энроксил — противомикробный препарат		
Эридон (эрадикан) — гербицид	10 дней	
Эритромидин — анутриматочный препарат	21 день, яиц – 14 дней	
Эритрофантин — антибиотик		
Эстрофантин — гормональный препарат		
Юмаицин (1%-ный) — кокцидиостатик		
		6 ч
	10 дней	
	1 день	
	7 дней, индекк-10дней	
		3 дня
	14 дней, 3 дня	
	24 ч	
	Птиц-5 дней	

¹ В случае вынужденного убоя до истечения указанного срока мясо и продукты убоя животных подвергают ветеринарно-санитарной экспертизе согласно действующим Правилам ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов. Молоко, запрещаемое в пищу людям, используют после кипячения для кормления животных.

² Мясо от вынужденно убитых животных для пищевых целей не используют, его направляют на технические цели или в корм пушным зверям и плотоядным

Приложение 5.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ОБЪЕДИНЕННЫМ КОМИТЕТОМ ЭКСПЕРТОВ ФАО/ВОЗ ПО ПИЩЕВЫМ ДОБАВКАМ И КОНТАМИНАНТАМИ МАКСИМАЛЬНЫЕ УРОВНИ ОСТАТКОВ ВЕТЕРИНАРНЫХ (ЗООТЕХНИЧЕСКИХ) ПРЕПАРАТОВ В ПРОДУКТАХ ЖИВОТНОВОДСТВА (Женева, 2000г.)

Название препарата	Вид сельскохозяйственных животных	Наименование продукта	Максимальные уровни остатков, мг/кг (л)	Ссылки
1	2	3	4	5
		Стимуляторы роста		
Эстрадиол-Estradiol-Hp1	Крупный рогатый скот, баранчики, куры	Печень, почки, жир		
Прогестерон* Progesterone	Крупный рогатый скот, баранчики, куры	Печень, почки, жир		
Тестостерон* Testosterone	Крупный рогатый скот	Печень, почки, жир		
Зеранол*** Zeranol	Крупный рогатый скот	Мясо, печень	0,002 0,01	
Тренболон ацетат Trenbolone acetate	Крупный рогатый скот	Мясо, печень,	0,002	

Карбадокс Carbadox		почки	0,01	
	Свиньи	Мясо, печень	0,03	
Бычьи соматотропины** Bovine Somatotropins	Крупный рогатый скот молочного направления	Молоко, мясо, печень, почки, жир		
Свиньи соматотропины	Свиньи			
Меленгестрол ацетат*** Melengestrol	Крупный рогатый скот	Мясо, печень, почки, жир Печень, жир	0,002 0,005	
Глюкокортиконды				
Дексаметазон*** Dexamethasone	Крупный рогатый скот, кони, свиньи Крупный рогатый скот	Мясо Почки Печень Молоко	0,0005 0,0005 0,0025 0,0003	
		Транквилизаторы		
Азаперон Azaperone	Свиньи	Мясо Жир Печень Почки	0,06 0,06 0,1 0,1	
				как сумма азаперона и азаперола
		р-адреноцепторы-блокаторы		
Каразолол*** Carazolol	свиньи	Мясо Жир Печень, почки	0,005 0,005 0,025	
Антимикробные средства				
Бензилпенициллин*** Benzylpenicillin	Крупный рогатый скот, свиньи, куры	Мясо Печень Почки Молоко	0,05 0,05 0,05 0,004	ДСП*** (ссыл- ка) Менее 30 мкг в расчете на пенициллин
Спектиномицин*** Spectinomycin	Крупный рогатый скот, свиньи, овцы, куры Куры	Мясо Печень Почки Жир Яйца	0,5 3,0 5,0 2,0 2,0	
Дигидрострептомицин и стрептомицин Dihydrostreptomycin and Streptomycin	Крупный рогатый скот, свиньи, овцы Куры	Молоко Мясо Печень Жир Почки Мясо Печень Жир	0,2 0,6 0,6 0,6 1,0 0,6 0,6 0,6	0—50 (как сум- ма дигидрост- репто-мицина и стрептомицина)
Неомицин*** Neomycin	Крупный рогатый скот Крупный рогатый скот	Молоко Мясо Печень Почки Жир Молоко	0,2 0,5 15,0 20,0 0,5 0,5	
	Свиньи, овцы, козы, утки, индюшки, куры	Мясо Печень Жир Почки	0,5 0,5 0,5 0,5	
	Куры	Яйца	0,5	
Гентамицин*** Gentamycin	Крупный рогатый скот, свиньи	Мясо Жир Печень Почки	0,1 0,1 2,0 5,0	
	Крупный рогатый скот	Молоко	0,2	
Хлортетрациклин, тетрацик- лин***, окситетрациклин Clotetracycline, Tetracycline, Oxytetracycline	Крупный рогатый скот, овцы, свиньи, птица Рыба, креветки Крупный рогатый скот	Мясо Печень Почки Мясо Молоко	0,2 0,6 1,2 0,2 0,1	

