

ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ, РАДИАЦИОННОЙ И
БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

На правах рукописи

КАДИКОВ ИЛЬНУР РАВИЛЕВИЧ

**СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ЖИВОТНЫХ ЭКОТОКСИКАНТОВ
ПРИРОДНОГО И ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

06.02.05-ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-
санитарная экспертиза

Диссертация на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки РФ и РТ,
доктор ветеринарных наук,
профессор Папуниди К.Х.

Казань 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Биологическое действие диоксинов.....	12
1.2. Биологическое действие тяжелых металлов	30
1.3 Биологическое действие микотоксинов.....	41
1.4 Сочетанные токсикозы вызванные диоксинами, микотоксинами и токсичными элементами.....	48
1.5 Методы лечения и профилактики отравлений экотоксикантами	52
2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.....	62
2.1 Материалы и методы исследований	62
2.2 Результаты собственных исследований	67
2.2.1 Изучение отдельного и сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм белых крыс	67
2.2.1.1 Клинико-гематологические и биохимические исследования.....	67
2.2.1.2 Показатели естественной резистентности	70
2.2.1.3 Изучение сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на белых крысах на фоне применения бентонита с димефосфоном.....	73
2.2.1.4 Патоморфологические изменения.....	76
2.2.2 Изучение отдельного и сочетанного воздействия диоксина и кадмия хлорида на организм белых крыс в малых дозах.....	84
2.2.2.1 Гематологические и биохимические показатели.....	84
2.2.2.2 Показатели естественной резистентности.....	87
2.2.3 Изучение отдельного и сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм поросят	91
2.2.3.1 Клинико-гематологические исследования	91

2.2.3.2 Биохимические исследования	97
2.2.3.3 Показатели естественной резистентности.....	105
2.2.3.4 Патоморфологические исследования	109
2.2.3.5 Определение содержания микроэлементов в органах поросят ...	120
2.2.3.6 Определение содержания Т-2 токсина в органах при сочетанном отравлении поросят диоксином и Т-2 токсином.....	124
2.2.4 Изучение сочетанного действия диоксида и Т-2 токсина на организм поросят на фоне применения лекарственных средств.....	126
2.2.4.1 Клинико-гематологические исследования	126
2.2.4.2 Биохимические исследования	130
2.2.4.3 Показатели естественной резистентности.....	134
2.2.4.4 Патоморфологические исследования	137
2.2.4.5 Определение содержания микроэлементов.....	141
2.2.4.6 Определение содержания Т-2 токсина при сочетанном отравлении поросят диоксином и Т-2 токсином на фоне применения лекарственных препаратов.....	142
2.2.5. Изучение воздействия диоксида на организм овец в малых дозах ..	144
2.2.5.1 Клинико-гематологические исследования	144
2.2.5.2 Биохимические исследования	146
2.2.5.3 Показатели естественной резистентности.....	153
2.2.5.4 Патоморфологические исследования	155
2.2.5.4.1 Патологоанатомические исследования.....	155
2.2.5.4.2 Гистологические исследования	156
2.2.5.4.3 Электронномикроскопических исследования	167
2.2.6 Изучение воздействия Т-2 токсина на организм овец в малых дозах	172

2.2.7 Изучение отдельного и сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм овец	181
2.2.7.1 Клинико-гематологические исследования	181
2.2.7.2 Биохимические исследования	182
2.2.7.3 Показатели естественной резистентности	187
2.2.7.4 Патоморфологические исследования	188
2.2.7.4.1 Патологоанатомические исследования.....	188
2.2.7.4.2 Электронномикроскопические исследования.....	189
2.2.7.5 Определение содержания Т-2 токсина при сочетанном отравлении овец диоксином и Т-2 токсином	196
2.2.8 Изыскание лечебно-профилактических средств при остром отравлении диоксином и определение их эффективности	197
2.2.9 Изучение сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм овец на фоне применения лекарственных препаратов	200
2.2.9.1 Клинико-гематологические исследования	200
2.2.9.2 Биохимические исследования	201
2.2.9.3 Показатели естественной резистентности	206
2.2.9.4 Патоморфологические исследования	208
2.2.9.4.1 Патологоанатомические исследования.....	208
2.2.9.4.2 Электронномикроскопические исследования.....	209
2.2.9.5 Определение содержания Т-2 токсина при сочетанном отравлении овец диоксином и Т-2 токсином на фоне применения лекарственных препаратов	216
2.2.10 Изучение отдельного и сочетанного действия диоксина и токсичных элементов на организм кроликов.....	218
2.2.10.1 Клинико-гематологические и биохимические исследования	218

2.2.10.2 Показатели естественной резистентности.....	221
2.2.10.3 Изучение сочетанного действия диоксина и токсичных элементов на фоне применения цеолита.....	225
2.2.10.4 Токсикокинетика кадмия и свинца в организме кроликов при сочетанном отравлении диоксином и токсичными элементами на фоне применении цеолита.....	231
2.2.10.5 Патоморфологические исследования	233
2.2.10.6 Изучение сочетанного действия диоксина и кадмия хлорида на фоне применения димефосфона, янтарной кислоты, АСД-2 и бентонита.....	241
2.2.11 Изучение отдельного и сочетанного действия диоксина и свинца ацетата на организм кроликов в малых дозах	251
2.2.11.1 Гематологические и биохимические показатели.....	251
2.2.11.2 Показатели естественной резистентности.....	253
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	258
ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ	276
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	277
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	278
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	325

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Резкое ухудшение экологической ситуации во многих регионах мира, связанное с антропогенной деятельностью, повлияло на качественный состав потребляемой продукции. С продуктами питания в организм поступает значительная часть химических и биологических веществ. Они попадают, и накапливаются в пищевых продуктах по ходу как биологической цепи, обеспечивающей обмен веществ между живыми организмами, с одной стороны, и воздухом, водой и почвой - с другой, так и пищевой цепи, включающей все этапы сельскохозяйственного и промышленного производства, продовольственного сырья и пищевых продуктов [8, 236, 245, 248].

К экотоксикантам, имеющим приоритетное значение по степени опасности для здоровья животных и человека, из органических относятся особо стойкие диоксины и диоксиноподобные соединения, а из неорганических – токсичные элементы [107, 189, 205]. Кроме техногенных токсикантов продукция животноводства и растениеводства контаминируется микотоксинами, представляющим собой как экономическую, так и биоэкологическую опасность [103, 259].

Диоксины и диоксиноподобные соединения представляют собой наиболее опасную химическую угрозу для здоровья и биологической целостности человечества и окружающей среды. Под общим условным названием "диоксины" рассматривается большая группа полигалогенированных ароматических соединений, имеющих сходные физико-химические свойства и механизмы биологического действия. Эта группа объединяет 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (2,3,7,8-ТХДД, диоксин), обладающий наибольшей биологической активностью, и целый ряд родственных диоксину, так называемых «диоксиноподобных» или «диоксинсодержащих» соединений с относительно меньшей биологической активностью [81, 272].

Тяжелые металлы являются одними из весьма распространенных в окружающей среде токсичными элементами, соединения свинца и кадмия известны своей высокой токсичностью. Поступающие с кормами тяжелые металлы, как правило, не вызывают острого отравления животных, однако, обладая кумулятивными свойствами, они негативно действуют на многие органы и системы живого организма [188, 232].

Многообразие микотоксинов, высокий уровень их токсичности, опасные формы ее проявления, а также способность проникать в органы, ткани и биологические жидкости продуктивных животных и человека делают ситуацию крайне серьезной. Опасность микотоксинов настолько высока, что эта проблема выходит за пределы отдельных стран [102].

При изучении экотоксикантов большое внимание уделяется особенностям их кинетики, метаболизма, биотрансформации, кумуляции и концентрации; движению по пищевым цепочкам; переносу и переходам из одной среды в другую; возможностям превращений во вторичные загрязнители; их влиянию на различные организмы, входящие в экосистемы.

Вместе с тем, важной научной проблемой является изучение сочетанного воздействия экотоксикантов на биологические объекты [201]. Прежде всего, это объясняется постоянной потенциальной угрозой такого проявления в естественных природных условиях. Токсиканты накапливаются в почве и растениях, и как следствие в кормах, в результате чего происходят сочетанные отравления животных.

Отсутствие специфических и эффективных средств защиты от таких сочетанных отравлений привело нас к разработке моделей лечения, включающих комплексное применение сорбентов, адаптогенов, мембраностабилизаторов и биогенных стимуляторов.

Степень разработанности темы. На сегодняшний день установлены многочисленные факты загрязнения продуктов питания диоксинами, тяжелыми металлами и микотоксинами в концентрациях, превышающих

установленные нормативы, как в США и Европе, так и в России [44, 178, 186, 258].

Наиболее опасным является одновременное воздействие техногенных и биологических ядов, обладающих разносторонними (тератогенным, канцерогенным, мутагенным, иммунотоксическим, гепатотоксическим, цитотоксическим и др.) эффектами вредного воздействия на организм [35, 204, 206]. Они представляют опасность для животных и человека не только при непосредственном воздействии на организм, но и через влияние на санитарно-гигиенические показатели окружающей среды [179, 338, 430, 434]. Как показывают исследования, в продукции одновременно могут присутствовать яды природного и техногенного происхождения, известны случаи сочетанного отравления различными токсикантами [74, 113, 149, 208, 241].

Зарубежными и отечественными исследователями изучены механизмы действия ксенобиотиков на животных и человека, но в случаи с сочетанными интоксикациями вопрос остается открытым. Вследствие этого изучение сочетанного действия экотоксикантов на живые организмы, влияния их, на функциональные системы в динамике, на органы и клетки организма позволило бы разработать эффективные средства и методы профилактики и лечения таких отравлений.

Цель и задачи. Целью работы явилось изучение сочетанного воздействия диоксина, Т-2 токсина и токсичных элементов на животных и оценка эффективности лечебно-профилактических средств. В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- изучить сочетанное воздействие диоксина, токсичных элементов и Т-2 токсина на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных при хронической интоксикации малыми дозами;
- оценить эффективность средств профилактики и лечения при сочетанном отравлении животных диоксином и Т-2 токсином, диоксином и токсичными элементами;

-определение остаточных количеств экотоксикантов в органах и тканях животных;

- разработать нормативные документы по диагностике, профилактике и лечению животных при отравлении диоксином в отдельности и в сочетании с тяжелыми металлами и Т-2 токсином.

Научная новизна. Впервые смоделирована в лабораторных условиях сочетанная интоксикация разных видов животных диоксином, Т-2 токсином и токсичными элементами; проведен анализ клинических, гематологических, биохимических показателей и естественной резистентности, макро и микрокартины органов на основе комплексных исследований; изучена токсикокинетика ксенобиотиков при таких отравлениях.

Проведен скрининг лечебно-профилактических средств и предложено несколько моделей лечения сочетанных отравлений животных, вызванных ксенобиотиками, которые включают в себя совместное применение бентонита с димефосфоном, цеолита с димефосфоном, янтарной кислоты с бентонитом и АСД-2 с бентонитом. Выявлено положительное влияние исследуемых препаратов на функциональные системы организма белых крыс, кроликов, овец и поросят при сочетанном отравлении диоксином, Т-2 токсином и токсичными элементами.

Новизна полученных данных подтверждена патентом на изобретение № 2565406 «Способ защиты животных при отравлении диоксином».

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе собственных исследований рассмотрены отравления различных видов сельскохозяйственных и лабораторных животных, вызванных диоксинами в отдельности, а также в сочетании с микотоксинами и токсичными элементами. Описаны клиника, механизм действия, профилактика и лечение животных при совместном отравлении их суперядами.

Материалы диссертационной работы вошли в следующие нормативные документы:

- Подготовка образцов для трансмиссионной электронной микроскопии, применяемой при токсикологических исследованиях: компьютеризация расчетов (утв. Отделением ветеринарной медицины Россельхозакадемии 01.11.2012);

-Токсикозы животных, вызванные диоксинами: этиология, профилактика и лечение (утв. Отделением ветеринарной медицины Россельхозакадемии 19.12.2013);

-Инструкция по применению лекарственных средств для лечения и профилактики сочетанных токсикозов, вызванных диоксином и Т-2 токсином (утв. ГУВ КМ Республики Татарстан 25.10.2012).

Методология и методы исследований.

Для достижения основной цели диссертационной работы и обоснования применения полученных результатов использованы адекватные методологические приемы и доступные методы исследования.

Методологические подходы основаны на обосновании актуальности, целях и задачах исследований, анализа данных отечественных и зарубежных публикаций по тематике исследования и результатов собственных исследований.

Исследования проводились с использованием клинических, гематологических, биохимических, иммунобиологических, количественных, патоморфологических, цитологических и математических методов.

В проведении экспериментальных работ использовали белых крыс, кроликов породы шиншилла, поросят породы крупная белая, овец куйбышевской породы и самцов морских свинок.

Основные положения, выносимые на защиту:

- сочетанное воздействие диоксина и Т-2 токсина, диоксина и токсичных элементов на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных при хронической интоксикации малыми дозами;

-клинические признаки, гематологические, биохимические, иммунобиологические показатели крови, изменения содержания

микроэлементов в органах, патоморфологические и цитологические изменения у животных, а также определение остаточных количеств токсикантов;

- эффективность методов профилактики и лечения животных при сочетанном отравлении диоксином, Т-2 токсином и токсичными элементами.

Степень достоверности и апробация диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена математическими методами, с использованием прикладной программы «Microsoft Excel». Результаты исследований не вызывают сомнений как по достоверности полученных данных, так и по выводам, сделанным на их основе.

Основные положения и результаты исследования представлены, доложены и одобрены на годовых отчетах по НИР ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (2009-2016 гг.), на международных и всероссийских научно-практических конференциях, и конгрессах (Казань, 2009-2014; Екатеринбург, 2010; Харьков, 2010; Санкт-Петербург, 2011-2015; Краснодар, 2011; Москва, 2011-2015; Щелково, 2012; Нальчик, 2013; Витебск, 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 49 научных работ, в том числе 20 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, два методических пособия и одна монография.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 337 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, списка сокращённых терминов, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 102 рисунками. Список литературы включает 447 литературных источника, в том числе 146 - зарубежных авторов.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Биологическое действие диоксинов

Диоксины — проблема сравнительно новая. Об опасности, которую несут эти соединения, стало известно только во второй половине XX века. Произошла не одна масштабная авария, прежде чем стало понятно, что зло — в ароматических хлорсодержащих молекулах, которые часто бывают всего лишь побочной примесью к основному продукту. Сегодня больших аварий не происходит, поскольку у человечества уже есть некоторый опыт обращения с диоксинами.

Гормон деградации или гормон преждевременного старения, тотальный яд, химический СПИД, супертоксин, универсальные клеточные яды, так ученые называют диоксины за пагубное воздействие на живые организмы [44, 276, 411]. Они стали одним из экологических факторов долговременного действия. Хотя их никогда не производили, они получили широкое распространение, так как являются нежелательным и часто неизбежным побочным продуктом некоторых химических производств, процессов сжигания хлорсодержащих отходов, отбеливания бумажной пульпы в целлюлозно-бумажной промышленности и др. [82, 107, 272].

Диоксины – это обобщенное название большой группы гетероциклических полихлорированных соединений с очень близкими химическими свойствами, основу которых составляют два ароматических кольца, связанных между собой двумя или одним кислородным мостиками. В зависимости от числа и расположения атомов хлора дибензодиоксины и дибензофураны разделяют на моно-, ди- и т.д. до окта- изомеры, суммарное количество которых составляет 210, в т.ч. ПХДД - 75, из них только тетрахлордибензодиоксинов 22 изомера [82, 273, 345,389].

Общее количество диоксиноподобных токсикантов значительно больше с учетом других полигалогенированных производных, включая соединения

смешанного типа, полихлорнафталены, полигалогенксантены, полигалогенксантоны, полигалогенбифенилены [132].

Отличительной чертой представителей этих соединений является чрезвычайно высокая устойчивость к химическому и биологическому разложению; они способны сохраняться в окружающей среде, концентрироваться в биомассе и переноситься по пищевым цепям, накапливаясь в организме человека и животных [104].

Диоксины относятся к стойким органическим загрязнителям (СОЗ) или к так называемым веществам «грязной дюжины». Это первичные и побочные продукты промышленности. В настоящее время к СОЗ отнесено 12 веществ: полихлорированные диоксины и фураны, полихлорбифенилы, ДДТ, хлордан, гептахлор, гексахлорбензол, токсафен, алдрин, диелдрин, эндринимирекс [287].

В ходе любого химического процесса, в котором хлор вступает в контакт с каким-либо органическим соединением при небольшом нагреве, образуются страшные яды, вещества диоксинового ряда.

Эти вещества вызывают множество тяжелых заболеваний: поражают нервную систему и внутренние органы. По заключению экспертов международного агентства по изучению рака (МАИР), диоксины отнесены к первой группе наиболее существенных и опасных канцерогенов окружающей среды [61, 205]. Многие гербициды и пестициды, используемые в с/х, а также некоторые виды химического оружия относятся к диоксиновой группе. К тому же, эти вещества обладают удивительной живучестью - для их полного разложения требуются столетия.

Точно не известно, когда впервые возникла «диоксиновая проблема». Но можно с уверенностью утверждать, что заметную роль в ней сыграла компания «Монсанто». Сегодня эта компания — крупный производитель трансгенной продукции, гормонов роста для животноводства и удобрений. В 1930-х годах среди рабочих этой компании, непосредственно участвовавших в производстве полихлорбифенила (ПХБ) и трихлорфенола, широко

распространилось заболевание под названием хлоракне. Это -острое воспаление сальных желез, вызывающее сильнейшую угревую сыпь, было известно с 1899 года (возможно, отсюда и надо вести отсчет истории диоксинов), причем считали, что его вызывает хлор [40].

После первых статей о 2,3,7,8-ТХДД, опубликованных в 1956-1957 гг. и содержащих главным образом медицинскую информацию [414], за отдельными исключениями, на эту проблему легла многолетняя завеса молчания. Объясняют этот феномен обычно соображениями секретности [276], связанными с такими токсикологическими характеристиками веществ типа 2,3,7,8-ТХДД и 2,3,7,8-ТХДФ, что их стали называть смертельными молекулами [340, 351]. Соответственно, у определенных слоев общества возникал соблазн рассматривать диоксины как прямое средство ведения химической войны [310,383]. Гербицидная война США во Вьетнаме, невольным участником которой стал высокотоксичный 2,3,7,8-ТХДД, подтверждает не беспочвенность этой мысли. Американские войска широко применяли фитотоксины для уничтожения различных видов растительности вдоль дорог, водных каналов, линий электропередачи с целью затруднить их использование вооруженными силами Вьетнама и облегчить своей авиации вести воздушную разведку в лесной местности. Было поражено около 43% всей посевной площади Южного Вьетнама [274].

