

Лекция по общей токсикологии.

План:

1. Основные причины отравления с.-х. животных.
2. Классификация биологически активных веществ.
3. Индикацию токсических веществ

Основные причины отравления с.-х. животных, являются:

1. Неудовлетворительный контроль за соблюдением санитарных норм и правил инструкций по технике безопасности при хранении и транспортировке применению пестицидов, минеральных удобрений и др.;
2. Недостаточный контроль за качеством исходного сырья для изготовления комбикормов на предприятиях;
3. Недостаточная связь и взаимная информированность между специалистами по химическим средствам защиты растений и ветеринарно-зоотехническими специалистами;
4. Недостаточное знание с.-х. специалистов о токсических свойствах различных ядохимикатов и др.;
5. Недостаточная активная пропаганда между с.-х. специалистами (агрономами, зоотехниками).

Интоксикация - патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсичных веществ эндогенного или экзогенного происхождения. Во многих случаях отравление и интоксикация используются как синонимы. Отравление следует рассматривать как заболевание химической этиологии, «химическую травму». Последствия «химической травмы» зависят от количества дозы поступившего в организм яда. К ядам могут быть отнесены не только химические соединения, но и другие материалы различной природы, например асбестовые волокна, шерсть животных, зоотоксины, различные микроорганизмы. Все они способны привести к патологическим изменениям в организме, вызывая те или иные повреждения в тканях, органах, системах.

Токсин - вещество бактериального, растительного или животного происхождения, способное при попадании в организм человека или животных вызывать заболевание или гибель. Таким образом, термин «токсин» чаще применяют к веществам, которые могут быть выделены из «живого вещества» - растений, животных, грибов или бактерий. Термин

«токсикант» обычно используется, когда речь идет о ядах антропогенного происхождения, например промышленных выбросах и т.д.

Толерантность - способность организма переносить воздействие яда без развития токсического эффекта. Таким образом, толерантность проявляется как снижение реакции организма на действие токсичного вещества. Существует два основных механизма возникновения толерантности. Первый связан с уменьшением количества доставляемого к биомишени токсиканта (диспозиционная толерантность). Второй механизм связан с уменьшением реакции клеток ткани на данное токсическое воздействие.

Токсичность - способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикации (заболевания), а при тяжелых поражениях - гибель. Иногда термин «токсичность» используют как 8 токсикометрический показатель, равный величине, обратной средней смертельной дозе или средней смертельной концентрации токсичного вещества ($1/LD50$). В ветеринарной токсикологии часто используют понятие «избирательная токсичность», под которой следует понимать токсичность, проявляющуюся в виде поражения лишь определенных биологических структур. Причины этого будут рассмотрены в разделах, посвященных токсикодинамическим характеристикам различных токсикантов.

Кумуляция - накопление биологически активного вещества (материальная кумуляция) или его эффектов (функциональная кумуляция) при повторных воздействиях. Кумуляция свойственна веществам, которые медленно выводятся или медленно инактивируются в организме. При этом количество вещества, вводимого повторно, суммируется с веществом, сохранившимся в организме от предыдущего введения, и суммарная действующая доза возрастает. Кумуляция характерна для соединений ртути, мышьяка, многих алкалоидов (например, атропина), сердечных гликозидов, сульфаниламидов. Реакция организма зависит от механизмов действия токсичного вещества. Проявление токсичности зависит от скорости поступления вещества в системный кровоток, биотрансформации (метаболических превращений) вещества в крови и тканях внутренних органов, проникновения через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и взаимодействия вещества с биомишенями. Жизненно необходимые вещества, например витамины, поваренная соль, глюкоза, питьевая вода, кислород и т.д., могут оказывать токсическое действие на организм в результате передозировки, неправильного применения и т.д. Классификация химических веществ по их