Цефтиофул Ceftiofur	Птица	Яйца	0,4
	Крупный рогатый скот, свиньи	Мясо	1,0
		Печень	2,0
	Крупный рогатый скот	Почки	6,0
		Жир	2,0
Молоко		0,1 (как десфуроил- цефтиофул)	
Сульфадимидин* Sulphadimidine	Крупный рогатый скот, овцы, свиньи, птица	Мясо	0,1
		Печень	0,1
		Почки	0,1
		Жир	0,1
Флумеквин*** Flumequine	Крупный рогатый скот	Молоко	0,025
		Мясо	0,5
	Крупный рогатый скот, свиньи, овцы, куры	Печень	0,5
		Почки	3,0
Линкомицин*** Lincomycin	Крупный рогатый скот, свиньи, овцы, куры	Жир	1,0
		Мясо	0,1
		Печень	0,5
		Почки	1,5
		Жир	0,1
Тиамфеникол Thiamphenicol	Крупный рогатый скот	Молоко	0,15
		Мясо	0,05
	Свиньи	Печень	0,1
		Почки	0,5
		Жир	0,5 (как сумма ти- амфеникола и конъюгатов тиам- феникола в расчете на тиамфеникол)
Данофлоксацин*** Danofloxacin	Крупный рогатый скот, куры	Мясо	0,2
		Печень	0,4
		Почки	0,4
		Жир	0,1
	Свиньи	Мясо	0,1
		Печень	0,05
		Почки	0,2
Спирамицин Spiramycin	Крупный рогатый скот	Жир	0,1
		Мясо	0,2
		Печень	0,6
		Почки	0,3
		Жир	0,3
		Молоко	0,2
	Куры	Мясо	0,2
		Печень	0,6
		Почки	0,8
		Жир	0,3 (как сумма спи- рамицина и неоспи- рамицина)
Свиньи	Мясо	0,2	
	Печень	0,6	
	Почки	0,3	
	жир	0,3 (расчет на спи- рамицин)	
Сарафлоксацин*** Sarafloxacin	Индеекки, куры	Мясо	0,01
		Печень	0,08
		Почки	0,08
		Жир	0,02
Клозантел*** Closantel	Овцы	Мясо	1,5
		Печень	1,5
		Почки	5,0
	Крупный рогатый скот	Жир	2,0
		Мясо	1,0
		Печень	1,0
Ивермектин Ivermectin	Крупный рогатый скот	Почки	3,0
		Жир	3,0
		Печень	0,1
		Жир	0,04
Флубендазол***	Свиньи	Молоко	0,01 (как 22,23- дигидроивермектин)
		Мясо	0,01