Все применявшиеся фитотоксиканты в виде «оранжевой», «белой» и «синей» рецептуры оказались токсичными для человека и теплокровных животных. Особую опасность для человека и животных представляют диоксины - технологические примеси «оранжевой» рецептуры и в первую очередь самого опасного из них 2,3,7,8, - тетрахлордибензо-п-диоксина [171].

Еще задолго до окончания войны во Вьетнаме в научной печати появился ряд острых и очень доказательных предостережений о диоксиновой опасности [332,390]. Были опубликованы также многочисленные научные данные, касающиеся большинства важнейших аспектов диоксиновой

проблемы. Стало известно, например, о содержании ПХДД в обращающихся на сельскохозяйственном рынке гербицидах и хлорфенолах [342, 374], а также ПХДФ и в коммерческих ПХБ [438]. Примером является разразившийся скандал в 1999 г. с бельгийскими инкубаторскими курами, в мясе которых было обнаружено повышенное содержание диоксина. Диоксин попал на бельгийские птицефабрики вместе с комбикормом, в состав которого были включены жиры, уже использовавшиеся при приготовлении картофеля-фри. Повторное использование таких жиров запрещено, поскольку в них образуется диоксин. Однако есть и версия, что в корм птицы вместо животного жира попала переработанное трансформаторное масло.

Были опубликованы данные о распределении и бионакоплении диоксина в водных экосистемах [362, 386], об их подвижности и устойчивости в почве [353, 374], о фоторазложении диоксинов в природных условиях [408] и вообще об их устойчивости при различных воздействиях [330, 424], об их образовании при пиролитических процессах [416].

Появились и первые сообщения о взаимоотношении диоксинов с живыми организмами, в том числе с растительными и животными, а также о токсикологии диоксинов и механизме их токсического действия [322, 374]. В настоящее время строго доказано, что диоксины имеют исключительно техногенное происхождение, хотя и не являются целью ни одной из существующих ныне технологий.

В России опасность диоксина и его токсичных аналогов до сих пор не только недостаточно изучена, но и малоизвестна государственным органам, в том числе ветеринарным специалистам, работникам здравоохранения и природоохранным учреждениям. В настоящее время мы не располагаем достаточно полными знаниями о диоксиноопасных технологиях, о степени распространения диоксина и его токсичных аналогов в окружающей природной среде, о биодоступности диоксина [76].

Диоксины устойчивы к действию кислот, щелочей, окислителей и высокой температуры. Эффективное разложение их происходит при

температуре 1200-1400⁰С. Данные ксенобиотик характеризуются липофильностью и хорошей растворимостью в органических растворителях (орто-дихлорбензол, бензол, ацетон, хлороформ, н-октанол, метанол). Практически не растворимы в воде - 10-2-10-6 мг/л [18].

Исходя из строения молекулы возможны 75 различных хлорированных диоксинов. Галогенированные дибензофураны, ксантены, бифенилены, бифенилы, нафталины и др. относят к родственным, по отношению к диоксинам, соединениям.

В характерные для ароматических соединений реакции хлорирования и сульфирования он вступает только в очень жёстких условиях и в присутствии катализаторов. Замещение атомов хлора молекулы диоксина на другие атомы или группы атомов осуществляется лишь в условиях свободно радикальных реакций. Некоторые из этих превращений, например, взаимодействие с натрий-нафталином и восстановительное дехлорирование при ультрафиолетовом облучении, используются для уничтожения небольших количеств диоксина. При окислении в безводных условиях диоксин легко отдаёт один электрон и превращается в стабильный катион-радикал, который, однако, легко восстанавливается водой в диоксин с выделением очень активного катион-радикала HO⁺. Характерной для диоксина является его способность к образованию прочных комплексов со многими природными и синтетическими полициклическими соединениями [60].

Диоксины могут перемещаться в окружающей среде на значительные расстояния, расширяя зону загрязнения. Для них характерны эффекты биологического умножения. Попав в организм животных, они мигрируют по пищевым цепям от жертвы к хищнику, накапливаясь в высших трофических звеньях. Вследствие необычайно высокой токсичности передаваемые по трофическим цепям даже ничтожно малые количества диоксинов зачастую вполне достаточны для заметных воздействий как на жертвы, так и на хищников. Человек оказался на высшей ступени в ряду биологических мишеней этих ядов.

По хозяйственно-территориальным признакам источники образования диоксинов удобно подразделять на локальные и диффузные (пространственно распределенные), а по темпам накопления в окружающей среде и объектах живой природы на регулярные и экстремально-залповые.

Диффузные источники диоксинов с точки зрения загрязнения окружающей среды диоксинами являются особенно опасными. Это обусловлено двумя причинами: во-первых, изомерные-гомологичной разнообразием поступающих в окружающую среду ксенобиотиков, а во-вторых, чрезвычайными трудностями выявления опасности до того, как она себя проявит [121].

Типов пространственно распределенных источников чрезвычайно много. Это лесные пожары (леса, обработанные хлорфеноловыми пестицидами), хлорирование питьевой воды, выхлопы автомобилей, работа домашних печей, использующих "техногенную" древесину (пропитанную пестицидами и другими галогенорганическими веществами), обработка сельскохозяйственных угодий гербицидами, способными превращаться в диоксины непосредственно в живой и неживой природе и т.д. [100, 186,256].

Что касается источников, способствующих основным поступлениям диоксинов в живую и неживую природу, то можно выделить три основные группы: функционирования несовершенных, экологически опасных технологий производства химической продукции, целлюлозно-бумажной, металлургической и другой промышленности; использование химической и другой продукции, содержащей примеси диоксинов (или их предшественников) или образующего их в процессе использования или же в случае аварий; несовершенство и опасность технологий уничтожения, захоронения или утилизации бытового мусора, отходов химических и других производств [255].

Ксенобиотики диоксинового ряда образуются при производственных процессах, целью которых является получение ароматических, хлор-и броморганических соединений, неорганических галогенидов.

Промышленные технологии, в процессе которых возможна попутная генерация диоксиновых соединений - ПХДД и ПХДФ: процессы производства хлорфенолов и их производных; процессы производства хлорбензолов, ПХБ и их производных; синтез хлоралифатичных соединений; процессы производства бромированных антипиренов (бифенилы, дифениловые эфиры и т.д.); процессы с использованием хлорсодержащих интермедиатов; процессы производства неорганических хлоридов; процессы с использованием хлорированных катализаторов и растворителей, и т.д.

Следует отметить, что «вялотекущее» горение на полигонах ТБО, сжигание на дачных участках или в лесу пластмассовых бутылок, канистр, пакетов из-под сока или молока, старой мебели, пропитанной пентахлорфенолом, тоже "вносит свою лепту" в загрязнение окружающей среды диоксинами. В целом, сжигание любых ПВХ-композиций влечёт за собой выделение большого числа диоксинов [269, 286].

При сжигании образуются и другие небезопасные соединения. Так, термическое уничтожение одноразовой посуды, пищевой пленки, углеводородных пластиков (пакеты и пр.) влечет за собой образование канцерогенных полиароматических углеводородов (ПАУ); резины - помимо ПАУ, канцерогенно опасную сажу с окислами серы; поролон, нейлон, синтетические ткани и покрытия, полиуретаны - цианиды; горение линолеума (в особенности, антистатического), изоляционных материалов, пластмассовых игрушек, полиэтиленовой тепличной пленки дает в общей сложности до 70 наименований токсических веществ, самые неблагоприятные из которых - диоксины.

Способность к пространственному перемещению воздушным путем у диоксинов и диоксиноподобных соединений незначительна. Однако, благодаря высокому сродству к твердым органическим компонентам атмосферных выбросов (особенно саже), концентрация диоксинов в воздухе намного выше тех, которые следовало ожидать, исходя лишь из летучести этих веществ. По той же причине диоксины достаточно прочно связываются

частицами почвы, донных отложений как содержащими органические компоненты. Почва и донные отложения рек, озер и морей - конечные "резервуары", в которых накапливаются диоксины в неживой природе. В то же время, вместе с этими частицами они могут переноситься на довольно большие расстояния, загрязняя воздух и воду, включаться в пищевые цепи. Эффективнее всех концентрируют диоксины рыбы и дойные коровы. Следовательно, именно продукты животного происхождения страдают при загрязнении окружающей среды диоксинами.

В воздухе в газообразном состоянии диоксины могут разлагаться под действием УФ-излучения солнца, но в таком состоянии в природе диоксины практически не встречаются. Адсорбированные твердыми частицами диоксины гораздо стабильнее: частицы могут содержать соединения, ингибирующие фотолиз или попросту экранирующие диоксины [272].

В биосфере диоксин быстро поглощается растениями, сорбируется почвой и различными материалами, где практически не изменяется под влиянием физических, химических и биологических факторов среды. Благодаря способности к образованию комплексов, он прочно связывается с органическими веществами почвы, купируется в остатках погибших почвенных микроорганизмов и омертвевших частях растений.

Дальнейшее поведение диоксина в окружающей среде определяется свойствами объектов, с которыми он связывается. Его вертикальная и горизонтальная миграции в почвах возможны только для ряда тропических районов, где в почвах преобладают водорастворимые органические вещества. В почвах остальных типов, содержащих нерастворимые в воде органические вещества, он прочно связывается в верхних слоях и постепенно накапливается в остатках погибших организмов.

Из почв диоксин выводится преимущественно механическим путем. Отличающиеся низкой плотностью комплексы диоксина с органическими веществами, а также содержащие его остатки погибших организмов выдуваются с поверхности почвы ветром, вымываются дождевыми потоками

и в итоге устремляются в низменности и акватории, создавая новые очаги заражения (места скопления дождевой воды, озера, донные отложения рек, каналов, прибрежной зоны морей и океанов) [65].

В почве диоксин и его аналоги накапливаются в основном в гумусном горизонте в пределах верхних 2-5 см. Однако органические растворители, нефтепродукты и другие вещества, попадающие в отходы совместно с ПХДД и ПХБФ, увеличивая их мобильность в почве, способствуют проникновению в грунтовые воды на глубину до 6-20 м. При загрязнении почвы на уровне 1 мкг/кг концентрация диоксинов в корнях составляет 3-10%, а в надземных частях 0,3-10%. Больше всего накапливаются они в клубне и корнеплодах [117].

В организм человека и животных 95 - 98% диоксинов и других диоксиноподобных веществ поступает с пищей и кормом, остальная часть - с воздухом, водой и через кожные покровы. Большинство диоксинов, за исключением высокогалогенированных изомеров, легко абсорбируются из желудочно-кишечного тракта. Также приводятся данные о переносе этих ксенобиотиков через плаценту и с молоком кормящей матери.

Исключительную опасность для окружающей среды имеют аварии на промышленных предприятиях, сопровождающиеся взрывами, пожарами и утечкой химических продуктов. Такие случаи зарегистрированы в ряде стран: США, Германия, Франция, Италия, Нидерланды, СССР [272]. Начиная с 1969–2000 гг., проведено исследование в когортах производителей фенокси-гербицидов (1025 чел.) и 703 потребителей их на полях. Выявлено, что контакт с фенокси-гербицидами на 24% повышает риск возникновения гематологических, онкологических заболеваний и особенно миеломной болезнью. Связь оказалась особенно очевидной для рабочих, занятых на производстве, контактирующих с диоксинами [384].

Наиболее ярким примером промышленной аварии стала произошедшая 10 июля 1976 г. в городе Севезо на севере Италии экологическая катастрофа. В результате ошибки персонала произошел перегрев емкости с

трихлорфенолом. Это соединение использовалась для получения гексохлорфена, применяемого в дезодорантах. Взрыв вызвал утечку трихлорфенола/фенолята и более 2 кг ТХДД. 220 человек получили тяжелые поражения кожи, 75 тыс. животных пришлось забить. В дальнейшем на свет появлялись дети с врожденными аномалиями.

Другая авария не менее трагичная произошла в штате Миссури в 1971 г., в результате чего пришлось эвакуировать не большой городок Таймс Бич. Сотрудниками местного ипподрома было разбросано 10 м³ технического отработанного масла, что бы пыль ни мешала скачкам. Через три дня ипподром был усыпан трупами диких птиц, погибло 29 лошадей, и пострадало несколько человек.

Примером может являться база ВВС США, где на специальном полигоне в период с 1962-1970 гг. было распылено 73 кг 2,4,5-Т (примесь ТХДД составило 2,8 кг) [129].

Другие аварии произошедшие за рубежом на промышленных объектах в Германии, в 1953 г. на ПО «БАСФ»; Франции, «Рон Пуленк», 1953, 1966 гг.; в Нидерландах, «Филипс-Дофар», 1963; Великобритании, «Коалит Кемикал Продактс», 1968; массовые поражения людей (война во Вьетнаме, 1962-1972; отравления в Японии, 1968, 1970, 1979; Германии, 1949, 1952-1954, 1974; Австрии, 1972-1973; КНР, 1973-1975) и животных (случаи в США, 1957-1968, 1971-1976; Германии, 1966), показали чрезвычайную опасность этих диоксинов [94].

Экологические катастрофы, связанные с выбросом диоксинов, не обошли и Россию. Одна из таких аварий произошла в г. Уфа, когда с территории ПО «Химпром» в ноябре 1989 г. в окружающую среду было сброшено несколько сотен тонн диоксинсодержащего фенола, что привело к заражению системы питьевого водоснабжения и массовым отравлениям населения [33]. В г. Чапаевске Самарской области до 1987 г. на Средне-Волжском заводе химикатов производили гексахлорциклогексан (линдан) и его производные. Данное предприятие отличается высокими выбросами в

окружающую среду диоксинов (в период действия завода приблизительно 740 г/год). Средняя концентрация диоксинов в атмосферном воздухе в городе составляет 0,116 пг/м³ (ПДК – 0,5 пг/м³). В почвах города отмечается значительное количество диоксинов. В двухкилометровой зоне от химического завода среднее содержание диоксинов составляет 141,3 нг/кг.

В результате аварии в г. Набережные Челны на АО КАМАЗ в 1993 г, где случился пожар на заводе двигателей, произошел выброс диоксина в окружающую среду [1].

В водах Байкала, в рыбе, зоо- и фитопланктоне, а также в яйцах птиц, населяющих берега и острова "священного моря", обнаружены диоксины и диоксиноподобные соединения. Следует заметить, что в непосредственной близости от "священного моря" действовал Селенгинский целлюлозно-картонный комбинат, а прямо на южном побережье - Байкальский целлюлозно-бумажный [65]. Предельно допустимая концентрация вредных веществ, сбрасываемых комбинатами в Байкал, была превышена в десятки и даже сотни раз. Ученые обнаружили, что содержание диоксина на дне озера в районе Байкальского целлюлозно-бумажного комбината превышено на порядок [19].

На сегодняшний день установлены факты загрязнения продуктов питания диоксинами в концентрациях, превышающих установленные нормативы. Так, в 1999 г. в бельгийских кормах и продукции птицеводства, поступивших на рынки России и других стран Европы, были обнаружены данные соединения. В 2002 г. – их обнаружили в говядине и свинине из Германии и Нидерландов, в 2004-2005 гг. – в норвежской рыбе, в 2008 и 2009 гг. – в свинине из Ирландии. В конце 2010 г. и начале 2011 г. диоксины идентифицировали в поступивших из Германии свинине, курятине, куриных яйцах, кормах и кормовых добавках [258], в треске, которая обитает в водах Баренцева моря [215], в мышцах атлантического лосося [375], у птиц, обитающих на озерах Японии [303].

В РФ наиболее угрожаемыми по загрязнению диоксинами являются республики Башкортостан и Татарстан, Самарская, Волгоградская и Нижегородская области, Южный Урал, Московская, Кемеровская, Тульская, Свердловская, Пермская, Иркутская, области, Северо-Западный регион, Краснодарский край.

Токсичность диоксинов и диоксиноподобных соединений для лабораторных животных варьирует в весьма широких пределах и определяется количеством замещенных галогенами атомов водорода в молекулах и изомерным составом вещества. При этом наибольшей величиной этого показателя характеризуются тетрахлорированные соединения, из них наивысшей токсичностью обладает 2,3,7,8-ТХДД, LD_{50} которого для морских свинок составляет 0,6 – 2, обезьян – 70, мышей – 114 – 284, крыс – 22 – 60 мкг/кг [43, 389, 417, 439]. Для теплокровных свойственна видовая и индивидуальная чувствительность к диоксину. Например, при воздействии 2,3,7,8-ТХДД, 2,3,7,8-ТХДФ и 2,3,4,7,8-ПХДФ на гепатоциты человека и крысы в первичной культуре, печеночные клетки крысы оказались более чувствительными к воздействию исследуемых токсикантов [323].

Среди сельскохозяйственных животных куры и кролики наиболее подвержены токсическому действию диоксина. Относительно более устойчивы крупный рогатый скот, овцы, свиньи. LD_{50} 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина при пероральном введении составляет (мг/кг массы тела): кролики – 0,03, цыплята – 0,002, куры – 0,06, овцы – 0,2, свиньи – 6, крупный рогатый скот – 5. Особенно чувствителен к поражающему действию ТХДД молодняк. Самки в несколько раз более устойчивы к диоксину [107].

По расчетным данным для человека смертельная доза 2,3,7,8-ТХДД составляет 3,5 мкг/кг при энтеральном отравлении, при загрязнении через кожные покровы – 70 мкг/кг [17].

При хроническом поступлении в организм ТХДД проявляет себя как свержкумулятивный токсический агент. Диоксину присуща как

материальная, так и функциональная кумуляция, выражающаяся в нарастании токсических эффектов при повторных поступлениях яда.