токсичности. Классификация биологически активных веществ. Методы обнаружения (индикации) ядовитых веществ в продуктах животноводства и растениеводства. Классификация химических веществ по их токсичности. Все вещества, которые отрицательно воздействуют на животных и человека, подразделяют на группы по степени их острой или хронической токсичности, уровню функциональной или материальной кумуляции и химической принадлежности. Критерии токсичности веществ. Химические вещества по токсичности принято характеризовать следующими критериями: ЛД₅₀ (СК₅₀), ЛД (СК)₁₆, ЛД (СК)₈₄, максимально недействующая доза, или концентрация (макс. НД или макс. НК), минимально действующая доза — пороговая доза или концентрация (мин. ДД или мин. ДК). ЛД₅₀, или СК₅₀, - доза токсического вещества, вызывающая гибель 50% особей, получивших ядовитое вещество. Обычно показатель ЛД₅₀ определяют на белых мышах или белых крысах при однократном введении токсического вещества внутрь или наружном применении. ЛД (СК)₁₆ и ЛД (СК)₈₄ - дозы, вызывающие гибель 16 и 84% особей. Эти показатели характеризуют минимально и максимально смертельные дозы, которые определяют расчетным способом при расчете величины ЛД₅₀. В ветеринарной токсикологии показатель ЛД₅₀ определяют главным образом для птиц (кур, цыплят). Для крупных животных (овец, крупного рогатого скота, лошадей, свиней) целесообразно определять показатель ТД₅₀ - дозу, вызывающую видимые признаки интоксикации у 50% особей при однократном введении вещества внутрь или наружном применении. Максимально недействующая доза, или концентрация (макс. НД или макс. НК), - максимальная доза, или концентрация, которую можно установить наиболее чувствительными токсикологическими тестами, не вызывающая токсического эффекта. Исключение составляет показатель подавления активности холинэстеразы крови, который является основным биохимическим тестом при токсикологической оценке действия фосфорорганических соединений. Принято считать, что угнетение активности этого фермента до 20% безопасно для животного. При токсикологической характеристике этих соединений максимально недействующей дозой, или концентрацией, является такая, которая вызывает угнетение активности холинэстеразы крови не более чем на 20%. Минимально действующая доза, или концентрация (мин. ДД или мин. ДК), - пороговая доза, или концентрация, вещества, вызывающая начальные признаки интоксикации, которые можно установить одним или несколькими наиболее чувствительными тестами. Кроме этих критериев для некоторых веществ, которые могут поступать в организм животных в течение длительного времени, устанавливают такой показатель,

как кумуляция. Он характеризуется коэффициентом кумуляции. Кумуляция может быть функциональной и материальной и определяться коэффициентом функциональной или материальной кумуляции. Коэффициент функциональной кумуляции выражает отношение (токсической величины) величины ЛД₃₀ при многократном введении вещества внутрь к ЛД₃₀ при однократном его введении тем же способом. Коэффициент материальной кумуляции выражает отношение уровня содержания остатков вещества в ткани в мг/кг массы к уровню его содержания в корме. Обычно коэффициент материальной кумуляции определяют по той ткани, в которой вещество накапливается или сохраняется в наибольших количествах. Например, для липоидофильных пестицидов хлорорганической группы такой коэффициент определяют по жировой ткани, а для ртутисодержащих соединений - по почкам. Для химических веществ, предназначенных для наружной обработки животных (инсектоакарициды), определяют кожно-оральный коэффициент. Колено-оральный коэффициент - отношение величины ЛД₅₀ (ТД₅₀) при однократном наружном применении к ЛД₅₀ (ТД₅₀) при однократном введении внутрь. Показатели токсичности. Единой классификации химических веществ по их токсичности для животных нет. Однако существует классификация, принятая для пестицидов. Она может быть принята и для других химических соединений или элементов, обладающих выраженной биологической активностью. В соответствии с этой классификацией пестициды по токсичности делят на четыре группы в зависимости от показателей ЛД₅₀ для белых мышей или белых крыс при однократном их введении внутрь:

Классификация биологически активных веществ.

Все биологически активные вещества или отдельные элементы, вызывающие отравления животных или нормальное функционирование отдельных систем организма, в зависимости от их целевого назначения подразделяются на ряд групп:

Пестициды (pestis - вредное, caedere - убивать). Пестициды - средства борьбы с вредителями растений и животных. Для ветеринарной токсикологии они имеют большее значение, чем токсические вещества всех остальных групп. Именно среди пестицидов наибольшее количество химических соединений с высокой биологической активностью. Однако ведение современного высокопродуктивного сельского хозяйства невозможно без их применения. Поэтому отмечается рост как ассортимента,

так и объема применения пестицидов. Пестициды имеют не только токсикологическое, но и ветеринарно-санитарное значение, так как некоторые из них загрязняют объекты окружающей среды и накапливаются в тканях животных, выделяются с молоком и яйцами, что приводит к загрязнению их остатками продуктов питания животного происхождения.

Микотоксины. К микотоксинам относят токсичные вещества (метаболиты), образуемые микроскопическими грибами (плесенью). Среди них имеются соединения, обладающие исключительно высокой биологической активностью, действующие экстрогенно, канцерогенно, эмбриотоксически, гонадотоксически и тератогенно. Многие страны мира проводятся обширные исследования, по выделению микотоксинов, изучению их химической структуры, определению биологической активности, разработке методов определения в кормах и тканях животных, факторов, влияющих микотоксинов на процесс токсинообразования. Токсичные металлоиды. К группе токсичных металлоидов относят соединения мышьяка, фтора, селена, сурьмы, серы и др. Однако причислить эти элементы и их соединения к ядам можно лишь условно. Токсичность металлоидов определяется дозой и видом соединения, поэтому она варьирует в очень широких пределах.