Flubendazole	Птица	Печень	0,01	
		Мясо	0,2	
Тиабендазол Tiabendazole	Крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи	Печень	0,5	
		Яйца	0,4	
		Мясо	0,1	
		Печень	0,1	
Триклабендазол Triclabendazole	Крупный рогатый скот, kozy	Почки	0,1	
		Жир	0,1	
Триклабендазол Triclabendazole	Крупный рогатый скот	Молоко	0,1 (как сумма тиабендазола и 5-окситиабендазола)	
		Мясо	0,2	
		Печень	0,3	
		Почки	0,3	
	Овцы	Жир	0,1	
		Мясо	0,1	
		Печень	0,1	
		Почки	0,1	
Левамизол**** Levamisole	Крупный рогатый скот, овцы, свиньи, птица	Жир	0,1 (как 5-хлор-6-(2,3-дихлорфенокси)-бензимидазол-2-ОН)	
		Мясо	0,01	
Фебантел, фенбендазол, оксфендазол Febantel, Fenbendazole, Oxfendazole	Крупный рогатый скот, овцы, свиньи, лошади, kozy	Почки	0,01	
		Жир	0,01	
		Печень	0,1	
	Крупный рогатый скот	Мясо	0,1	
		Почки	0,1	
		Жир	0,1	
Моксидектин*** Moxidectin	Крупный рогатый скот, Олени	Печень	0,5	
		Мясо	0,02	
	Овцы	Мясо	0,02	
		Мясо	0,05	
	Крупный рогатый скот, олени, овцы	Печень	0,1	
		Почки	0,05	
	Дорамектин*** Doramectin	Крупный рогатый скот	жир	0,02
			Мясо	0,02
		Свиньи	Мясо	0,005
			Печень	0,1
Крупный рогатый скот, свиньи		Почки	0,03	
		Жир	0,15	
Абамектин Abamectin	Крупный рогатый скот	Печень	0,1	
		Почки	0,05	
		Жир	0,1 (как эприномектин В 1а)	
Эприномектин Eprinomectin	Крупный рогатый скот	Мясо	0,1	
		Печень	2,0	
		Почки	0,3	
		Жир	0,25	
		Молоко	0,02 (как эприномектин В 1а)	
Антипротозойные средства				
Диклазурил*** Diclazuril	Овцы, кролики, птица	Мясо	0,5	
		Печень	3,0	
		Почки	2,0	
		Жир	1,0	
Имидокарб*** Imidocarb	Крупный рогатый скот	Мясо	0,3	
		Печень	2,0	
		Почки	1,5	
		Жир	0,05	
		Молоко	0,05	
Трипаноцидные средства				
Изометамидиум***	Крупный рогатый скот	Мясо	0,1	

Izometamidium		Жир	0,1
		Молоко	0,1
		Печень	0,5
		Почки	1,0
Циминазен*** Diminazene	Крупный рогатый скот	Мясо	0,5
		Печень	12,0
		Почки	6,0
		Молоко	0,15
Инсектициды			
Ци хал отрин*** Cyhalothrin	Крупный рогатый скот, свины, овцы	Мясо	0,02
		Печень	0,02
		Почки	0,02
		Жир	0,4
Дицикланил*** Dicyclanil	Крупный рогатый скот	Молоко	0,03
		Овцы	Мясо
	Овцы	Печень	0,4
		Почки	0,4
Трихлорфон*** Trichlorfon	Крупный рогатый скот	Жир	0,15
		Мясо	0,05
		Печень	0,05
		Почки	0,05
		Молоко	0,05
Дельта метрик*** Deltamethrin	Крупный рогатый скот, овцы, куры	Мясо	0,03
		Печень	0,05
		Почки	0,05
	Крупный рогатый скот	Жир	0,5
		Молоко	0,03
		Куры	Яйца

"Комитет рекомендует анализ остаточных количеств данных стероидов в печени, почках и жире, но максимально допустимые уровни их остатков не приведены.

"Относится к полученным методам геной инженерии полным аналогом бычьего соматотропина (БСТ) – препаратом очень высокой степени чистоты (практически без примесей). В связи со значительными отличиями БСТ и соматотропина человека по оценке отдельных препаратов комитет считает, что наличие возможных остатков БСТ в пищевых продуктах безопасно для здоровья человека, поэтому нет необходимости устанавливать максимальные уровни остатков данных препаратов. Показана возможность использования дополнительных методов оценки продуктов животноводства на основе анализа соматотропинзависимых соматомединов.

·"Указанные максимальные уровни остатков даны на исходный препарат.