Прицельно изучая биологические последствия воздействия диоксина, исследователи утверждают, что нет такого органа или системы, которые не были бы подвержены пагубному влиянию этого суперэкоотоксиканта. Спектр физиологического действия диоксинов чрезвычайно широк. Ситуация усугубляется ксенофобностью этих соединений: за миллионы лет эволюции природа с ними не сталкивалась, и живые организмы не научились от них защищаться. Диоксины поражают все органы и функциональные системы организма человека и животных. Данные токсиканты опасны при поступлении в организм именно в малых дозах, накапливаясь, вызывают нарушение функции эндокринной и иммунной систем, оказывая влияние на репродуктивную функцию организма животных и человека.

Независимо от характера поступления (однократно или многократно) вещество накапливается преимущественно в жировой ткани, коже и печени. Депонирование диоксина в жировой ткани объясняется его высокой липофильностью. Неизменный токсикант выводится с фекалиями [176].

В ряде случаев окисленные продукты более реакционноспособны по сравнению с исходными и способны нарушать проницаемость мембран, стимулировать реакции перекисного окисления, модифицировать макромолекулы. Таким образом, стремление организма обезвредить диоксины с помощью микросомальных ферментов не приводит к удовлетворительным результатам. В отличие от других ксенобиотиков диоксины в организме метаболизируются в незначительных количествах.

Первым и необходимым условием в реализации токсического действия диоксина является связывание его с определенным белковым рецептором - Ah-рецептором, который в неоккупированном состоянии локализуется в цитозоле клеток органов-мишеней.

Комплекс, образующийся при взаимодействии ТХДД с цитозольным Ah-рецептором, проникая в ядро, активирует определенный участок ДНК –

Ah локус, где расположены гены, кодирующие синтез ферментов, метаболизирующих ароматические углеводороды. Диоксины запускают сложный каскад развития координированных клеточно-специфичных молекулярных и биохимических событий, приводящих к быстрому изменению состояния регуляторных систем клеток-мишеней, к индукции транскрипции различных генов Ah-локуса, к модуляции экспрессии многих других генов и их восприимчивости к регуляторным факторам.

Наиболее выраженным биохимическим следствием активации генов Ah-локуса является индукция оксидаз со смешанными функциями или микросомальных монооксигеназ и, прежде всего, гидроксилаз ароматических углеводородов, а также определенных форм цитохрома P-450, а именно цитохрома P1-450 (он же P-448, P-450 1A1 и CYP1A) [397]. Исследователи Genter M.B., Clay C.D. [349], вводили мышам в течение 3-х дней ТХДД в дозе 15 мкг/кг/день и выявили накопление P-450 1A1 и 1A2 в микросомах и митопластах печени.

Гепатотрофные эффекты – одно из наиболее типичных проявлений действия диоксинов, в частности, фиброзные изменения, дегенерация паренхимы, явления, близкие к циррозу печени [180,368]. Клинически это представлено желтухой с явлениями острой атрофии печени [227]. Корес А. С. с соавт. [376] овариоэктомированным мышам вводили подкожно 2,3,7,8-ТХДД, 2,3,7,8-ТХДФ и 3,3',4,4',5-ПХБ, в результате чего через 24 часа обнаруживались патоморфологические изменения в печени.

Из-за разрушительных действий в щитовидной, поджелудочной, половых и других железах, диоксины по праву относят к гормонально подобным экотоксикантам. Согласно новым представлениям, токсикологическая агрессия токсиканта в отношении эндокринной системы во многом объясняется молекулярным сходством ТХДД и стероидных гормонов, что позволяет ему вмешиваться в функционирование системы внутриклеточной сигнализации, осуществляемое этими гормонами. В

соответствии с этим, ТХДД вызывает преждевременное старение и ускоряет приближение программированной гибели клеток эндокринных желез.

Диоксины оказывают влияние на гормональный статус животных, вызывая снижение тироксина и тиреостимулирующего гормона [398]; влияют на адреналовую систему организма [8]; на эндокринный и экзокринный отделы поджелудочной железы [445]. Токсические эффекты диоксинов связаны с их способностью образовывать прочные комплексы с рецепторами стероидных и тироидных гормонов [122]. KhanM. [372] на крысах установил, что после введения в/б ПХБ 95 (2,3,6-2,5) уменьшается выделение тиреотропного гормона гипофизом в ответ на введение синтетического тиреотропного релизинг-гормона.

Кроме того, в патологический процесс вовлекаются сердечно-сосудистая, мочевыводящая системы и нервная системы [190; 409]. Tuin. с соавт. [432], выявили нарушение структурной организации митохондрий и саркомер сердечной ткани у эмбрионов мышей, что свидетельствует о кардиотоксичности диоксина, а ShuhaiL. [418] с коллегами установили негативное воздействие 2,3,7,8 –ТХДД на гипокамп.

В экспериментах на крысах установлено, что 2,3,7,8-ТХДД при однократном введении в дозах 1-8 мкг/кг вызывает дозозависимое снижение основных показателей неспецифической резистентности организма, антителообразование преимущественно к Т-независимому антигену, реакции гиперчувствительности замедленного типа [86].

В результате интоксикации диоксином снижается уровень фагоцитоза и миелопероксидазы в нейтрофилах, сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и неспецифической эстеразы в лимфоцитах, кислой фосфатазы в нейтрофилах и лимфоцитах. Исследователь Haitian L.с соавт. [361] считают, что нарушение иммунитета при воздействии диоксина связана с прямым влиянием на В-клетки.

Однако некоторые исследования показывают, что диоксин оказывает некий стимуляционный эффект на иммунную систему. Так, введение 2,3,7,8-ТХДД перорально в организм мышей, у которых экспериментально вызвали болезнь

Крона, под влиянием диоксина, некроз кишечника был менее выражен, что обуславливали со стимуляцией образования регуляторных Т-клеток[315].

Одним из факторов, увеличивающих опасность диоксинов и диоксиноподобных веществ, являются отдаленные последствия, вызванные этими ксенобиотиками.

Тератогенный потенциал ТХДД впервые продемонстрировали на крысах и мышах CourtneyK. и MooreJ. [331]. По заключению большого числа исследователей диоксины оказывают негативное влияние на репродуктивную систему, которое реализуется посредством прямого токсического действия на половые органы, нарушения эндокринной функции, рецепторного аппарата и опосредованных эффектов [4, 58, 182].

ТХДД может изменять функцию яичников, воздействуя непосредственно на фолликулярный аппарат или опосредованно через гипофиз. Нарушается продукция стероидов яичниками, происходит активизация процессов апоптоза в фолликулах граафовых пузырьков, что является принципиальным механизмом, вызывающим истощение запаса ооцитов в яичниках [319, 328, 407].

Громенко Д.С. и соавт. [56] установили избирательное накопление ПХБ в семенниках и выраженное снижение оплодотворяющей способности эякулята на фоне хронического отравления.

Шестидесятикратное пероральное поступление диоксина в организм самцов белых крыс в дозе 0,15 мкг/кг массы тела, при отсутствии видимых признаков интоксикации, приводит к развитию морфофункциональных изменений семенников, что свидетельствует о проявлении гонадотоксического действия [115].

Исследователь Нигматов Д.Х. [182] вводил диоксин в дозе 0,3 мкг/кг массы тела перорально ежедневно беременным белым крысам в течение 17 суток и при этом отмечал увеличение гибели эмбрионов до и после имплантации, общую эмбриональную смертность, задержку окостенения осевого скелета, отставание постнатального развития и гибель 80% приплода.

Определение диоксинов в объектах окружающей среды и в биологических объектах - одна из труднейших аналитических задач. Это связано не только с их высокой токсичностью и необходимостью использования исключительно чувствительных методов обнаружения, но и наличием большого числа конгенов (изомеров по степени хлорирования). Поэтому метод анализа диоксинов должен обладать высокой селективностью и специфичностью.

Специфичность определения диоксина достигается использованием высокоэффективного хроматографического разделения, показатели специфичности и селективности повышаются при использовании в качестве хроматографического детектора масс-спектрометра. При определении диоксинов обычно используют масс-спектрометры высокого разрешения (МСВР).

Сделаны попытки разработать биологические, в частности иммунные, методы определения и оперативного тестирования образцов. Для биотестирования предложено использовать несколько биологических субстратов, способных к специфической чувствительной реакции на высокотоксичный 2,3,7,8-ТХДД и родственные диоксины (эмбрионы птиц, некоторые клетки крыс и овец и т.д.). Для биотестирования может быть использовано также избирательное поглощение ПХДД и ПХДФ из окружающей среды некоторыми представителями флоры (лиственной и еловыми иглами) и фауны. Для определения ПХДД в рыбе разработан радиоиммунный метод.

Особенно перспективным представляется использование для иммуноопределения диоксинов моноклональных антител, обеспечивающих по сравнению с поликлональными антителами устойчивую специфичность и возможность значительного снижения предела обнаружения. Авторами выделен набор антител, обеспечивающих специфическую реакцию с высокотоксичными тетра- и пентахлорированными диоксинами рядов ПХДД и ПХДФ с латеральным 2,3,7,8-расположением атомов хлора. С обычными

веществами матрицы (фенолами, гербицидами, в том числе 2,4,5-Т, ПХБ и т.д.) эти антитела не реагируют. Определение диоксинов в матрицах различных типов (летучей золе, моторных маслах, кубовых остатках и т.д.) привело к удовлетворительным результатам (подтверждено корреляцией между данными иммуноопределения и нормальными данными ГХ-МС). Метод позволяет детектировать 0,5 нг 2,3,7,8-ТХДД с перспективой снижения предела обнаружения до пикограммного уровня [39].

Одним из видов биологического определения диоксинов в объектах ветеринарного надзора является метод использования эффекта индукции ферментов под воздействием ТХДД, который пригоден для первичного скрининга диоксинов в объектах ветеринарного надзора и не требующий больших трудовых и материальных затрат.

Метод основан на способности ТХДД, повышать активность микросомальной гидроксилазы ароматических углеводов (ГАУ) в печени у животных.

Активность ГАУ определяют *in vitro* флуориметрически по скорости разрушения бенз(а)пирена в растворах, содержащих гомогенаты печени животных и НАДФН.

Разработан метод определения 3,3,4,4 – тетрахлорбифенила с использованием иммунополимеразной цепной реакции в реальном времени. Для получения поликлональных антител кроликов иммунизировали комплексом бычьего альбумина сыворотки с γ -оксо- 3,3,4,4, - ТХБФ в качестве гаптена. Линейность данных по определению данного бифенила сохранялась в интервале 10 фг/мл- 1 нг/мл, а предел чувствительности метода составлял 1,5 фг/мл [360].

Имеющиеся данные позволяют считать, что воздействие диоксинов на животных и человека носит общепланетарный характер. Это, по существу, тотальный яд. В частности, эти вещества являются одним из важнейших факторов, индуцирующих прогрессирующее ухудшение генофонда ряда популяций живых организмов. В особенности это относится к тем странам, где опасность воздействия диоксинов на биосферу ещё не осознана

достаточно остро и не переплавилась в систему противодействующих мероприятий.

1.2. Биологическое действие тяжелых металлов

Другими опасными техногенными токсикантами являются тяжелые металлы. У животных, находящихся в зоне, характеризующейся комплексным загрязнением солями тяжелых металлов, установлены серьезные нарушения метаболизма и реакций иммунной системы [21, 37, 119, 130]. Передаваясь по трофическим цепям, тяжелые металлы накапливаются в почвах, кормах, организме животных и птицы, негативно влияя на обменные процессы в организме, вызывая изменения в клинических, гематологических показателях животных, снижая их резистентность и продуктивность, а также вызывая контаминацию продукции токсическими элементами [123, 148, 187, 307].

Результаты мониторинга и оценки риска воздействия тяжелых металлов на человека и другие биологические объекты свидетельствуют о том, что наибольшее токсикологическое значение имеют кадмий, свинец, ртуть, медь, цинк, никель, в связи, с чем на них установлены максимально допустимые уровни (МДУ) в кормах и продуктах питания [20, 188, 280].

Практически 2/3 населения России проживает на территориях, где состояние атмосферного воздуха не соответствует гигиеническим нормативам [155]. В современных условиях интенсивного развития промышленности концентрация поллютантов в почве, воде, воздухе, кормах в десятки раз превышает допустимые уровни. Например, в республике Башкортостан, Московской области, в республике Татарстан и Поволжье обнаруживаются тяжелые металлы превышающие МДУ.

За счет использования минеральных добавок в качестве удобрений, пестицидов, а также применения сточных вод и твердых отходов происходит значительное загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами [6].

Предприятия энергетики, по добыче и переработке нефти, транспорта и промышленности так же являются основным загрязнителям сельскохозяйственных угодий. При этом концентрация их в районах с интенсивно развитой промышленностью в десятки раз превышает естественные фоновые значения [6, 47, 175, 209, 222].

Миграционные процессы попавших в почву тяжелых металлов невелики, что связано с тем, что почва, обладая ярко выраженной катионной поглотительной способностью, очень хорошо удерживает положительно заряженные ионы металлов, тем самым, аккумулируя их в больших количествах [295].

Пробы почв, взятые вблизи источников загрязнения, а также в урбанизированных районах, подвергающихся высокой антропогенной нагрузке, содержат загрязняющие вещества в концентрациях, значительно превышающих эти значения [306]. Более высокое содержание тяжелых металлов наблюдается в материнской породе, чем в пахотном слое, и постепенно увеличивается их количество по профилю сверху вниз [281]. Уровень содержания тяжелых металлов в почвах зависит также от окислительно-восстановительных свойств, гидротермического режима и геохимического фона территории [210].

Высшие водные растения могут накапливать значительные количества растворенных в воде металлов и удерживать их в тканях в течении продолжительного времени [169, 327].

В результате проведенных исследований на озере Байкал было выявлено, что концентрация свинца и кадмия с возрастом рыб увеличивается. Кадмий у младше возрастных групп в мышцах, коже, жабрах и печени не зарегистрирован. Следовые концентрации металла отмечаются у рыб старше возрастных групп [54].

Накопление металлов в вегетативной массе кормовых культур можно считать причиной контаминации продуктов животноводства токсичными элементами. Растительная продукция даже со слабо загрязненных почв

способна вызвать кумулятивный эффект – постепенное повышение содержания ТМ в организме [62].

За последнее время накоплен обширный материал, свидетельствующий о повышенном содержании токсикантов в животноводческой продукции из зоны техногенного загрязнения [37, 119, 130]. В организм животных и человека тяжелые металлы поступают через дыхательные пути, кожу, слизистые оболочки и алиментарным путем [167,271, 325]. В крови металлы циркулируют в виде ионов в комплексе аминокислотами, образуют с белками крови прочную связь, поэтому в течение нескольких месяцев металлы распределяются и депонируются во всех органах. Особенно в больших количествах металлы накапливаются в почечной и печеночной тканях, так как в них повышено содержание белка металлобионина, богатого тиоловыми группами [2].

Попадая в организм, тяжелые металлы, вызывают изменения в клинических, гематологических показателях животных, снижая их резистентность и продуктивность, а также вызывая контаминацию продукции токсическими элементами [21, 148, 188, 252, 307].

К индикаторам стресса окружающей среды, в значительных объемах загрязняющих сырье сельскохозяйственного производства и животноводческую продукцию относят свинец и кадмий [14, 91].

Источником загрязнения окружающей среды кадмием служат предприятия по производству красок, антисептических средств, щелочных аккумуляторов, предприятия по добыче и переработке цинковых руд [250]. Глобальное годовое поступление кадмия в результате антропогенного воздействия составляет 7200 тонн. В промышленно развитых районах концентрация кадмия превышает нормативы в десятки раз, а около мощных источников выброса – в сотни и тысячи раз [120].

По физико-химическим свойствам кадмий близок к цинку, являясь его антагонистом. Кадмий может замещать его в активных центрах металлосодержащих ферментов, вызывая резкое нарушение ферментативных

процессов. Токсичность кадмия заметно снижается в присутствии некоторых количеств цинка, т.е. является его аналогом. Данный факт позволяет предположить, что кадмий может заменить ионы цинка в молекулах различных ферментов, что приводит в ферментативной разбалансировке [124, 194].

Другим, не менее токсичным элементом является свинец. Источниками загрязнения биосферы свинцом являются: выбросы продуктов, образующихся при высокотемпературных технологических процессах, выхлопные газы внутреннего сгорания, сточные воды, добыча и переработка металла [117, 247].

Усвоение свинца усиливается при полном или частичном голодании. У детей и молодняка всасывание свинца из желудочно-кишечного тракта повышено, что объясняется чувствительностью к токсическому действию элемента [336]. Желудочно-кишечная абсорбция свинца зависит от состава диеты, энергетического баланса, а его аккумуляция снижается в присутствии кальция, железа, фосфата, витамина E [161]. На крысах показано, что хлорид свинца вызывает нарушение пищеварительных ферментов за счет местного токсического влияния на слизистую тонкой кишки и резорбтивного эффекта в отношении клеток поджелудочной железы [89]. Goyer R.A., [352] обнаружил, что свинец блокирует потенциал зависимые Ca-каналы, связывается с рецепторами Ca (протеинкиназа C, кальмодулин и др.), конкурирует с кальцием за поступление в митохондрии. Ограничивает всасывание свинца повышенное содержание железа в пищеварительном тракте. Троекратное увеличение содержания железа в пище вызывает существенное снижение количества свинца в почках, бедренной кости и крови [284, 311].

Другим физиологическим антагонистом свинца является цинк, который ослабляет токсическое действие свинца и снижает его содержание в тканях животных. Кроме того, цинк видоизменяет характер распределения свинца между органами и тканями, снижая его содержание в скелете и повышая в

почках и печени [46]. Уменьшение токсического действия свинца цинком объясняется его способностью индуцировать синтез металлотионеина, который связывает избыток свинца, чем способствует его детоксикации. Аскорбиновая кислота и цистеин повышают растворимость и всасывание этого микроэлемента. Витамин D, индуцируя синтез кальций связывающих белков, также стимулирует всасывание свинца. Исследователями в опытах, было установлено, что под влиянием витамина Д возрастало накопление свинца в костях и крови в 2 раза, в почках – в 2,5 раза [63].

Поступление с пищей является основным путем попадания кадмия и свинца в организм.

Всасывание кадмия в кишечнике характеризуется быстрым накоплением его в слизистой оболочке с последующим медленным поступлением в систему циркуляции [343]. При остром и подостром поступлении его в организм животных с кормом 50-75% элемента можно обнаружить в печени и почках, около 20% - в костной ткани. В случае хронического потребления кадмия, он в больших количествах концентрируется в волосяном покрове и костях [9,403].