Полихлорированные и полибромированные бифенилы (ПХБ, ПББ). Токсические вещества этой группы близки по химическому строению к ДДТ и его метаболитам. ПХБ и ПББ - стойкие хлор-и броморганические соединения, широко применяемые в промышленности при производстве резины, пластмасс, в качестве пластификаторов. Токсичность этих веществ сравнительно невелика. ПХБ и ПББ очень медленно разрушаются в окружающей среде и накапливаются в органах и тканях животных. Особое внимание уделяется изучению биологической активности ПХБ и ПББ, отдаленных последствий их действия, а также миграции в объектах окружающей среды и организме животных.

Соединения азота. Из соединений этой группы санитарно-токсикологическое значение имеют нитраты (NO_3), нитриты (NO_2), нитрозамины и в определенной степени мочевины - карбамид [$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$] и др. Мочевина используется в качестве кормовой добавки животным. В связи с широкой химизацией сельского хозяйства и применением в больших масштабах азотистых удобрений существенно возрастает санитарно-токсикологическое значение нитратов и нитритов, которые могут в значительных количествах накапливаться в кормовых культурах, особенно в корнеклубнеплодах, за счет адсорбции из почвы. Натрия хлорид (поваренная соль). Практически все виды сельскохозяйственных животных одинаково

чувствительны к натрия хлориду. Однако чаще других травятся свиньи и птицы. Это связано с тем, что зерновые корма, употребляемые для их кормления, содержат мало соли, поэтому они менее приучены к натрия хлориду и более чувствительны к нему.

Яды растительного происхождения. В связи с окультуриванием пастбищ, развитием промышленного животноводства и переводом животных на круглогодичное стойловое содержание значение ядов растительного происхождения в отравлениях сельскохозяйственных животных снижается, хотя и не утрачивается полностью. Среди алкалоидов наибольшее ветеринарно-токсикологическое значение имеют алкалоиды растений рода люпина (спортеин и люпинин), аконита (липоктонин, относящийся к классу полициклических дитерпенов), живокости, триходесмы седой и некоторых других. Тиогликозиды, в основном содержатся в растениях семейства крестоцветных. Они могут быть причиной острых и хронических отравлений животных. Тиогликозиды взаимодействуют в организме с йодом, в результате чего могут наступить йодная недостаточность и развитие патологического процесса. Из растительных фенольных соединений наибольшее ветеринарно- санитарное значение имеют дикумарин и госсипол.

Лекарственные средства и премиксы. Многие лекарственные препараты в терапевтических дозировках обладают побочным действием - вызывают аллергические реакции, поражают отдельные органы. В завышенных дозах они вызывают интоксикацию и гибель животных. Некоторые лекарственные препараты могут длительное время сохраняться в тканях животных, выделяться с молоком или яйцами. Поэтому вопросы токсикологической и ветеринарно-санитарной оценки лекарственных препаратов приобретают особое значение. Решение этих вопросов - одна из задач ветеринарной токсикологии. Такое же значение имеют токсикологическая и ветеринарно-санитарная оценки премиксов. Полимерные и пластические материалы. До последнего времени полимерные и пластические материалы являлись объектом исследования медицинской токсикологии в связи с тем, что их использовали в основном в жилых и производственных помещениях, изделиях бытового назначения и других предметах, с которыми контактировал в основном человек. Однако в последнее время различные отходы полимерных материалов и пластические массы широко применяют в животноводстве.

Некоторые полимерные материалы для животноводческих помещений изготавливают непосредственно на месте без необходимого технологического

контроля. Они являются предметом исследования и контроля ветеринарных токсикологических лабораторий.

Корма новых видов. В последнее время идут поиски новых биологических субстратов, которые могли бы быть использованы для кормления животных. Ведутся попытки использовать для этой цели куриный помет и навоз свиней, поскольку птицы и свиньи переваривают не более 50% питательных веществ, содержащихся в кормах. Более 50% дефицитного белка выбрасывается с фекалиями. Перспектива использования такого белка для кормления животных реальна. Однако этому препятствуют два обстоятельства: психологический фактор и возможное присутствие в навозе токсических веществ, выделяемых организмом. Аналогичные затруднения возникают и при внедрении кормов других видов, например использование белково-витаминного концентрата, представляющего собой дрожжи или бактерии, выращенные на отходах нефти или метанола и других продуктов. Все корма этих видов должны пройти токсикологическую и ветеринарно-санитарную оценку и являются объектом исследования ветеринарных токсикологов.