***ДСП – допустимое суточное потребление в мкг/кг массы тела.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аббат 232
Авадекс 464
Авермектины 215, 261
Аверсект 261, 468
Авин 246
Авран лекарственный 306, 346
Адгезивная 53
Адонис весенний 328
Акониты 319, 346
Акробат МЦ 465
Актеллик 237, 464
Алдрин 242
Алифур 246, 251
Аллобиоз 60, 65
Альгициды 217
Амброзия 303
Амелия 202
Анабазис 305, 319
Антидот 240, 280
Антирезистенты 217
Анофтальмия 208
Апоптоз 59
Арриво 252, 465
Армин 225
Арчер 464
Астрагал 298
Атокс 52
Атразин 463
Атрактилозид 93
Афициды 217
АФК 32
Афлатоксины 55, 347
Багульник 305, 307
Базудин 235, 463
Байгон 246
Баймек 261, 468
Байтекс 223, 237
Белая акация 306
Белена черная 308, 309
Бенлат 246
БИ-58 новый 237
Биорегионализм 16
Биотик 28
Бифетрин 25, 463
Бобовник 306, 330
Болиголов 300, 318
Бордоская смесь 287, 464
Бродифакум 257
Бромбензилцианид 383
Бромистый метил 463
Бурда плющевидная 340
Бухарник шестистый 306, 330
Варфарин 258
Вероника ненастоящая 306
Вика 330
Витавакс 464
Вомитоксин 349, 467
Вороний глаз 346
Галакситоп 285
Гаметоциды 217
Гаприн 296
Гелиотроп 306, 322
Гемикрания 208
Генотоксичность 59
Гептахлор 242, 467
Глиалка 463
Глипер 237, 463

Глисол 237
Глифоган 237, 463
Глифосат 237, 463
Глифос 237, 463
Горчица полевая 302, 325
Гречиха посевная 333
Гулявник струйчатый 306, 325
ГХЦГ 241, 465

Данадим 237
ДДТ 241, 456
Деацетилирование 224
Дезинфектанты 219
Дезоксиниваленон 349
Дельтаметрин 463
Дельтацид 252463
Децис 463
Диазол 237, 463
Диаммоний-фосфат 296
Дикват 109, 257
Дикрезил 246
Диметоат 236
Димефокс 223
Диоксины 30, 387
Дипироксим 372, 426
Дитиолы 280
Дитран 386
Дифенилхлорарсин 385
Дифенилцианарсин 385
Дифос 226
Дифосген 381
Дихлорфенилтрихлорэтан 241
Дихлофос 231
ДОН 349
Донник 238, 339
Дурман 309, 310
Дурсбан 232, 237

Ежовник 302, 303

Желтушник алтайский 306, 328
Жируха лесная 306
Живокость 305, 307

Зарин 223, 368
Звездчатка злачная 346
Зверобой 333, 334
Зеараленон 55, 355
Зенкор 255, 464
Змеи ядовитые 357
Зоман 223, 368
Зоокумарин 258, 419
Зоосорб 52

Ивермектины 215, 261
Ивомек 261, 470
Иллоксан 254
Иммностимуляторы 219
Иммunosupрессия 60
Инвазивная 53
Инта-Вир 252
Иприт 373
Ипродион 257

Калужница 305, 341
Канцерогенность 213
Каптан 242
Каракурт 361
Карбамат 189, 215
Карбамид 291
Карбоксиламидазы 233
Карбоксилэстеразы 228, 233
Карбофос 222, 464

Карбофуран 251
Картофель 302, 461
Качим метельчатый 341
Кинмикс 252, 465
Кирказон 344, 345
Кислица обыкновенная 306
Клевер 306, 333
Клерат 257
Клещевина 302, 304

Клиренс 66
К-обиоль 463

Корал 232
К-отек 252, 463
Ковыль 306
Крапива 300, 303
Крестовник луговой 305, 322
Ксимедон 52
Куколь 306, 341
Кукуруза 303, 363
Кумафен 258
Купроксат 287, 464

Лаврициды 218
Ландыш майский 328, 428
Лебеда 303

Лимациды 217
Люпин 305, 322
Лютики 305, 319
Люизит 377
Люцерна 302, 330
Лядвенец рогатый 330, 443

Маврик 252
Мак-самосейка 315
Малатион 234, 464
Манник 330
Марь 341
Медный купорос 258, 430
Медь 258
Метабром 463
Метамитрон 257

Микотоксины 55, 346
Микрогнатия 208
Микрофтальмия 208
Миоз 237
Могар 330
Моллюскоциды 218
Молочай 306, 307
Мутагенное 191, 271
Мыльнянка 306, 342

Наперстянка 302
Натрия хлорид 440
Негувон 237, 471
Нейротоксичность 265
Нематоциды 217
Неоцидол 237
Нитран 285
Нитраты 30, 303