Токсический эффект кадмия проявляется в снижении массы тела, уменьшении потребления пищи, анемии, артериальной гипертензии, протеинурии, ухудшении минерализации костей, некрозе яичек, увеличении неонатальной смертности и появлении молодняка с врожденными уродствами [441]. У хомячков дозы 1 и 2 мг кадмия оказывали эмбриотоксическое действие, задерживали рост плодов и вызывали аномалии развития [391]. Кадмий приводит к нарушению обмена железа и синтеза белка в печени и является этиологическим фактором гипертонической болезни [111].

Токсическое действие свинца проявляется в изменениях нервной системы, сопровождающихся возникновением астенического синдрома, энцефалопатии, двигательных расстройств – полиневритов, параличей,

поражением зрительных органов, анемии, поражении печени и почек [23, 41,139, 333].

В условиях значительного техногенного загрязнения содержание свинца в печени телят превышает ПДК на 86%, а в мышечной ткани – на 96% [67]. Количество данного токсиканта в почках и костной ткани с возрастом увеличивается [29].

Кадмию свойственно отличительное от свинца распределение в клетке. Трахтенберг И.М. и Иванова Л.А. [254] показали, что значительная часть кадмия накапливается в надосадочной части гомогената печени, что связано со способностью его вызывать индукцию и связываться с белком тионеином, содержащимся в этой фракции печени.

Кадмий снижает синтез белка в микросомальной фракции печени крыс, не нарушая его в ядрах и митохондриях. Накапливаясь на внутренних мембранах митохондрий и гепатоцитов, кадмий уменьшает энергосбережение и стимулирует перекисное окисление липидов при концентрации 10-100 мкмоль. В случае более низкого содержания кадмия (1 мкмоль) отмечается нарушение целостности мембран митохондрий без стимуляции процессов ПОЛ [370]. Усиление процессов ПОЛ, индуцированных кадмием, сопровождается повреждением биологических мембран. Это связано с тем, что ионы кадмия связываются с SH-группами белков, ингибируя тем самым работу ферментов, в том числе и ферментов окислительного фосфорилирования, в связи с чем снижается интенсивность энергетических процессов [128].

Зарубежные исследования показывают что кадмий, введенный перорально в течение 30 дней, вызывает дегенерацию гепатоцитов и ядер, а также повышает ПОЛ и снижает активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени [304].

При отравлении кадмием отмечают гранулярную дегенерацию проксимальных трубочек, гломерулярную эндотелиальную пролиферацию проксимальных трубочек в почках, выраженную жировую дистрофию

гепатоцитов и неравномерное полнокровие синусоидов в печени, в сердечной мышце отмечалось расширение и полнокровие капилляров, межклеточные отеки и очаговые повреждения кардиомиоцитов [426].

Соединения свинца относятся к группе тиоловых ядов, которые, попав в организм, вступают в химическое взаимодействие с сульфгидрильными группами различных макромолекул, в первую очередь ферментов. С веществами, содержащими SH – группы, связаны проведение нервного импульса, тканевое дыхание, мышечное сокращение, проницаемость мышечных мембран и другие важнейшие функции [283].

Механизмы токсического действия свинца связаны с блокированием тиоловых ферментов, лактатдегидрогеназы, взаимодействием с карбоксильными и фосфатными группами биополимеров, нуклеотидами, инактивацией эстераз. В ряде случаев свинец проявляет иммуномодулирующие свойства, которые при относительно невысоких дозах проявляются усилением функции прежде всего В – клеток, а также Т – лимфоцитов [88].

Тяжелые металлы обладают эмбриотоксическим и тератогенным действием [153].

Установлено, что токсическому действию кадмия наиболее подвержены водные организмы в эмбриональной стадии развития. Исследования на гольянах, а затем и на других видах рыб, показали тератогенное действие соединений кадмия, выражающееся в разнообразных спинальных уродствах [233, 247].

Хроническое воздействие кадмия в антенатальный и постнатальный периоды развития крыс приводит к модификации количества форменных элементов крови и клеточности органов, интенсивности процесса перекисного окисления липидов в плазме крови [279].

У хомячков дозы 1 и 2 мг кадмия оказывали эмбриотоксическое действие, задерживали рост плодов и вызывали аномалии развития [392].

Свинец, так же, как и кадмий оказывает общетоксическое, мутагенное, тератогенное, гонадотоксическое действие [90, 406, 430]. Имеются сообщения о нарушении процессов имплантации, задержке пре- и постнатального развития, изменении соотношения плодов по полу в помете. Существует ряд предположений о механизме влияния свинца на эмбриональное развитие. Среди них отмечают роль общетоксического поражения хорионэндотелиальных клеток [294].

Доказано, что свинец передается животным через плаценту [364]. Длительная свинцовая интоксикация материнского организма способствует замедлению темпов остеопластического процесса и внутренней реконструкции трубчатых костей после рождения. Полученные изменения костной ткани трубчатых костей не компенсируются [57].

У развивающихся крыс затравка с питьевой водой 0,5% ацетатом свинца приводила к нарушению функции почечных канальцев [440].

В последние годы проведено много исследований иммунных реакций у животных при воздействии кадмия и свинца.

Основное токсическое действие кадмий оказывает на макрофаги, существенно подавляя ряд их функций, что свидетельствует о влиянии этого микроэлемента на функцию защитных систем организма [165].

Соединения кадмия, обладая иммунотоксичностью, способны в диапазоне определенных доз и экспозиций оказывать стимулирующее влияние на Т- и В- звено иммунитета [88].

Циркулируя в крови, свинец содержащие соединения вызывают базофильную зернистость эритроцитов и эндоартерииты. Установлена положительная линейная дозозависимая связь уровня свинца в крови и числа нейтрофилов в периферической крови [335].

Benett J. M. соавт. [316] установили стимулирующее влияние кадмия на процессы окислительного фосфорилирования, активность анаболических процессов, что связано с усилением процессов гликогеногенеза и гликогенолиза. Отмечено угнетение синтеза нуклеиновых белков и белка,

снижение активности пищеварительных ферментов трипсина и пепсина. Под действием этого металла изменяется каталазная активность крови и тканей печени, причем, малые дозы активизируют ее, а большие – угнетают [78].

Кадмий приводит к нарушению обмена железа и синтеза белка в печени и является этиологическим фактором гипертонической болезни. Выявлено, что влияние кадмия на АД носит ярко выраженный дозозависимый характер, более ярко проявляющийся при малых дозах [371]. Он имеет большое сродство к нуклеиновым кислотам, вызывая нарушение их метаболизма. Он ингибирует ДНК – полимеразу, нарушает синтез ДНК [13].

В исследованиях Стежка В.А. и соавт. [246] при отравлении кадмием в крови повышалось число лейкоцитов, нейтрофилов и эритроцитов. Лейкоцитоз исчезал через 2 дня, но сохранялось увеличенное число эритроцитов. Исследователем ZongpringL. с соавт. [447] было установлено, что при отравлении кадмием в дозе 1 мг/кг живой массы отмечалась анемия, которая была гипохромной и нормоцитарной.

При хроническом воздействии кадмия с питьевой водой в дозе 0,1 мг/л, было выявлено достоверное снижение содержания общего белка и количества α -глобулинов [59].

Подострый и хронический эффект кадмия проявляется в снижении массы тела, уменьшении потребления пищи, анемии, артериальной гипертензии, протеинурии, ухудшении минерализации костей, некрозе яичек, увеличении неонатальной смертности и появлении молодняка с врожденными уродствами [371, 441].

Кадмий и его соли в организме животного блокируют в большей степени карбоксильные группы аминокислот и значительно меньше сульфгидрильные группировки, что приводит к нарушению синтеза белков и ферментативных процессов [84]. Кадмий обладает выраженным кардиотоксическим действием. Согласно исследованиям ряда ученых кадмий оказывает негативное воздействие на сердечно – сосудистую систему, сопровождающееся снижением кровяного давления.

В основе кардиотоксических эффектов лежат, биохимические сдвиги, в частности снижение уровня гликогена, усиление процессов гликолиза, рост концентрации ПВК в миокарде, снижение активности ЛДГ, рост активности лизосомальных гидролаз, фосфорилазы, кислой фосфатазы [388]. Воздействие кадмия индуцирует развитие склероза преимущественно мелких артерий, что связано, очевидно, с нефротоксическими свойствами металла [195].

Важное место в симптоматике поражений кадмием занимают поражения почек и мочевыводящих путей [127]. При этом появляются белок в моче, дегенеративные и воспалительные изменения, в начальной стадии интоксикации усиливается мочеотделение, которое на последних этапах отравления уменьшается и даже полностью прекращается [344].

Нейротоксичность кадмия связано, прежде всего, с его способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в различных отделах нервной системы, прежде всего богатых липидами тканях мозга [155].

Что касается свинца, то практически весь поступающий в кровь токсикант абсорбируется эритроцитами, а затем откладывается в костях в виде нерастворимых трехосновных фосфатов. Под влиянием определенных условий запасы его в костях становятся мобильными, свинец переходит в кровь и может вызвать отравление даже в острой форме. К факторам, способствующим мобилизации свинца, относятся повышенная кислотность, недостаток кальция и железа в пище [284]. Исследователь Maldonado – VegaM. соавт. [387] установил, что при воздействии свинца в период лактации его содержание в костной ткани снижалось, в результате чего сделал вывод, что лактация стимулирует мобилизацию свинца из костей.

Концентрация свинца в крови коррелирует с введенной дозой металла и отражает лишь недавнюю экспозицию, так как в крови концентрация свинца снижается вдвое примерно за 35 – 40 дней [300, 426], а в костях этот показатель составляет примерно 27 лет [393]. При введении крысам ацетата

свинца однократно в дозе 1000 мг/кг содержание свинца в костях было в 10 раз выше, чем в крови. Содержание свинца в крови возрастало в течение первых трех дней, а затем начинало снижаться и нормализовалось через 10 дней [367].

При поступлении в организм больших доз соединений свинца с кормом наблюдается его накопление в почках, при подкожном введении – в костном мозге и желчи. Поражение печени при свинцовых отравлениях протекают с нарушением пигментной, углеводной, антитоксической, белков образовательной и жировой функций [156].

Концентрация свинца в костях может в десятки и сотни раз превышать концентрацию в других органах. Кузьмина Е.Е. с соавт. [153], связывают с его способностью замещать кальций в костной ткани. Из организма свинец выводится преимущественно почками, причем повышенное содержание свинца (более 0,05 мг/л) служит одним из показателей отравления свинцом [428].

При свинцовой интоксикации развивается склероз преимущественно в крупных артериях сердца, что свидетельствует о непосредственном токсическом воздействии металла на гладкомышечные клетки артерий [195].

Результаты хронической токсикации свинцом у людей изучены более подробно. Происходят изменения состояния нервной системы, проявляющиеся в головной боли, головокружениях, повышенной утомляемости, раздражительности, в нарушениях сна, ухудшении памяти, мышечной гипотонии, потливости [290, 385].

Таким образом, тяжелые металлы обладают широким спектром токсических проявлений. На уровне организма, характерными для всех млекопитающих и человека признаками отравления являются: замедление роста, ослабление репродуктивной функции и увеличение смертности потомства, аномальные изменения физиологических параметров, хронические болезненные симптомы, раковые заболевания, преждевременная смерть [78]. На молекулярном уровне - ингибирование

ферментов, необратимые конформационные изменения молекул (белков, нуклеиновых кислот) и, как следствие, изменение скорости процессов метаболизма и синтеза, возникновение мутаций. На клеточном уровне - дефицит жизненно важных метаболитов, нарушение структуры и проницаемости клеточных мембран. Нарушение нормальной жизнедеятельности клеток, в свою очередь, обуславливает дисфункцию органов [162].

1.3 Биологическое действие микотоксинов

В истории периодически упоминаются случаи отравлений среди людей и животных продуктами, контаминированными токсичными метаболитами грибов - микотоксинами. В 1960 г. в Великобритании в ряде фермерских хозяйств наблюдался массовый падеж индеек после скармливания им корма, в состав которого входила арахисовая мука. Позже, в результате исследования арахисовой муки было выделено кристаллическое вещество, которое продуцируется грибами из рода *Aspergillus flavus*. Так впервые был выделен микотоксин, который получил название афлатоксин [102,305, 321].

Пищевые продукты и корма, содержащие микроскопические грибы с продуцируемыми ими микотоксинами, оказывают неблагоприятное влияние на здоровье животных и человека [261, 264, 268]. Различаются химической формулой, разной токсичностью и механизмом воздействия [103, 395].

В настоящее время проблема микотоксикозов не только не решена, но даже стала более острой. Контаминация микроскопическими грибами продовольственного сырья с момента его заготовки до переработки, хранения и реализации представляет существенную проблему в обеспечении продовольственной безопасности. На любых этапах производства грибы, при возникновении благоприятных условий, синтезируют высокотоксичные метаболиты для людей и животных. Микотоксины поступают в организм животных главным образом с кормом, в пищевую цепь человека - непосредственно с зерновыми, семенами, специями, фруктами, напитками и

другими растительными продуктами или через продукты питания, полученные от животных, потреблявших загрязненный микотоксинами корм, через остаточные вещества в молоке, мясе, яйцах и их производных. [102, 151, 213, 275, 346, 405, 423].

Основные микотоксины, вызывающих токсикоз у сельскохозяйственных животных являются афлатоксин, Т-2 токсин, vomitоксин, зеараленон, охратоксины, патулин др. [237].

Афлатоксикозы – это алиментарные микотоксикозы животных, возникающие при контаминации кормов микотоксинами, продуцируемые грибами рода *Aspergillus*. В настоящее время идентифицировано 18 различных афлатоксинов, однако, только 4 из них встречаются в естественных условиях - В₁, В₂, G₁, и G₂[133].

Афлатоксин В₁ обладает резко выраженным гепатотоксическим, мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием. Он быстро всасывается и быстро метаболизируется в организме с образованием реактивных эпоскидов, которые в дальнейшем могут продуцировать канцерогенные метаболиты [163, 365].

Зеареленон – эстрогенный токсин, часто присутствует на зерновых наряду дезоксиниваленолом, трихотеценами и монилиформинном. Этот токсин в основном образуют *F.graminearum*, *F. semitectum*, *F. culmorum*. Зеареленон обладает гомоноподобным действием и поэтому является причиной нарушения воспроизводства сельскохозяйственных животных [125,197].

Вомитоксин (дезоксиниваленол) продуцируемый грибом *F.graminearum*, чаще выявляют в зерновых кормах из юго-западного региона европейской части России [92, 164, 168]. Микотоксин обладает дерматонекротическим действием, снижает поедаемость корма; в дальнейшем приводит к отказу от корма. Вызывает нарушения пищеварения: рвоту, диарею, воспаление кишечника и дистрофические изменения в печени и почках. ДОН наиболее токсичен для свиней и менее для кур [102].

Охратоксины вырабатываются некоторыми видами грибов *Aspergillus* и *Penicillium*. Основными продуцентами являются *A. Ochraceus* и *P. viridicatum*.

Охратоксины А, В, и С представляют собой группу близких по структуре соединений, являющихся изокумаринами, связанными с L-фенилаланином пептидной связью.

Охратоксины обладают высокой токсичностью для печени, почек, тератогенными и иммунодепрессивными свойствами, выраженным гемолитическим эффектом. Из охратоксинов наиболее токсичен охратоксин А [75, 231].

Патулин был впервые выделен в 1943 г. как антибиотик. Интерес исследователей к этому микотоксину связан, прежде всего, с высокой его токсичностью, мутагенными и тератогенными свойствами [442].

Продуцентами патулина являются различные виды *Penicillium* - *P. ratulum*, *P. expansum* и некоторые грибы из рода *Aspergillus*. Продуценты патулина поражают преимущественно фрукты и некоторые овощи, кроме того, токсин обнаруживали в хлебобулочных изделиях, силосе, корнаже и на других кормах [170, 184, 191, 260].

T-2 токсин – один из представителей многочисленной группы трихотеценовых микотоксинов, грибом-продуцентом которого является *Fusarium sporotrichiella*. Широко распространен в природе, особенно в средней полосе Российской Федерации. Наиболее важным условием синтеза токсина является влажность и химический состав среды. Меньшее значение отводится температурному фактору, так как интенсивный токсикогенез отмечается и при низких (4-6 °C), и при высоких (26-28 °C) температурах, как в естественных, так и искусственно созданных условиях [140, 151, 262, 266, 282, 402, 404]. Среди всех трихотеценов привлекает особое внимание из-за своего сильнейшего токсического действия, несмотря на то, что реже обнаруживается в кормах [105, 275].

Гриб – продуцент T-2 токсина является контаминантом пищевой продукции и кормов в регионах Среднего Поволжья [262], в

Дальневосточном регионе, Центральной России и Западной Сибири [134], Европейских стран – Польше, Финляндии [420].

Характерной картиной отравления Т-2 токсином является клиника АГА – алиментарной токсической алейкии, характеризующийся очаговостью, сезонностью [226], явлениями общего токсикоза (слабость, недомогание), рвотой, диареей, прогрессивной лейкопенией, гранулоцитопенией и умеренным лимфоцитозом. Смертность при АГА достигает 60 % [25].

Т-2 токсин оказывает влияние на многие системы и органы, негативно воздействует на здоровье, сохранность, интенсивность роста и продуктивность животных и птицы [22, 198]. Наиболее часто встречающиеся симптомы при отравлении Т-2 токсином: отсутствие аппетита, отказ от корма, рвота; развитие геморрагического синдрома; нарушение функций желудочно-кишечного тракта; дерматотоксический эффект (воспалительные изменения, некрозы, отеки); лейкопения, тромбоцитопения, анемия, в частности при подостром и хроническом течении токсикоза; выраженные деструктивные изменения кроветворных и иммунокомпетентных органов [103, 192, 221, 228, 443].

При хроническом течении у свиней и птиц наблюдаются снижение прироста живой массы, а также снижение яйценоскости и утончение скорлупы у птиц [72].