Индикацию токсических веществ проводят следующими основными методами: Биологические методы применяют для определения пестицидов и микотоксинов. Они основаны на чувствительности низших животных, растений или тканей к действию токсического вещества.

Для определения микотоксинов применяют кожные пробы на кроликах, морских свинках или на аквариумных рыбах. Эти методы широко применяют для общей токсикологической оценки кормов при отравлении животных на первой стадии лабораторного токсикологического исследования. При помощи этих методов можно установить отравления и испытать заболевания другой этиологии.

Биохимические методы. Они основаны на подавлении некоторыми токсическими веществами активности отдельных биохимических систем. В токсикологическом анализе наиболее применяют ферментный метод. Однако эти методы обладают групповой специфичностью и позволяют установить всю группу в условиях *in vitro* подавляет активность холинэстеразы. *Химические методы* основаны на количественном определении осадка или окрашенного комплекса, образуемого при взаимодействии открываемого вещества с другим химическим соединением.

В ветеринарной токсикологической практике химические методы анализа 16 основаны на осаждении, титрометрии, колориметрии, спектрофотометрии: -

Реакция осаждения базируется на образовании нерастворимого в воде осадка при взаимодействии открываемого химического вещества с другим химическим соединением, вводимым в экстракт. По реакции осаждения определяют некоторые алкалоиды, натрия хлорид и др. токсические вещества. Этот метод в определении токсических веществ имеет низкую чувствительность, и поэтому применяют ограниченно;

- *Титрометрический метод* - широко используют для определении натрия хлорида при осаждении хлоридов серебра нитратом с последующим титрование избытка серебра с радонидом аммония в присутствии в качестве индикатора железоммонийных квасцов. Но этот метод недостаточно чувствителен и утрачивает свое практическое значение с развитием новых, более современных способов;

- *Колориметрические методы* - основаны на определении интенсивности окраски цветных комплексов, образующихся при взаимодействии открываемого вещества с другим химическим соединением, вводимым в раствор. В настоящее время все чаще используют фотоэлектродиметрические методы, при которых интенсивность окрашивания цветных комплексов определяют фотоэлектродиметром (ФЭД). Физико-химические методы. К ним относятся различные методы хроматографии. В токсикологической практике наибольшее применение находят тонкослойная и газожидкостная хроматографии (ТСХ и ГЖХ). Их преимущество в том, что они обладают высокой специфичностью и чувствительностью и позволяют за один аналитический прием определить сразу несколько химических соединений. Можно сложную смесь химических соединений, содержащихся в анализируемой пробе, разделить на отдельные вещества, а затем каждое из них определить каким-либо химическим или физическим методом.

- *Тонкослойную хроматография* широко применяют в токсикологических лабораториях. Принцип такой - что смесь химических веществ содержащихся в анализируемой пробе, наносят на пластинку и разделяют в тонком слое инертного порошка (силикагель, окись аммония) с помощью органических растворителей и др. Пластинку опрыскивают раствором проявляющего реактива, в результате чего на ней появляется в виде окрашенных пятен исследуемые химические соединения. Количество открываемого вещества определяет по интенсивности окраски пятна и его размером. Этот метод используют для определения многих пестицидов, алкалоидов, микотоксинов, органических соединений тяжелых металлов. Чувствительность метода (0,05-

1,0 мкг в пробе); - Газовую хроматографию применяют для одновременного разделения смеси химических веществ, их последующей идентификации и количественного определения. 17 Индикацию разделенных химических веществ осуществляют с помощью детектора. Детектор электронного захвата (ДЭВ), термоидный детектор (ТИД), пламенно-фотометрический детектор (ПФД), чувствительность достигает 0,01-0,02 нг в пробе абсолютная чувствительность и относительная чувствительность 0,1-0,5 мкг/кг. В практике применяют для определения многих пестицидов, органических соединений ртути и др.; - Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Принцип такой же, что и (ГХ), только разделение вещества происходит в двух несмешивающихся жидкостях. Одна из них - обычно высокомолекулярная неполярная жидкость - служит неподвижной фазой, вторая - низкомолекулярная - подвижной фазы;

- *Спектральные методы.* Принцип работы основан на поглощении растворами химических веществ лучей в ультрафиолетовом спектре; - Инфракрасная спектрометрия основана на поглощении химическим веществом лучей в инфракрасной области спектра. Применяют для расшифровки структуры выделенного химического вещества; - Атомно-адсорбционная спектрометрия основана на поглощении отдельными атомами химических элементов световых лучей в определенной области спектра. Этот метод применяют для определения (ртути, свинца, кадмия, меди, цинка и др.);

- *Нейтронно-активационный анализ.* Основан на облучении пробы нейтронами, в результате чего возникает наведенная радиация, по степени которой и определяют количественный уровень содержания исследуемого элемента.