Обвойник 328
Овициды 218
О-деалкилирование 235
Октаметил 141, 221
Олеандр 306
Омег пятнистый 318
Охратоксины 352
Очный цвет 341

Пентахлор 242
Первоцвет 306
Перловник 306, 330
Перметрин 252, 465
Пестициды 29, 215
Пижма 305, 308
Пирамин 257, 465
Пиретроиды 252
Пиринекс 237

Плевел опьяняющий 317
Поваренная соль 293
Подофилл 50
Подсолнечник 256, 303
Полынь таврическая 303, 320
Примэкстра 482
Пролеска 306
Прометрин 256
Прострелы 305, 319
Пустырник 306

Райграс 443
Рапс 302, 324
Ратиндан 419
Раундап 237, 463
Реглон супер 257, 463
Репеленты 218
Репродуктивное 31
Ровраль 257
Ронелл 223

Свекла 303, 461
Сверхкумуляция 56
Свип 237, 463
Севин 247, 413
Семерон 255
Сера 28, 261
Синергисты 218
Синильная кислота 366, 443
Сорго 303, 330
Спорыш 344
Среднелетальная 54
Суданская трава 306, 330
Суми-альфа 252
Сумитион 237
Суперэкоотоксикант 30, 387
Сурепица 306, 324

Талстар 252

Татту 464, 465
Текто 257, 464
Тератогенез 61
Тератогенность 191, 214
Тиабендазол 257, 464
Тиокарбаматы 246
Тиофосфаты 226
ТМБ-4 372, 426
Тимет 223, 235
ТМТД 246, 464
Токсигенное 26
Токсико-экологическое
 аудирование 35
Токсогонин 239
Трефлан 285
Трифлуралин 285
Трифурин 257
Трихлорфон 464, 478
Трихлорэтилен 31
Т-2-токсин 353, 466
Тюльпан 306
Турнепс 467

Унитиол 139, 433
Ураган 237

Фас 252, 463
Фенакс 252, 464
Фенаксин 252, 464
Фенвалерат 464
Фентион 252, 464
Фенфиз 254, 463
Флавины 76
Фосген 381
Фосфакол 225
Фосфамид 223, 230
Фосфид цинка 448
Фосфицин 52
Фосфолитин 239, 372

Феромоны 217
Фумиганты 218
Фундазол 246
Фурадан 220, 251
Фуфанон 237, 464
Фюзилад 285

Хвойник 314

Хлорацетофенон 384
Хлорофос 237, 469
Хлорциан 366
Хостаквик 237
ХР 225
ХЭ 221

Циклопия 208

Циодрин 237
Цинеб 246
Циперкил 252, 465
Циперметрин 465
Ципершанс 252, 465
Цитоз 90
Циткор 465
Цитотоксичность 59

Чемерица Лобеля 345
Черемуха 51, 330

Шроты 297

Щавель 306, 337

Эмбриотоксичность 191, 208
Эприн 296

Экардия 208
Экотоксикология 11, 13
Экзотоксический шок 184
Экофеминизм 16

Якорцы 306, 334
Ярутка полевая 306, 324

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аргунов М.Н. Проблемы экологии и токсикологии животных / М.Н. Аргунов//Материалы международной конференции, посвященной 30-летию Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии «Теоретические и практические аспекты возникновения и развития болезней животных и защита их здоровья в современных условиях» - Воронеж, 2002г., том 2 с.4-7
2. Аргунов М.Н. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке объектов животноводства. Воронеж, 1999 г.
3. Баженов С. В. Ветеринарная токсикология. - Л.: Колос, 1970. - 319 с.
4. Ветеринарный энциклопедический словарь. - М.: Советская энциклопедия, 1981.- 639с.
5. Вильнер А. М. Кормовые отравления. - Л.: Колос, 1974. - 407 с.
6. Голосницкий А. К. Профилактика отравлений животных растительными ядами. - М.: Колос, 1979. - 164 с.
7. Гусынин И. А. Токсикология ядовитых растений. - М.; Л.: Сельхозгиз, 1962. - 330с.
8. Доклад о состоянии окружающей среды Воронежской области в 1997 году. – Воронеж, 1998 г.
9. Доклад об использовании природных ресурсов и состоянии окружающей среды Липецкой области в 2000 году. Липецк, 2001 г.
10. Жаворонков Н. И. Патогенез, диагностика, лечение и профилактика отравлений животных карбаматными пестицидами: Автореф. дисс. - М., 1981. - 34 с.
11. Жуленко В.Н. , Рабинович М. И., Таланов Г. А. Ветеринарная токсикология. - М.: Колос, 2002. - 384 с.
12. Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О. и др. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ, «Медицина», М., 1978 г.