Т-2 токсин по опасности причисляют к I классу. Среднесмертельная доза токсина при пероральном введении для морских свинок составляет 2 мг/кг, для крыс - 2,3-5, мышей – 10, цыплят – 3-5, свиней – 4, КРС – 3 мг/кг массы тела. Он быстро всасывается при пероральном поступлении и ингаляции. Пик радиоактивности в плазме крови мышей обнаруживался через 30 мин после введения меченого токсина. Однократное потребление цыплятами корма, контаминированного Т-2 токсином в количестве 0,5–1,0 мг/кг, приводило к всасыванию 60–65% введенной дозы в течение 120 минут, самое интенсивное всасывание наблюдалось в интервале 60–90 мин после

кормления. Выведение токсина из плазмы крови происходит весьма быстро, период полураспада составляет менее 20 мин. При внутримышечном введении Т-2 токсина пороссятам он распадался за 90 мин. Т-2 токсин легко проникает во все типы клеток, наибольшая концентрация первоначально отмечалась в лимфоидных органах; мышцы и печень свиней удерживали токсин дольше других тканей (18 часов). Такая же закономерность наблюдалась у других животных, включая цыплят [275].

У животных отмечаются признаки поражения центральной нервной системы. Так, у лабораторных животных и телят наблюдаются нарушения координации движений, парезы задних конечностей; у овец – тремор, ослабление тактильной и болевой чувствительности, атаксия и частичная потеря зрения; у кур – опущенность крыльев, вытягивание головы, малоподвижность, принятие неестественных поз [220, 270].

Многие исследователи отмечают, что органами-мишенями Т-2 токсина являются костный мозг, селезенка, тимус, лимфоидная ткань, фабрициева сумка у птиц, печень, почки и ЖКТ. Для Т-2 токсикоза характерны гематологические изменения, которые заключаются в снижение содержания эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов [11, 95, 147, 172, 350, 400]. Лейкопению отмечается при воздействии Т-2 токсина на крыс, кошек, мышей и свиней [312, 412, 415]. При острой интоксикации крыс Т-2 токсином в дозе отмечают снижение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в микросомах печени [3, 144, 308, 366].

Морфологические исследования пороссят, матери которых получали Т-2 токсин, показывают, переполнение желудка сгустками молока, отек брыжейки, снижение числа лимфоцитов в лимфоидных фолликулах слизистой кишечника, острый энтерит, гиперфункцию надпочечников и щитовидной железы, жировую инфильтрацию клеток печени, а также дистрофию печени и почек и атрофию коры тимуса [435].

Исследователь Kovács M. с соавторами [377], проводили хроническую затравку T-2 токсином кроликов в течение 65 дней через желудочный зонд (0,05, 0,1 и 0,2 мг на животное в день) и в смеси с кормом (0,33 и 0,66 мг на кг пищи). Дозировки 0,1 и 0,2 мг на животное вызывали временное снижение потребления корма, медленный рост гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), индуцированный синтез тестостерона, небольшую централобулярную инфильтрация печени и гиперплазию клеток Лейдига. Две меньшие дозы, заданные с кормом (0,33 и 0,66 мг/кг), не вызывали отказа от корма и значительных неблагоприятных последствий по различным биологическим показателям.

Работы Rio V. С соавтор. [411] по эритропоэзу человека показали, что трихотецены не воздействуют на синтез отдельных порфиринов, гемоглобина, или синтез белка в эритроблестах. У больных возникает быстроразвивающиеся нарушения свертываемости крови. Интоксикация птицы скормливанием кормов, загрязненных T-2 токсином, характеризовалась коагулопатией, что обуславливалось дефицитом активности фактора VII и протромбин-зависимой активности фибриногена [339].

Di Ninno V. с соавт.[337] оценили *in vitro* действие 400 нг T-2 токсина на лимфоидные клетки мышей, выяснено, что клетки костного мозга были более устойчивы к токсину, чем клетки тимуса, селезенки и перитонеальные клетки.

Неоднократные воздействия микотоксина T-2 увеличивают чувствительность мышей к *Mycobacterium bovis*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* и герпесвирусной инфекции типа 1 [431, 437]. T-2 токсин уменьшает устойчивость кроликов к болезни, вызываемой *Aspergillus fumigatus*, также как цыплят к инфекциям, вызываемым *Cryptosporidium baileyi* [317] и видами *Salmonella* [320]. Другие изучения показали, что T-2 токсин в дополнении к уменьшению ответной реакции организма на инфекционные болезни, может подавлять опухолево-

защитные механизмы и ухудшать контроль организмом роста опухолевых клеток [329, 422].

По данным исследователя Роджера Д. [219], Т-2 токсин снижает хемотаксис и фагоцитоз различных видов нейтрофилов и макрофагов через экспрессию гена, кодирующего I L-2 и I L-II – в лимфоцитах и макрофагах соответственно.

По данным Кузнецова А.Ф. [152], иммунодепрессивное действие Т-2 токсина проявляется на ранней стадии развития иммунной реакции в виде нарушения функции Т- и В-лимфоцитов.

Молекулярный механизм действия Т-2 токсина связан с ингибированием синтеза протеина, ДНК и РНК и образованием аддуктов ДНК; нарушением структуры мембран и иницированием липидного перекисления и запуском запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) – непосредственно воздействуя на специфические ферменты, либо через изменение баланса антиоксидант/прооксиданты в клетке, в частности, путем снижения содержания глутатиона [108, 249].

Пусковым механизмом токсичности может быть нарушение кальциевой проницаемости. При оценке потенциальной опасности микотоксинов в целом и Т-2 токсина в частности следует учитывать, что они могут нарушать обмен кальция и его регуляцию, а также вызывают снижение концентрации витаминов А, Е и С [50, 147, 230].

Многие исследователи отмечают тератогенные свойства Т-2 токсина. Ученый NovotnaВ. с соавторами [399], вводил Т-2 токсин в эмбрион цыплят. На 3 день инкубации микотоксин влиял преимущественно на развитие конечностей и, в меньшей степени, на сердечно-сосудистую систему. При этом чем больше была воздействующая доза токсина или кратность его введения, тем возникал более широкий и серьезный спектр аномалий. Эмбриотоксическое действие микотоксина Т-2 у эмбриона цыпленка начиналось с доз 10^{-7} - 10^{-6} мг на эмбрион.

Введение Т-2 токсина в дозе 1 и 1,5 мг/кг массы тела мышам на 9-й, 10-й или 11-й дни беременности сопровождалось значительным возрастанием пренатальной смертности эмбрионов и развитием различных уродств [221].

Основными путями детоксикации Т-2 токсина в организме является его диацетилирование микросомальной карбоксилэстеразой в положении С-4, С-8 и С-5 с образованием более полярных НТ-2 токсина, неосоланиола и/или 4-ацетилнеосоланиола, Т-2 триола и Т-2 тетраола (1 фаза) и их конъюгация с глюкуроновой кислотой, осуществляемая микросомальными UDP-глюкорозилтрансферазами (2 фаза), и дальнейшее выведение с желчью [265, 348].

Исходя из выше изложенного можно сделать вывод, что опасность для животных и человека токсигенных микроскопических грибов и образуемых ими ядов не вызывает сомнений. Данный вид токсикантов имеет широкое распространение в мире, в странах ближнего и дальнего зарубежья, из которых часто импортируются корма и другая сельскохозяйственная продукция в регионы России.

1.4 Сочетанные токсикозы вызванные диоксинами, микотоксинами и токсичными элементами

В условиях среды обитания животные и человек, как правило, подвергается многофакторному воздействию, эффект которого может оказаться более значительным, чем при изолированном действии того или иного фактора [142].

Постоянное комбинированное воздействие вредных факторов на организм вызывает различные заболевания. Обычно возникают такие заболевания как: вегето-сосудистая дистония, астенический, астеновегетативный, гипоталамический синдромы, катаракта глаз, иммунодефициты, нарушение функций со стороны эндокринной системы и т.д.

Яды могут быть антагонистами и синергистами. Под антагонизмом ядов понимают ослабление или полное устранение действия на организм животного одного яда другим. Синергизм - комбинированное действие на организм двух или нескольких ядов. При комбинированном действии токсикантов ответ организма может усиливаться, ослабляться или не изменяться в зависимости от природы ксенобиотиков и мишени их действия [214].

Загрязнение среды обитания на территориях, находящихся под влиянием атмосферных выбросов заводов цветной металлургии, характеризуется многокомпонентностью комбинации неорганических соединений нескольких токсичных элементов и стойкостью [9, 126].

При взаимодействии двух токсикантов наблюдается либо усиление токсического действия в результате простого суммирования или улучшения поглощения и передвижения токсикантов (например, кадмий и свинец), либо ослабление токсического действия за счет подавления поглощения одного из металлов другим или перевода металла в физиологически инертные формы (например, цинк и кадмий) [49].

Отечественными исследователями показан аддитивный эффект соединений ртути с кадмием. Кадмий, как и ртуть, связывается в организме со специфичным транспортным белком металлотионеином. Имеются данные о выраженном антагонизме никеля и хрома, никеля и марганца, никеля и кобальта в острых опытах при явлениях аддитивности (для никеля и кобальта) в хроническом эксперименте [156].

YingW. с соавт. [444] показали, что смесь свинца и цинка оказывает антагонистическое действие, а свинец и кадмий – синергетическое. Дорожкин В.И. и соавт. (2007), считают что комбинированный эффект кадмия и цинка в своих проявлениях неоднозначен, так-как по одним биологическим сдвигам, он аддитивный, а по другим – антагонистический.

Поступление в организм животных солей свинца и кадмия приводит к структурно-функциональным сдвигам в печени, что выражается в обеднении

гепатоцитов гликогеном или полным его исчезновении, их вакуолизации и некрозе. В сосудах, входящих в состав печеночных триад, наблюдался стаз и сладжирование эритроцитов, в соединительной ткани вокруг печеночных триад – лимфоидная инфильтрация [160].

Софронова С.А. [242] установила, что сочетанное пероральное поступление свинца и кадмия в организм животных в течение 30 суток в дозах 25 и 1,5 мг/кг корма соответственно вызывает потенцирование токсического эффекта, которое характеризуется более выраженными изменениями гематологических и биохимических показателей крови, чем при раздельном воздействии токсикантов, и сопровождается снижением у кроликов и овец количества эритроцитов на 31 - 37%, гемоглобина – на 24 – 26%, общего белка – на 21 - 17%, альбуминов – на 24 – 28%, сульфгидрильных групп – на 55 – 54%, неорганического фосфора – на 22 – 28%, кальция – на 26 – 34%, повышением активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы у овец на 47;68,5;82;40; 90% соответственно.

2,3,7,8,-ТХДД, эндрин, нафталин и хром (IV), вводимые внутрь однократной дозой (0.5 ЛД₅₀), усиливают перекисное окисление липидов и образование перекисных анионов, а также вызывают фрагментацию ДНК в клетках печени и головного мозга [324]. Взаимоусиливающее действие наблюдается при сочетанном введении диоксина и тяжелых металлов [34, 196].

Комбинированное действие ПХБ и тяжелых металлов вызывает возбуждение ЦНС в течение первого месяца воздействия, которое сменяется в дальнейшем ослаблением процессов возбуждения и внутреннего торможения высшей нервной деятельности. Морфологический анализ внутренних органов крыс выявил дистрофические процессы в тканях печени и гонадах [149].

Исследования хронического воздействия хрома, кадмия, цинка, свинца и полихлорированных бифенилов в дозах, соответствующих и ниже допустимых суточных, показали изменения в показателях иммунной

системы, которое характеризовалась снижением концентрации IgA и IgE, а также отсутствием митоген-индуцированной стимуляции пролиферации иммуноцитов [93].

Другие исследователи обнаружили, что сочетанное поступление свинца ацетата и полихлорированных бифенилов отрицательно влияет на процесс формирования поствакцинального иммунитета у цыплят к возбудителю Ньюкаслской болезни [150].

Диоксины в смеси (ПХДД, ПХДФ и ПХБ) конкурируют за взаимодействие с Ah-рецепторами и в этих условиях понижают токсическое действие друг друга [326, 382].

Установлено, что гексахлорбензол при введении с пищей животным затравленных диоксином, блокировал Ah-рецепторы на 60%, тем самым ослабляя действие диоксина [314, 382].

Не решенным остается вопрос о характере сочетанного действия микотоксинов на организм животных. Одни авторы считают, что совместное введение микотоксинов не вызывает синергидного действия или токсические свойства взаимно уменьшаются [394, 396]. Другие высказывают мнение о взаимоусиливании действия микотоксинов [341, 366].

Синергизм микотоксинов отмечался при сочетанном поступлении в организм с афлатоксином В₁, дезоксиниваленолом, зеараленоном и афлатоксином, охра- и афлатоксинами, дезоксиниваленолом, охратоксином А, зеараленоном, афлатоксином В₁ [3, 95, 257, 267, 381].

Взаимоусиливающее действие наблюдается при совместном поступлении микотоксинов и токсикантов техногенного происхождения. Потенцирования токсического эффекта отмечен при сочетанном поступлении Т-2 токсина и диоксина [115, 224], Т-2 токсина и тяжелых металлов [241, 263, 297], этого же микотоксина и дециса [74].

Имеются сообщения об усилении токсического действия Т-2 токсина и гексахлорана [154, 158].

Введение Т-2 токсина в дозах $1/5 LD_{50}$, $1/10 LD_{50}$ приводит к гибели 30 и 20%, а γ -облучение в сублетальных дозах 10%, в то время как комбинированное поражение указанными факторами сопровождается гибелью 80 и 70% животных. В начальной стадии болезни гибель животных наступает от Т-2 токсикоза, а в дальнейшем — от лучевого воздействия. Подтверждено мнение о радиомиметическом действии Т-2 токсина. Взаимоотягчающее действие микотоксина и радиации обуславливается тем, что клетки-мишени для обоих поражающих факторов одинаковы — это интенсивно делящиеся клетки костного мозга, лимфоидных органов, эпителия кишечника [136, 138].

Анализ литературных данных показывает, что совместное поступление экотоксикантов в организм животных сопровождается в основном взаимоусиливающим действием. Токсичность кормов возрастает при одновременном загрязнении их техногенными и природными экотоксикантами.

1.5 Методы лечения и профилактики отравлений экотоксикантами

Лечение отравлений диоксинами, соединениями тяжелых металлов и микотоксинами является сложной задачей, так как при их воздействии на организм поражаются практически все функциональные системы [108, 211].

В отношении диоксинов, по убеждению многих авторов мощная и длительная индукция Ah-рецепторов (гидроксилазы ароматических углеводов и цитохрома Р-448) приводит сначала к избыточному гидроксилированию эндогенных субстратов, а затем к истощению детоксицирующей функции печени, в результате чего наступает отравление организма интерметаболитами и эндотоксинами [114, 131, 289, 299, 313, 334].

Шадымова И.Г. с соавт./[293], Иванов А.В. с соавт./[107] считают нереальным разработку специфического антидотного средства против диоксинов. Поэтому они полагают, что на первом этапе интоксикации

2,3,7,8-ТХДД следует применять сорбенты, снижающие поступление яда в организм, а далее - вещества, нормализующие обменные процессы и восстанавливающие иммунный статус организма. Обращает на себя внимание то, что симптом комплексы проявляющейся интоксикации диоксином предлагается преодолевать как самостоятельные нозологические единицы соответствующими комплексами лекарственных препаратов: хлоракне - в соответствии с дерматологической практикой, противовоспалительные и антисептические мази, антибиотики и витамины В1, В6, В12 и С; урокопропорфирия; порфирия - препараты хинолинового ряда, делагил с рибоксином ЭДТА, унитиол и др.; нарушение функции печени как гепатит - эссенциале, комплекс витаминов, аминокислоты, а при развитие острой печеночной недостаточности - глюкокортикостероиды (преднизолон), ингибиторы протеаз (контрикал, трасилол, эписилон-аминокапроновая кислота, метилурацил). Для симптоматического лечения острых и хронических проявлений могут быть рекомендованы препараты из разных групп с установкой на предосторожность в отношении возможной гепато- и иммуносупрессии.

В.А Желтовым и соавт. [81] была испытана антидотная эффективность ряда фармакологических препаратов при отравлении диоксином - ингибиторы синтеза микросомальных ферментов, сорбенты, антибиотики, коферменты, холинолитики, нейролептики, антиоксиданты, комплексоны, витамины, аминокислоты, средства, нормализующие функцию печени и т.д. Наиболее перспективны препараты, по мнению данных авторов, из групп комплексонов, нормализующих функцию печени и сорбенты.

В работах Nakansson H. с соавт. [359] рассмотрено применение пищи с содержанием селена 0,1 и 2 части на 1 миллион. Данная пища обеспечивала выживание соответственно 46 и 70% крыс на протяжении 66 дней лечения и наблюдения после применения летальной дозы ТХДД (40 мкг/кг, орально, в течение 3-х дней, через 6 недель пребывания на диете). По мнению данных авторов, способность селена, примененного с профилактической и лечебной

целью, оказывать частичную защиту от токсического действия диоксина может быть связана с увеличением активности селен-зависимой глутатионпероксидазы.

Перспективным при диоксиновом отравлении оказалось применение антиоксиданта бутилгидроксианизола. Ежедневное его введение крысам в течение трех дней в дозе 500 мкг/кг и 200 мкг/кг в последующие 23 дня защищали крыс от летальной дозы 2,3,7,8-ТХДД, в то время как витамины А и Е не обеспечивали такого эффекта [357,358].

Использование в качестве сорбента активированного угля и холевой кислоты в качестве средства, усиливающего экскрецию ТХДД с желчью, показало выраженный защитный эффект на мышах, крысах и морских свинках. Отмечена целесообразность применения для усиления экскреции диоксинов из организма 2Д10,15,19,23-гексаметилтетракозана (сквалана) в опытах на мышах и обезьянах [369].

При хронической интоксикации животных используют левамизоли демифосфон [42, 97, 107].

Витамин Е в дозе 1,5 мг/кг массы тела уменьшает эмбриотоксическое, тератогенное и гонадотоксическое действие диоксина (снижается гибель эмбрионов до имплантации - на 24%, после имплантации – на 12%, общая эмбриональная смертность – на 11%, уменьшается падеж приплода, улучшается сперматогенез) [182].

Другие ученые, Venkataraman P. и Sridhar M. [436], в/б вводили крысам ПХБ в течение 30 дней, что привело к уменьшению у них концентрации тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови, а также содержания рецепторов эстрогенов и андрогенов – в вентральной простате. Одновременно понижалась концентрация цинка в крови и в тканях простаты. Введение витаминов С и Е в течение 10 дней нормализовало концентрацию рецепторов и цинка в простате, а также большинства гормонов в сыворотке.

Исследователи Ishida T. С соавт. [363], за 4 часа до введения мышам 2,3,7,8- ТХДД в дозе 200 мкг/кг, вводили противоязвенное средство

геранилгеранилацетон. В результате смертность мышей, получавших только диоксин, в течение 27 дней достигала 100%, а при сопутствующем введении геранилгеранилацетона была снижена до 40%.

Silvia D.M. с соавторами [419], выяснили, что никотинамид, компонент витамина В₃ снижает ингибиторное воздействие 2,3,7,8-ТХДД, вследствие чего сделан вывод, что препарат проявляет свойства антагониста рецептора ароматических углеводов.

Применение кварцетина в сочетании с хризином при отравлении 2,3,7,8 – ТХДД снижает токсическую нагрузку ксенобиотика [401].

В настоящее время при отравлениях животных и человека солями тяжелых металлов применяется лечебная помощь с использованием методов детоксикации организма, основываясь на удалении яда из желудочно-кишечного тракта путем промывания желудка и очищения кишечника большим количеством воды с предварительным исключением из рациона кормов, содержащих токсичные элементы.

Ведущим элементом детоксикации организма служит антидотная терапия. Химические антидоты прямого действия в результате разнообразных химических реакций с токсическим веществом переводят его в безвредные соединения или образуют с ними нетоксические комплексы, в форме которых оно и выводится из организма [177].

Комплексные соединения антидотов с металлами легко растворимы, они могут всасываться из кишечника и оказывать повторно токсическое действие. Исследователи Новиков В.А. и Тремасов М.Я. [186] рекомендуют, для поддержания эффективной концентрации антидота в крови животных вводить их в течение трех и более суток.

Методы 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 ядами, вызываемыми ими нарушениями в организме, а

также с осложнениями и последствиями контакта с ядом и его пребыванием в организме [157].

Для удаления тяжелых металлов из организма используют комплексообразующие соединения растительного происхождения. К ним относят пектины. Это – органические вещества, способные образовывать в присутствии органических кислот и сахаров гель. При добавлении к пектину солей металлов образуются нерастворимые устойчивые соединения – пектинаты металлов, которые не абсорбируются в кишечнике. Комплексообразующие свойства пектинов обусловлены наличием в их молекуле карбоксильных и гидроксильных групп галактуроновой кислоты [111, 253].

При отравлении тяжелыми металлами эффективно применение серосодержащих препаратов. Исследователи Бочкарев И.И. и Станкевич С.В. [30], вводили в рацион метионин в количестве 9 мг/кг корма который снижал содержание кадмия в органах и тканях птицы на 28 – 74%, свинца – на 43-84%. Тиосульфат натрия в количестве 4,5 мг/кг корма уменьшал содержание в организме птицы кадмия на 34-74%, свинца – на 71-94%. Другие исследователи Бирюкова С.В. и Бокова Т.И. [27], лечили птиц при помощи совместного введения селенита натрия и тиосульфата натрия. Учеными Конюховой В.А. [137] и Гизатуллиным Р.Р. [48] была установлена лечебная эффективность натрия сульфида при отравлении животных соединениями ртути, свинца и кадмия, при этом исследуемый препарат оказывает стимулирующее влияние на фагоцитоз, характеризующееся увеличением показателей фагоцитарной активности, фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и фагоцитарной емкости лейкоцитов.

Применение цинка и кальция, снижало токсическое действие кадмия в мышечной ткани, причем действие цинка было более выраженным [165].

Применение препаратов селена так же способствует, снижает токсическое действие тяжелых металлов [251]. Добавление селенита натрия в

концентрации 0,4 мг/л к питьевой воде крыс вызывало на протяжении 3 дней снижение содержания кадмия в почках с 0,7 до 0,4 мг/кг.

В экспериментах было установлено, что введение витамина D ослабляет токсические эффекты свинца [249, 285], но повышает содержание кадмия в мышцах [55].

Эльбемян К.С. [301], в опытах на крысах установил, что гормон шишковидной железы- мелатонин, за счет своих антиоксидантных и хелатирующих свойств способен ослаблять токсическое действие тяжелых металлов.

Микотоксикозы сопровождаются иммуносупрессией, поэтому важной задачей является поиск иммунокорректирующих средств [257]. Например, при Т-2 токсикозе положительный результат оказывают препараты тимоген и диуфон [103]. Семенов Э.И. [228], выявил положительное влияние димефосфона на организм лабораторных животных при экспериментальном микотоксикозе.

Кравченко Л.В. и соавт. [146] также сообщают о снижении токсичности Т-2 токсина для крыс, получавших обогащенный селеном рацион.

Положительный эффект оказывает применение гамма-аминомасляной кислоты [216], янтарной кислоты [15, 106], препаратов содержащих фосфолипиды [145], фенобарбитала [266, 400], преднизолона и дексаметазона [347, 413].

Одним из эффективных методов лечения является энтеросорбция. Применяют сорбенты при отравлении биологическими ядами, при пищевых и кормовых токсикозах, отравлении техногенными токсикантами в том числе СОЗами. Данный метод является наиболее физиологичным, не вызывающим осложнений и не требующим значительных материальных затрат, удобным в применении [218]. Преимущество энтеросорбентов по сравнению с препаратами других фармакологических групп заключается в том, что они действуют непосредственно как на саму причину - токсин, так и оказывают

опосредованный эффект, заключающийся в подавлении или ослаблении токсико-аллергических реакций, воспалительных процессов и профилактике соматогенного экзо токсикоза [105].

Положительный результат при микотоксикозе птиц получен при использовании природных минералов-сорбентов: вермикулита, кизельгура, перлита и пегасина в количествах 1,5 и 10% к основному рациону [5, 151, 152]. В рацион опытных групп вводили Т-2 токсин в дозе 8 мг/кг корма и добавляли указанные сорбенты. Опыт продолжался 3 нед. Установлено, что лечебно-профилактическая способность в отношении Т-2 токсина, у разных природных минералов неодинаковая. Детоксикационный эффект при загрязнении Т-2 токсином корма, предназначенного для скормливания цыплятам-бройлерам установлен у всех минералов. Наиболее эффективен вермикулит, однако и другие минералы в оптимальных дозах по сообщению авторов обеспечивают продуктивность и естественную резистентность организма птицы.

Алюмосиликаты избирательно связывают афлатоксины в водных растворах, включая молоко и профилактируют афлатоксикозы у цыплят, кур-несушек и индюшат. Добавление сорбентов в корм не оказывало неблагоприятного влияния на здоровье и производительность птиц [302, 354, 355, 356, 379, 380].

Цеолит, введенный животным на фоне интоксикации кадмием, способствовал увеличению концентрации желчных кислот и желчных пигментов, уменьшению содержания мочевины и аммиака, увеличению количества белка и ЛЖК, уменьшению содержания сахара [16].

Использование цеолита Майнского месторождения Ульяновской области с кормом в дозе 300 мг/кг живой массы снижает содержание свинца в печени, почках и костях кроликов и овец соответственно, нормализует гематологические и биохимические показатели крови, белковый и минеральный обмен, способствует повышению фагоцитарной и лизоцимной

активности, оптимизации процентного содержания Т- и В-лимфоцитов[242,243].

Об эффективности цеолитов в предупреждении афлатоксикоза и Т-2 токсикоза сообщают Матюшко, Д.Б. [172], Шадрин А.М. [291], Vanyi, A. соавт. [435] и Zaghini A. с соавт. [446]. Исследователями Miazzi, R. С соавт. [392] показана способность бентонита уменьшать токсичность афлатоксина В₁ для цыплят-бройлеров.

Исследования Папуниди Э.К. [207] свидетельствуют о профилактическом действии цеолита Майнского месторождения при сочетанном отравлении животных тяжелыми металлами, микотоксинами и пиретроидами. Применение данного сорбента оказывает положительное влияние при интоксикации диоксином в малых и сверхмалых дозах [34, 115, 225].

Применение модифицированного бентонита «Модибент» в количестве 1% от сухого вещества рациона, контаминированного свинцом и кадмием в дозе 2 ПДК, обеспечивала адсорбцию тяжелых металлов в ЖКТ откармливаемых бычков, снижая количество свинца и кадмия на 65,5 и 70,4% по сравнению с затравленной группой бычков без применения сорбентов [77]. Бикташевым Р.У. с соавт. [26] установлено преимущество модибента, который может эффективно использоваться в рационах КРС при контаминации кадмием в дозах 1-5 ПДК.

Актуальным для лечения токсикозов животных является применение пробиотиков. Применение таких препаратов как «Миксобутил» и «Энтероспорин» при микотксикозах, сопровождалось снижением признаков интоксикации, нормализацией клинических, биохимических показателей, способствовало повышению сохранности животных [110, 183, 212, 296].

Швыдков А. Н. и соавт. [298] считает, что улучшить устойчивость организма к повышенным дозам токсикантов возможно за счет коррекции микрофлоры с помощью пробиотических препаратов, снижающих содержание тяжелых металлов. Включение молочно – кислой и углеводно –

аминокислотной кормовых добавок в рацион птицы способствует снижению интоксикации тяжелыми металлами и оказывает положительное влияние на интенсивность роста, сохранность цыплят и экологическую безопасность выпускаемой продукции.

Для предотвращения попадания эктоксикантов в окружающую среду необходимо следовать определенным гигиеническим, зоогигиеническим и санитарным критериям.

Ниже сформулированы семь основных мероприятий, которые должны предшествовать ликвидации основных источников диоксинов:

1. Разработка и утверждение законодательных актов, дающих гарантию того, что вся информация, касающаяся диоксинового загрязнения, будет открыта и общедоступна.

2. Оптимизация и стандартизация стратегии отбора проб, методики анализа и интерпретации данных до проведения исследований.

3. Разработка на основе наилучших доступных технологий современных систем очистки, способных свести до минимума уровень диоксинов, выбрасываемых предприятиями в окружающую среду.

4. Внедрение способов уничтожения и утилизации диоксиносодержащих отходов, исключая переход диоксинов в окружающую среду.

5. Составление полного перечня всех технологий и веществ, при производстве, использовании и переработке которых образуются диоксины. Особое внимание следует уделить тем технологиям и продуктам, которые связаны с поступлением в окружающую среду значительного количества диоксинов.

6. Установление полного контроля за сбросами и выбросами диоксинов и диоксиноподобных веществ, проникающих в окружающую среду.

7. Проведение мероприятий по мониторингу всех санкционированных полигонов для депонирования ТБО на предмет их самовозгорания, разработка и внедрение программы их поэтапной рекультивации

(ликвидации), как основного источника распространения диоксинов и фуранов вокруг селитебной зоны поселков и городов в РФ [99].

В целях профилактики отравлений животных металлосодержащими соединениями необходимо: соблюдать правила хранения, транспортировки и применения ядохимикатов в сельском хозяйстве; не допускать контакта животных с семенами, протравленными ядохимикатами, с приманками для уничтожения грызунов, поедание животных отравленными зооцидами; не использовать для приготовления кормосмеси животным металлические емкости без защитного слоя; в кормах определять содержание металлов. Не допускать скармливание кормов, в которых содержание металлов выше МДУ [188, 427].

Профилактические мероприятия микотоксикозов необходимо проводить комплексно. Нужно применять меры по предотвращению роста плесени в кормах. Агротехнические мероприятия могут сократить контаминацию зерна микотоксинами, но не полностью избавиться от нее. Все хранилища необходимо регулярно проверять на развитие плесеней в сырье и готовых комбикормах. Мониторинг требует систематического отбора проб в соответствии с условиями данного хранилища. Для предотвращения развития грибов важно проверять все пункты (точки риска), включая бункеры, комбикормовые заводы, а также кормушки для животных. Необходимо поддерживать температуру хранения и влажность, а также регулярно проводить уборку хранилищ и оборудования. Это позволяет своевременно удалять старое зерно и корма с возможными остатками грибов [108].

Для минимизации потенциального роста плесеней и продуцирования ими микотоксинов необходимо поддерживать влажность зерна не выше 13-14%. Важными факторами сохранности зерна являются также хорошая циркуляция воздуха и отсутствие насекомых - переносчиков плесневых патогенов [103].

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» по заданию «Токсикологическая безопасность» (рег.№ 01200202603) в период с 2009 по 2016 гг.

В опытах было использовано 198 белых крыс, 88 кроликов, 50 морских свинок, 42 овцы, 21 поросенок. Условия проведения опытов, схемы, вид и количество используемых при этом животных, дозировки, кратность применения токсикантов и препаратов приведены в соответствующих разделах работы.

Для работы использовали 2,3,7,8-ТХДД (2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин), изготовленный ПО «Химпром». Т-2 токсин, полученный в лаборатории микотоксинов ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», свинца ацетат ($C_4H_6O_4Pb \times 3H_2O$) – ГОСТ 4426 – 75 и кадмия хлорид ($CdCl_2 \times 2,5H_2O$) – ГОСТ 4330 – 76.

Диоксин применяли в виде масляного раствора: крысам и кроликам давали в хлебных болюсах, поросятам и овцам нанесением, на корень языка специально изготовленным атравматическим зондом, морским свинкам при помощи дозатора. Т-2 токсин давали крысам в виде 5%-ного водноспиртового раствора, овцам и поросятам с кормом. Тяжелые металлы задавались в хлебных болюсах с корм.

В качестве испытуемых препаратов использовали мембраностабилизатор и иммуностимулятор – димефосфон, тканевой стимулятор – АСД-2, адаптоген – янтарная кислота, сорбенты – бентонит и цеолит.

Димефосфон – бесцветная или желтоватая, прозрачная или опалесцирующая жидкость со своеобразным запахом. Активное вещество: диметилноксобутилфосфонилдиметилат – 15г, вспомогательное вещество:

вода очищенная — до 100 мл. Выпускают во флаконах оранжевого стекла по 100 мл в виде 15%-го раствора; в пачке картонной 1 флакон. Производитель ОАО «Татхимфарм препараты», г. Казань. Он оказывает нормализующее действие на метаболические процессы, проявляет мембраностабилизирующий, противовоспалительный, антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты. Димефосфон выпаивается животным ежедневно с водой в дозе 90 мг/кг массы тела, ранее установленная как оптимальная [42, 97].

АСД-2 (антисептический стимулятор Дорогова) - продукт сухой перегонки сырья животного происхождения содержит соединения с активной сульфгидрильной группой, производные алифатических аминов, карбоновые кислоты, алифатические и циклические углеводороды, производные амидов и воду. Относится к биогенным стимуляторам. Выпускается в пластиковых флаконах по 20 мл, в стеклянных флаконах по 100 и 1000 мл. Производитель ФГУП Армавирская биофабрика, г. Армавир. В ветеринарии применяется, для профилактики и лечения болезней желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, мочеполовой системы, поражениях кожных покровов, нарушениях обмена веществ, для стимуляции деятельности центральной и вегетативной нервной системы сельскохозяйственных животных и собак, повышения естественной резистентности у ослабленных и переболевших инфекционными и инвазионными болезнями животных и птицы, а также для стимуляции роста и развития молодняка сельскохозяйственных животных и птицы.

Янтарная кислота – это белый кристаллический порошок без запаха, температура кипения – 185-189°C, растворимость в воде – 1г в 10 мл при 50°C. Молекулярная масса- 118,09 ($\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$). Является универсальным участником обмена веществ живой клетки, естественный эндогенный субстрат окислительно-восстановительных процессов в живых организмах.

Глинопорошок бентонитовый Биклянского месторождения Республики Татарстан по ТУ 39-0147001-105-93 представляет собой тонкопористые глины, состоящие в основном из минералов группы монтмориллонита $Al_2[Si_4O_{10}](OH)_2 \cdot nH_2O$. Обладает молекулярно-ситовым свойством, и поэтому является хорошим адсорбентом для многих органических и неорганических веществ. Выпускается в крафтмешках.

Цеолит Майнского месторождения Ульяновской области представляет собой кристаллический пористый алюмосиликат, который благодаря определенным размерам пор внутренних полостей обладает молекулярно-ситовым свойством, и поэтому является хорошим адсорбентом для многих органических и неорганических веществ. Основополагающее вещество цеолита – клиноптилолит, на долю которого приходится 62%.

В ходе экспериментов проводили определение живой массы и температуры, учитывали продолжительность жизни или время выхода из состояния интоксикации. Общий анализ крови включал определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, дифференциальный подсчет лейкоцитов по общепринятым методам.

Общий белок сыворотки крови исследовали на рефрактометре ИРФ – 22. Определение белковых фракций сыворотки крови проводили методом турбодиметрическим методом на КФК-2. Активность ферментов, содержание углеводов, продуктов белкового и липидного обменов определяли на биохимическом анализаторе Microlab 300.

Продукты перекисного окисления липидов определяли по Гончаренко М. С., Латиновой А. М. [53] в модификации Гурьяновой В. А. и Трошина Е. И.

Фагоцитарную способность нейтрофилов в периферической крови определяли по методике Кост С.А. и Стенко М.И. [141], объектом фагоцитоза служила однодневная культура *Staphylococcus aureus* с наличием 2 млрд. клеток в 1 мл. Фагоцитарную способность нейтрофилов определяли по показателям фагоцитоза: фагоцитарной активности – проценту активных

(фагоцитирующих) нейтрофилов; фагоцитарному индексу – среднему числу микробных тел, приходящихся на один сосчитанный нейтрофил; фагоцитарному числу – среднему количеству микробов в одном активном нейтрофиле, фагоцитарной емкости, характеризующей общую фагоцитарную активность и зависит от количества лейкоцитов, содержащихся в 1мм^3 .

Активность лизоцима в сыворотке крови устанавливали нефелометрическим методом по Дорофейчуку В.Г. [73]. В качестве стандарта для определения титра лизоцима в испытуемом материале служила однодневная культура *Micrococcus lisodecticus*.

Уровень Т- лимфоцитов в периферической крови определяли методом спонтанного розеткообразования с гетерогенными эритроцитами (Е-РОК). Метод основан на способности тимус-зависимых лимфоцитов образовывать спонтанные розетки с эритроцитами, благодаря наличию на мембране Т – лимфоцитов, образующих иммунную связь с поверхностными антигенами гетерологических эритроцитов.