13. Клиническая фармакология/ В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Г.А. Ноздрин и др.; Под ред. В.Д. Соколова. – М.: Колос. 2002 г.
14. Комплексная экологически безопасная система ветеринарной защиты здоровья животных. – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2000.
15. Куценко С. А. Основы токсикологии. Санкт-Петербург, 2002
16. Лабораторные исследования в ветеринарии: химико-токсикологические методы /Под ред. Б. И. Антонова. - М.: Агропромиздат, 1989. - 319 с.
17. Лужников А.А. Клиническая токсикология [Учебник]. 2-е изд., перераб. и доп. М.:Медицина.,1994.
18. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. XIV. - М.: Медицина, » 2001. - 605с.
19. Мельников Н. Н. Пестициды (химия, технология и применение). - М.: Химия, 1987.-710 с.
20. Мозгов И. Е. Фармакология. - М.: Агропромиздат, 1985. - 416 с.
21. Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б., Ибрагимов А. К. Ядовитые животные и растения СССР. - М.: Высшая школа, 1990. - 272 с.
22. Орлов Ф.М. Краткий ветеринарный словарь клинических терминов, Россельхозиздат, М., 1976 г.
23. Основы общей промышленной токсикологии [Руководство] / Под ред. Н.А. Толоконцева и В.А. Филова.Л.: Медицина,1976.
24. Радкевич П.Е. Ветеринарная токсикология, Государственное издательство сельскохозяйственной литературы, М., 1952 г.
25. Полоз Д. Д. Токсикологическая характеристика фосфорорганических соединений //Тр. МВА.т.ХХХП.-М., 1961.-С. 181.
26. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ : Совмест. изд. Программы ООН по окружающей среде и ВОЗ. [Пер. с англ. в 2-х ч.], М. Медицина, 1981
27. Рухляда В. В. Экспериментальный Т-2-токсикоз крупного рогатого скота // Ветеринария, № 2. - М., 1989. - С. 52-54.

28. Соколов В. Д., Рабинович М. И., Горшков И. Г., Жуленко В. Н. и др. Фармакология. - М.: Колос, 1997. - 542 с.
29. Справочная книга по ветеринарной токсикологии пестицидов /Составитель М. В. Загороднов. - М.: Колос, 1976. - 271 с.
30. Справочник по пестицидам (гигиена применения и токсикология) /Под ред. Л. И. Медведя. - Киев: Урожай, 1977. - С. 375.
31. Ступников А. А. Токсичность гербицидов и арборицидов и профилактика отравлений животных. - Л.: Колос, 1975. - С. 205.
32. Таланов Г. А., Царегородцева Г. Н., Ермаков В. В., Махно М. И. Результаты исследования обезвреженного зерна, протравленного гранозаном //Ветеринария, ' № 10.-М., 1980.
33. Хмельницкий Г. А. Терапия животных при отравлениях (справочник). - Киев: Урожай, 1990.-213 с.
34. Шахов А.Г., Бузлама В.С., Аргунов М.Н. Эколого-адаптационная стратегия защиты здоровья и продуктивности животных в современных условиях. Воронеж, 2001 г.
35. Casarett & Doulls Toxicology. The Basic Science of poisons. /Ed. Klaassen D., McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2001
36. Chapman P. M.Integrating toxicology and ecology: putting the "eco" into ecotoxicology // Mar.Pollut.Bull., 2002, V. 44, №1.-P. 7-15.
37. Claassen C.D. Toxicology . The basic Science of poisons. - New York, Chicago, Toronto, London. Sixth Edition, 2001.
38. McCarty L. S. Issues at the interface between ecology and toxicology// Toxicology, 2002, V.181-182.-P. 497-503.
39. Rice R.H.. Biological effects of toxoc compounds. Syllabus. University of California, Davis, 2002.
40. Toxicology of industrial compounds. /Ed. by Thomas H., Hess R., Waechter F. London: Taylor and Fransis., 1995.