Идентификацию В - лимфоцитов проводили методом ЕАС - розеток по Фримелю Г. [278]. Принцип метода заключается во взаимодействии мембраны В-клеток, которая содержит рецепторы для третьего компонента комплемента (С3), с эритроцитами, «нагруженными» комплементом, с образованием розеток.

Определение оставшегося Т-2 токсина проводили с помощью биоавтографического метода (утв. главным управлением ветеринарии МСХ СССР-25.05.87 г).

Содержание тяжелых металлов и микроэлементов в органах и тканях определяли атомно-абсорбционным методом на ААС PerkenElmer AAnalyst 200 (ГОСТ 39178 – 96).

Для гистологических исследований от убитых животных брали кусочки печени, почек, селезенки, мозга. Заливку в парафин осуществляли по схеме Волковой–Елецкова (1996). Окраску гистопрепаратов проводили гематоксилин–эозином по Ганзену.

С помощью методов электронной микроскопии исследовали ультраструктуру клеток паренхимы печени, коркового слоя почек, миокарда, белого вещества коры головного мозга и селезенки. Подготовка отобранного материала проводилась по принятой классической схеме. Образцы фиксировали в 1%-ном растворе глутарового альдегида на 0.1М фосфатном буфере (РН 7,4). Постфиксацию проводили в 2%-ном растворе четырехоксида осмия на том же буфере 2 часа. После дегидратации в спиртах и ацетоне кусочки ткани заключали в смесь эпоновых смол. Ультратонкие срезы просматривали в электронном микроскопе JEM – 100СХ.

Полученные экспериментальные данные подвергали математической обработке общепринятым методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту на персональном компьютере с использованием программ Excel.

Гистологические и электронномикроскопические исследования проводили совместно с доктором биологических наук Сайтовым В.Р. и ведущим научным сотрудником Губеевой Е.Г. за что автор выражает искреннюю благодарность.

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Изучение раздельного и сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм белых крыс

Исследования проводили на белых крысах, живой массой 190-210 г, которые были разделены на три группы по 36 животных в каждой. Первой группе давали перорально диоксин в виде масляного раствора в дозе 0,3 мкг/кг, что составляет 1/200 ЛД₅₀, второй группе - Т-2 токсин в виде водноспиртового раствора в дозе 0,3 мг/кг (1/10 ЛД₅₀). Третьей группе вводили одновременно перорально диоксин и Т-2 токсин в вышеуказанных дозах.

До начала затравки, затем в течение 30 сут. вели клиническое наблюдение за животными. На 10 и 20 сут проводили убой трех животных из каждой группы. Крыс убивали путем декапитации, брали кровь для проведения гематологических, биохимических и иммунологических исследований. В третьей группе, получавшей одновременно Т-2 токсин и диоксин, все животные пали в течение первого месяца, поэтому последнее исследование крови осуществляли на 20 сут.

2.2.1.1 Клинико-гематологические и биохимические исследования

В первой группе, где давали один диоксин, клинические признаки отравления отсутствовали. Масса животных оставалась на уровне фоновых величин.

Во второй группе, животным которой давали микотоксин Т-2, клинические признаки проявлялись в виде общего угнетения, вялости, диареи. Живая масса к концу опыта снизилась на 7%. Падежа животных не было. Через 10 дней после окончания затравки признаки интоксикации исчезли, поведение опытных крыс не отличалось от интактных.

У животных третьей группы, которым задавали одновременно диоксин и Т-2 токсин, клинические признаки появились на 7 день затравки в виде общего угнетения, вялости, понижения аппетита либо его отсутствия, диареи,

взъерошенности шерстного покрова, тремора, нарушения координации движения, слизистые истечения из ноздрей, в уголках рта – признаки некроза. Масса тела на 10 и 20 сутки снизилась на 13 и 23%, соответственно.

На 8-9й день затравки пало 4 крысы. С 10 по 17 сут пало 16 крыс. На 23-25 день пало 6, на 26 и 30 дни - по 2 крысы. В течение месяца все 30 животных этой группы пали (6 крыс было убито для проведения гематологических, биохимических и патоморфологических исследований).

При отравлении белых крыс диоксином количество эритроцитов на 10 и 20 сут уменьшилось на 15 и 12% , гемоглобина –на 19 и 26%, лейкоцитов – на 12 и 20%, соответственно. При затравке белых крыс Т-2 токсином содержание эритроцитов и гемоглобина существенно не изменялось. Количество лейкоцитов на 20 сут снижалось на 25%. При одновременной затравке крыс диоксином и Т-2 токсином количество эритроцитов на 20 сутки снизилось на 16%. Наблюдалось снижение количества лейкоцитов на 10 и 20 сут на 18 и 31% соответственно.

В первой группе при затравке диоксином изменений в содержании общего белка не наблюдалось. Концентрация альбуминов на 20 день уменьшилась на 12%, β-глобулинов – повысилась на 12%. У животных второй группы, затравленных Т-2 токсином, на 20 день общий белок понизился на 17%, в это время наблюдалось повышение концентрации α-глобулинов на 25%. Количество β-глобулинов на 10 и 20 сут снижалось на 14 и 30%.

При совместном введении диоксина и Т-2 токсина общий белок на 20 сутки понизился на 19%. Концентрация альбуминов на 10 и 20 сут уменьшилась на 26 и 23%, α-глобулинов – на 45 и 34% соответственно. Наибольшее увеличение содержания β-глобулинов приходилось на 10 сут на 62%, на 20 сут составило 53% (таблица 1).

Таблица 1 - Морфологические и биохимические показатели крови белых крыс при сочетанном отравлении диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 1/10 ЛД₅₀

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут		
	Фон	10	20
Затравка диоксином			
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	6,00 ± 1,13	5,10 ± 0,71	5,30 ± 0,07
Гемоглобин, г/л	127,50 ± 26,41	103,50 ± 3,18	94,50 ± 1,77
Лейкоциты, 10^9 /л	9,30 ± 1,06	7,60 ± 0,92	7,45 ± 0,18
Общий белок, г/л	69,70 ± 2,00	67,70 ± 4,00	65,20 ± 1,02
Альбумины, %	39,39 ± 0,16	38,09 ± 0,37	34,48 ± 0,70
α -глобулины, %	27,46 ± 1,79	28,18 ± 0,39	27,48 ± 0,71
β -глобулины, %	19,82 ± 0,42	20,61 ± 0,40	22,28 ± 0,46
γ -глобулины, %	13,32 ± 2,06	13,12 ± 0,45	15,82 ± 1,92
Затравка Т-2 токсином			
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	9,95 ± 0,09	9,72 ± 0,11	9,12 ± 0,17
Гемоглобин, г/л	162,00 ± 3,70	149,70 ± 2,5	161,50 ± 4,60
Лейкоциты, 10^9 /л	8,30 ± 2,37	7,30 ± 1,45	6,23 ± 1,10*
Общий белок, г/л	66,23 ± 2,55	62,13 ± 2,21	54,92 ± 2,40*
Альбумины, %	25,01 ± 1,31	27,81 ± 0,67	23,39 ± 2,93
α -глобулины, %	25,83 ± 3,20	21,36 ± 0,54	32,25 ± 6,20
β -глобулины, %	28,72 ± 2,56	24,80 ± 5,11	20,09 ± 4,12*
γ -глобулины, %	20,26 ± 2,40	25,78 ± 4,02	22,41 ± 0,28
Затравка диоксином + Т-2 токсином			
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	8,10 ± 0,12	7,80 ± 0,08	6,80 ± 0,10
Гемоглобин, г/л	158,30 ± 0,88	152,30 ± 0,88	150,00 ± 0,35*
Лейкоциты, 10^9 /л	9,80 ± 0,17	8,10 ± 0,21	6,75 ± 0,07*
Общий белок, г/л	65,30 ± 0,53	61,50 ± 0,17*	53,10 ± 0,35*
Альбумины, %	46,80 ± 3,88	34,55 ± 0,70*	36,10 ± 2,29*
α -глобулины, %	20,10 ± 2,12	11,15 ± 0,22*	13,31 ± 0,63*
β -глобулины, %	13,20 ± 0,98	34,00 ± 2,82*	28,80 ± 0,10*
γ -глобулины, %	19,71 ± 1,64	20,30 ± 1,92	22,30 ± 0,91

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

2.2.1.2 Показатели естественной резистентности

При введении животным $1/200\text{ЛД}_{50}$ диоксина фагоцитарная активность и фагоцитарное число на протяжении всего опыта существенно не изменялись. Фагоцитарный индекс и фагоцитарная емкость на 20 сут снизились на 11 и 43% соответственно. Активность лизоцима оставалась в пределах фонового уровня.

У крыс, которым вводили Т-2 токсин в дозе $1/10\text{ЛД}_{50}$, фагоцитарная активность на 10 и 20 сут повысилась на 13 и 18%. Фагоцитарный индекс и фагоцитарная емкость нейтрофилов к 20 сут понизились на 26 и 41% соответственно. Незначительное снижение активности лизоцима на 12% наблюдалось на 10 сутки.

При сочетанном отравлении крыс диоксином и Т-2 токсином фагоцитарная активность на 10 и 20 сут понизилась на 28 и 37%, фагоцитарное число – на 44 и 58%, фагоцитарный индекс – на 21 и 34%, фагоцитарная емкость – на 54 и 71%, активность лизоцима - на 33 и 44% соответственно (таблица 2).

В первой группе крыс, при затравке диоксином в дозе $1/200\text{ЛД}_{50}$, количество Т-лимфоцитов колебалось на уровне фоновых величин, количество В-лимфоцитов снижалось на 10 и 20 день на 28 и 39%. У крыс, которым давали только Т-2 токсин, количество Т-лимфоцитов снижалось на 20 сутки на 15%, В-лимфоцитов – на 10 и 20 сут на 12 и 16%. У животных третьей группы наблюдалось снижение содержания на 20 сут Т-лимфоцитов на 13%; В-лимфоцитов – на 15% (таблица 3).

Таблица 2 - Показатели естественной резистентности белых крыс при сочетанном отравлении диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 1/10 ЛД₅₀

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут		
	Фон	10	20
Затравка диоксином			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,30 \pm 0,71	7,60 \pm 0,92	7,45 \pm 0,18
Фагоцитарная активность, %	89,50 \pm 1,06	87,00 \pm 0,71	85,52 \pm 0,35
Фагоцитарное число	4,68 \pm 0,63	4,68 \pm 0,12	4,27 \pm 0,05
Фагоцитарный индекс	4,22 \pm 0,61	4,07 \pm 0,07	3,74 \pm 0,05*
Фагоцитарная емкость	39,06 \pm 2,72	30,93 \pm 0,43	27,86 \pm 1,77*
Активность лизоцима, %	45,85 \pm 0,68	44,95 \pm 0,17	43,72 \pm 0,31
Затравка Т-2 токсином			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,20 \pm 0,80	7,30 \pm 0,44	6,23 \pm 0,62*
Фагоцитарная активность, %	30,00 \pm 2,51	34,00 \pm 3,34	36,50 \pm 2,92
Фагоцитарное число	2,55 \pm 0,84	2,60 \pm 0,50	2,35 \pm 0,17
Фагоцитарный индекс	9,07 \pm 1,08	8,40 \pm 1,75	6,75 \pm 0,04*
Фагоцитарная емкость	45,92 \pm 9,62	65,19 \pm 8,79*	27,32 \pm 0,96*
Активность лизоцима, %	44,43 \pm 9,62	39,50 \pm 0,41	41,35 \pm 3,00
Затравка диоксином + Т-2 токсином			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,82 \pm 0,17	8,11 \pm 0,21	6,75 \pm 0,07*
Фагоцитарная активность, %	66,00 \pm 0,35	47,61 \pm 0,70*	41,61 \pm 1,06*
Фагоцитарное число	5,72 \pm 0,03	3,22 \pm 0,14*	2,81 \pm 0,08*
Фагоцитарный индекс	8,62 \pm 0,05	6,81 \pm 0,35*	5,40 \pm 0,22*
Фагоцитарная емкость	55,83 \pm 0,65	25,72 \pm 0,45*	16,22 \pm 0,70*
Активность лизоцима, %	35,42 \pm 0,56	28,51 \pm 0,17*	19,81 \pm 0,84*

Примечание: *- различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таблица 3 – Содержание Т- и В- лимфоцитов в крови белых крыс при сочетанном отравлении диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 1/10 ЛД₅₀

Срок исследования, сут	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
Диоксин		
Фон	55,83 ± 3,54	32,00 ± 0,71
10	53,50 ± 3,89	23,00 ± 1,41*
20	54,00 ± 2,12	19,50 ± 1,77*
Т-2 токсин		
Фон	52,30±0,70	25,30±0,70
10	51,15±0,73	23,30±0,53*
20	44,50±0,70*	21,70,50*
Диоксин +Т-2 токсин		
Фон	51,60±0,53	22,3±0,53
10	49,60±0,53	20,00±0,31
20	45,60±0,53*	19,00±0,70*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таким образом, при сочетанном воздействии диоксина в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсина в дозе 1/10 ЛД₅₀ происходит потенцирование токсического эффекта, характеризующееся развитием выраженной клиники отравления и гибелью всех животных в течение 30 сут с начала затравки. Комбинированное воздействие диоксина и Т-2 токсина сопровождается нарушением белкового обмена, проявляющимся снижением содержания общего белка, альбуминов, α -глобулинов и увеличением количества β -глобулинов. При сочетанном отравлении крыс диоксином и Т-2 токсином угнетается фагоцитарная активность нейтрофилов, уменьшается лизоцимная активность сыворотки крови, что свидетельствует о снижении естественной резистентности животных.

2.2.1.3 Изучение сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на белых крысах на фоне применения бентонита с димефосфоном

Исследования проводили на белых крысах, живой массой 190-210г, которые были разделены на две группы по 36 животных в каждой. Первой группе задавали диоксин в виде масляного раствора в дозе 0,3 мкг/кг, что составляет 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в виде водноспиртового раствора в дозе 0,3 мг/кг (1/10 ЛД₅₀). Второй группе наряду с токсикантами выпаивали 15%-ный раствор димефосфона в дозе 90 мг/кг живой массы и давали бентонит Биклянского месторождения РТ в дозе 2% от рациона. В обеих группах затравку животных токсикантами проводили в течение 30 суток.

У животных первой группы, которым задавали одновременно диоксин и Т-2 токсин, клинические признаки появились на 7 день затравки в виде общего угнетения, вялости, понижения аппетита или его отсутствия, диареи, взъерошенности шерстного покрова, тремора, нарушения координации движения. Масса животных на 10 и 20 сут снизилась на 13 и 23%, соответственно. На 8-9й день затравки пало 4 крысы. С 10 по 17 сут пало 16 крыс. На 23-25 день пало 6, на 26 и 30 сут пало по 2 крысы. В течение месяца все 30 животных этой группы пали.

У животных второй группы, получавших наряду с токсикантами лечебные препараты, клинические признаки появились на 8 день затравки в виде общего угнетения, вялости, взъерошенности шерстного покрова. Диарея началась на 10 день затравки. Масса тела на 20, 30 и 40 сут снизилась на 12, 20 и 22% соответственно. С 10 по 22 день пало 10 крыс, на 31 и 39 сут пало по 1 крысе. Из 30 крыс выжило 18, т.е. 60%.

При одновременной затравке крыс диоксином и Т-2 токсином количество эритроцитов на 20 сут снизилось на 16%. Наблюдалось снижение количества лейкоцитов на 10 и 20 сут на 18 и 31%, соответственно. У леченных животных второй группы количество эритроцитов на протяжении 30 сут оставалось в норме. Уровень гемоглобина понижался на 10 и 20 сут на 17 и 14 %.

Количество лейкоцитов понижалось на 20 и 30 сут на 23 и 21 %, соответственно.

Таблица 4 - Гематологические и биохимические показатели крови белых крыс при сочетанном отравлении диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 1/10 ЛД₅₀ на фоне применения бентонита с димефосфоном.

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут			
	Фон	10	20	30
Затравка диоксином и Т-2 токсином				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,10± 0,12	7,80± 0,08	6,80± 0,10	-
Гемоглобин, г/л	158,30± 0,88	152,30 ±0,88	150,00± 0,35*	-
Общий белок, г/л	65,30 ±0,53	61,51± 0,17*	53,10± 0,35*	-
Альбумины %	46,80± 3,88	34,55± 0,70*	36,10± 2,29*	-
α-глобулины,%	20,10± 2,12	11,15± 0,22*	13,31± 0,63*	-
β-глобулины,%	13,20 ±0,98	34,00 ±2,82*	28,80± 0,10*	-
γ-глобулины,%	19,71 ±1,64	20,30 ±1,92	22,30± 0,91	-
Затравка диоксином + Т-2 токсином и лечение димефосфоном с бентонитом				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,12± 0,32	8,22±0,21	7,92±0,17	8,22±0,14
Гемоглобин, г/л	158,34± 0,75	156,00±4,94	151,00±4,06	154,00±2,24
Общий белок, г/л	64,90 ±0,58	59,00±1,27	67,30±1,59	69,50±0,28
Альбумины, %	46,99± 3,91	35,21±1,69*	25,72±1,75*	41,10±2,77
α-глобулины,%	20,00± 2,25	21,81±0,28	20,11±1,37	18,62±2,35
β-глобулины,%	12,90 ±0,85	15,11±1,36	25,72±1,06*	16,00±1,00
γ-глобулины,%	20,00 ±1,46	24,20±1,71*	28,13±1,73*	24,33±1,88

Примечание: * - различия достоверны с точностью p < 0,05

При совместном введении диоксина и Т-2 токсина общий белок на 20 сутки понизился на 17%. Концентрация альбуминов на 10 и 20 сутки уменьшилась на 26 и 23%, α-глобулинов на – 45 и 34% соответственно. Наибольшее увеличение содержания β-глобулинов приходилось на 10 сут на 62%, на 20 сут повышение составило 53%. Во второй группе концентрация альбуминов на 10 и 20 сут уменьшилась на 24 и 45%, в последующие дни происходило ее восстановление. Наибольшее увеличение содержания β-глобулинов на 49% приходилось на 20 сут. Снижение γ-глобулинов на 23 и 42% наблюдалось на 10 и 20 сут, соответственно (таблица 4).

При сочетанном отравлении крыс диоксином и Т-2 токсином отмечалось понижение всех показателей фагоцитоза. Фагоцитарная активность на 10 и 20 сутки понизилась на 18 и 31%, фагоцитарное число – на 44 и 58%, фагоцитарный индекс – на 21 и 37%, фагоцитарная емкость – на 54 и 71% соответственно. Наблюдалось понижение активности лизоцима к 10 и 20 суткам на 33 и 44%.

У животных, которым наряду с токсикантами давали бентонит с димефосфоном, наблюдалось менее выраженное угнетение показателей фагоцитоза, чем у нелеченых животных. Фагоцитарная активность на 10, 20 и 30 сут снижалась на 19, 18 и 15%; фагоцитарное число на – 35, 24 и 18%. Фагоцитарный индекс снижался на 10 сут на 20%; фагоцитарная емкость на 10, 20 и 30 сут понизилась на 38, 41 и 18 %, соответственно (таблица 5).

Таблица 5 - Показатели естественной резистентности белых крыс при сочетанном отравлении диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 1/10 ЛД₅₀ на фоне применения бентонита с димефосфоном.

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут			
	Фон	10	20	30
1	2	3	4	5
Затравка диоксином и Т-2 токсином				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	9,80 \pm 0,17	8,10 \pm 0,21	6,75 \pm 0,07*	□
Ф. активность, %	66,00 \pm 0,35	47,60 \pm 0,70*	41,60 \pm 1,06*	□
Ф. число	5,70 \pm 0,03	3,22 \pm 0,14*	2,82 \pm 0,08*	□
Ф. индекс	8,60 \pm 0,05	6,82 \pm 0,35*	5,45 \pm 0,22*	□
Ф. емкость	55,80 \pm 0,65	25,71 \pm 0,45*	16,21 \pm 0,70*	□
Активность лизоцима, %	35,40 \pm 0,56	28,54 \pm 0,17*	19,80 \pm 0,84*	□
Затравка диоксином + Т-2 токсином и лечение димефосфоном с бентонитом				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	9,90 \pm 0,43	9,41 \pm 0,47	7,50 \pm 0,44	7,70 \pm 0,19
Ф. активность, %	65,90 \pm 0,25	53,60 \pm 0,70*	54,00 \pm 1,06*	56,50 \pm 0,28*
1	2	3	4	5
Ф. число	5,71 \pm 0,05	3,77 \pm 0,37*	4,30 \pm 0,01*	4,70 \pm 0,02*
Ф. индекс	8,59 \pm 0,03	6,91 \pm 0,60*	8,01 \pm 0,14	8,61 \pm 0,08*
Ф. емкость	55,65 \pm 0,59	34,3 \pm 1,64*	32,50 \pm 1,52*	40,32 \pm 0,72*
Активность лизоцима, %	35,35 \pm 0,36	34,61 \pm 1,94	28,66 \pm 1,64	29,72 \pm 1,37*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Активность лизоцима сыворотки крови у леченных животных снижалась в два раза меньше, чем у отравленных не леченных белых крыс.

У животных первой группы наблюдалось снижение содержания Т-лимфоцитов на 20 сутки на 13%; В - лимфоцитов – на 15%. У животных второй группы отмечалось незначительное снижение содержания Т-лимфоцитов на 9%. В-лимфоциты на 10% понизились на 30 сут опыта (таблица 6).

Таблица 6 – Содержание Т- и В- лимфоцитов в крови белых крыс при сочетанном отравлении диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 1/10 ЛД₅₀ на фоне применения бентонита с димефосфоном

Срок исследования, сут	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
Затравка диоксином +Т-2 токсином		
Фон	51,40±0,33	22,30±0,53
10	49,60±0,53	20,00±0,31
20	45,60±0,53*	19,00±0,70*
Затравка диоксином +Т-2 токсином и применение бентонита с димефосфоном		
Фон	51,20±0,43	22,30±0,53
10	52,00±0,35	21,30±0,70
20	50,60±0,53	20,30±0,35
30	47,00±0,56	20,00±1,12*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Ежедневное пероральное введение бентонита с димефосфоном предупреждает гибель 60% животных, способствует нормализации клинических, гематологических и биохимических показателей, естественной резистентности организма при комбинированном отравлении животных диоксином и Т-2 токсином.

2.2.1.4 Патоморфологические изменения

В печени животных, подвергнутых субхронической затравке только одним диоксином, наблюдались нарушения дольчатой структуры печени, мелкие центробулярные очаги некрозов, а по периферии долек – участки

некробиоза. Кровеносные сосуды сужены. Местами, вследствие нарушений гистогематических барьеров, в перисинусоидальных пространствах располагались многочисленные эритроциты.

В почках отмечалась сосудистая реакция в виде гиперемии и кровоизлияний в межканальцевую соединительную ткань. Извитые канальцы в состоянии некробиоза, о чем свидетельствуют пикноз и отсутствие ядер, зернистая дистрофия клеток эпителия. Прямые канальцы в состоянии дистрофии и некробиоза, ядра эпителиоцитов увеличены.

Селезенка – лимфатические фолликулы уменьшены, пролиферирующая реакция ретикулоэндотелия сглажена. Отмечается разряжение центров фолликулов, подавление реакции образования лейкоцитов. Стенки центральных артерий фолликулов и тробикокулярных сосудов утолщены, стенки мелких артерий геалинизированы.

У крыс, получавших одновременно диоксин и Т-2 токсин, наблюдали следующие патологоанатомические изменения. В подкожной клетчатке жировые отложения отсутствовали, отмечены кровоизлияния. Слизистая оболочка носовой полости гиперимирована. Отмечались язвенно-некротические поражения слизистой оболочки ротовой полости. Легкие розовые с участками тёмно-вишнёвого цвета, плотной консистенции. Селезенка не увеличена, вишнево-красного цвета, края острые.

Печень дряблой консистенции темно-красного цвета, увеличена в размерах. Желудок наполнен кормом, слизистая розового цвета. Тонкий отдел кишечника наполнен газами, слизистая светло-красного цвета. Толстый отдел кишечника умеренно наполнен каловыми массами кашицеобразной консистенции, слизистая оболочка гиперимирована.

Почки неравномерно окрашены, граница коркового и мозгового слоев выражена нечётко. Мочевой пузырь умеренно наполнен прозрачной, соломенного цвета мочой, слизистая бледно-розового цвета. Головной мозг отёчный, плотной консистенции, сосуды кровенаполнены.

При гистологическом исследовании у животных во все сроки сочетанной интоксикации наблюдались выраженные изменения во внутренних органах. У животных, погибших на 9-10 день, отмечался умеренный внутриклеточный и внеклеточный отек головного мозга. В почках на фоне зернистой дистрофии определялись участки некробиоза, десквамация эпителия извитых и прямых канальцев (рис.1), слущивание эпителия прямых канальцев было выражено более значительно. В печени на фоне резкого застойного полнокровия наблюдались кровоизлияния в перисинусоидальные пространства, в синусоидах находились единичные микрофаги, гепатоциты были в состоянии зернистой дистрофии, некоторые – некротизированные. Регенераторные признаки гепатоцитов были выражены слабо, в портальных трактах появлялись единичные лимфоциты и гистиоциты (рис. 2). В селезенке отмечалось полнокровие красной пульпы с кровоизлияниями, фолликулы с просветленными центрами и повышение численности Т-лимфоцитов.

При падеже животных на сроках 11-20 сут определялся умеренно выраженный внеклеточный и внутриклеточный отек в головном мозге, сателлитоз и нейронофагия были более распространенные, чем на раннем сроке, в почках развивалась белковая дистрофия с участками некробиоза эпителия канальцев и неравномерной десквамаций. У некоторых животных десквамация эпителия была резко выражена, в печени на фоне зернистой дистрофии определялись очаговые некрозы гепатоцитов, регенерация отдельных клеток, очаговая вакуольная дистрофия, в синусоидах повышалось количество микрофагов, во всех органах резкое венозное полнокровие с нарушением проницаемости синусоидов в печени. В селезенке фолликулы имели просветленные центры, наблюдались признаки массового разрушения лимфоцитов в виде скоплений их обломков.

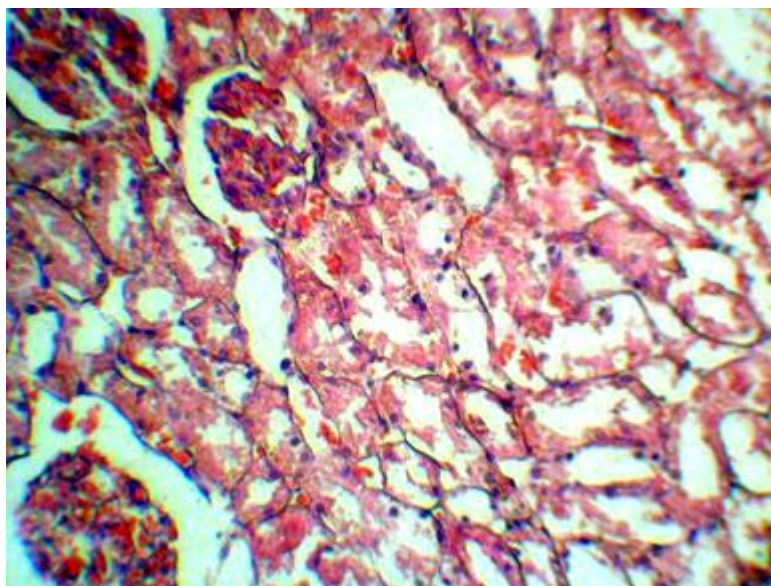


Рисунок 1 - Дистрофические изменения и десквамация эпителия извитых канальцев почек, наблюдаемые при сочетанном действии диоксина и Т-2 токсина у крыс
(окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

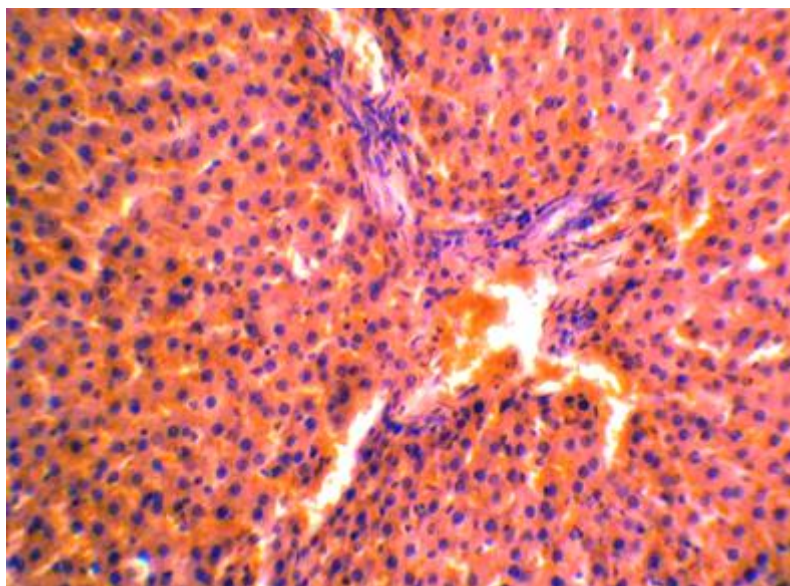


Рисунок - 2 Изменения в печени, наблюдаемые при сочетанном действии диоксина и Т-2 токсина у крыс на 10 день затравки,
(окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

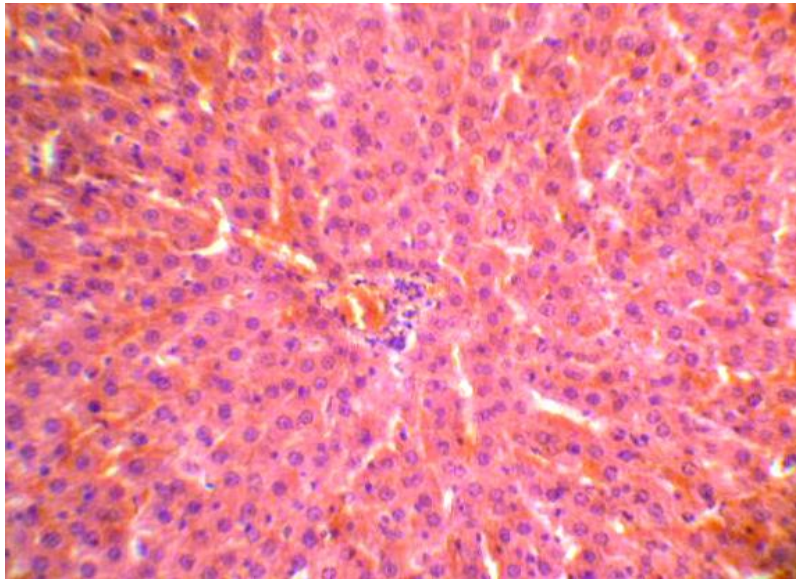


Рисунок - 3 Изменения в печени, наблюдаемые при сочетанном действии диоксина и Т-2 токсина у крыс на 30 день затравки, (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

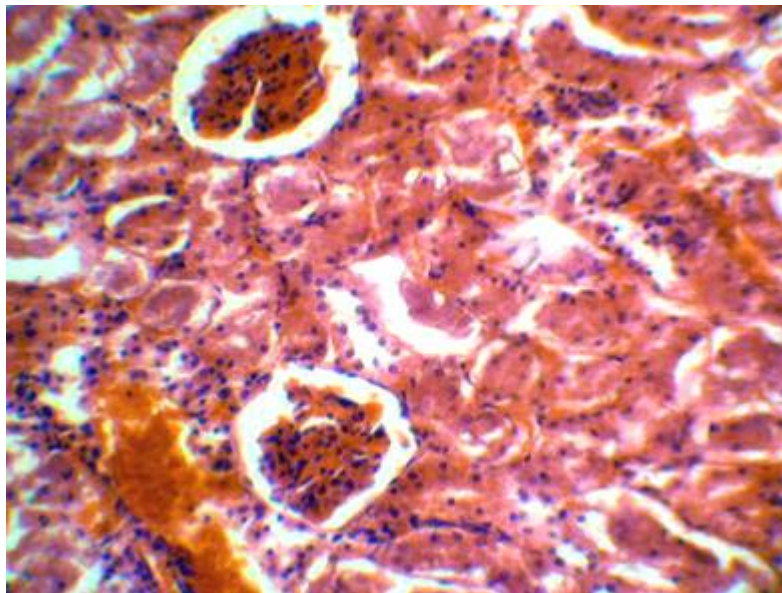


Рисунок -4 Изменения в почке, наблюдаемые при сочетанном действии диоксина и Т-2 токсина у крыс на 30 день затравки, (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

На сроках 21-30 дней на фоне зернистой и вакуольной дистрофии определялись очаговые некрозы гепатоцитов, причем на большем сроке эти изменения были более выражены (рис. 3).

В почках наблюдался отек стромы с инфильтрацией единичными лимфоцитами, гистиоцитами и периваскулярными кровоизлияниями, белковая дистрофия с участками некробиоза и некроза эпителия (рис. 4).

В печени в портальных трактах определялась инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами. Нарушение проницаемости сосудов с периваскулярными кровоизлияниями имелось в головном мозге и печени.

У крыс, павших с 10 по 20 день с начала затравки и лечения наблюдались изменения, сходные с не леченными, так же развивались паренхиматозные дистрофии, очаговые некробиозы и некрозы в печени, почках, нейронодистрофия, сателлитоз и нейронофагия в головном мозге. В селезенке возрастало по сравнению с нормой число лимфоцитов. На сроке 21-30 дней дистрофические изменения печени, почек у погибших животных были выражены более значительно, наблюдалась межлочечковая гистиолимфоцитарная инфильтрация в почках и печени, скопление макрофагов в синусоидах печени, очаговые некрозы паренхимы печени и почек.

Применение димефосфона с бентонитом оказывало благоприятное влияние на гистологическую структуру внутренних органов, что проявлялось в сохранении целостности структуры и внутренней стабильности клеток, предотвращение возникновения дистрофических процессов в органах.

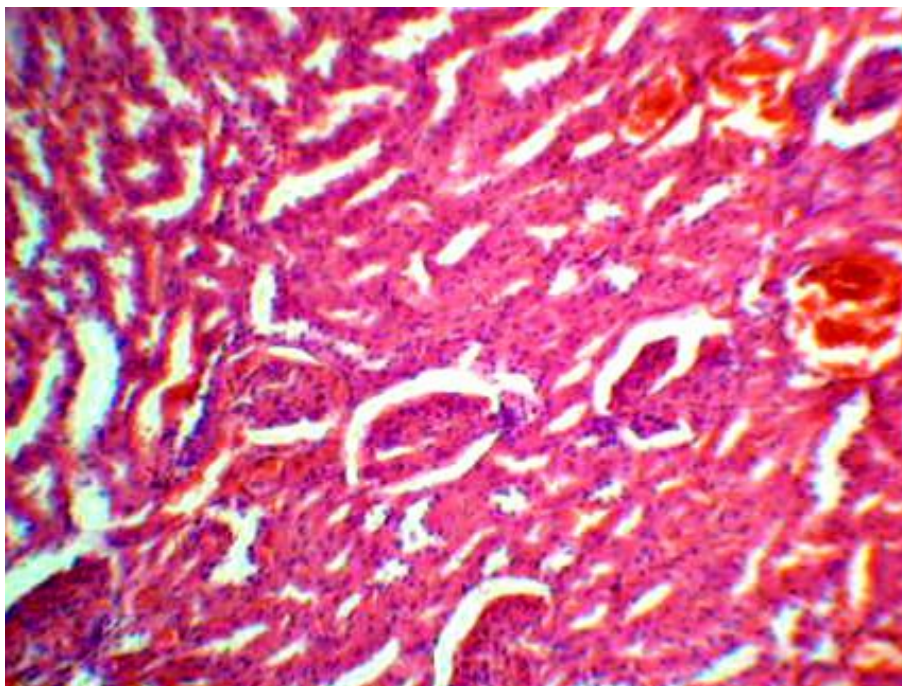


Рисунок – 5 Структура почки крысы при затравке диоксином и Т-2 токсином и параллельном лечении димефосфоном и бентонитом, забитой на 40 день эксперимента, (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

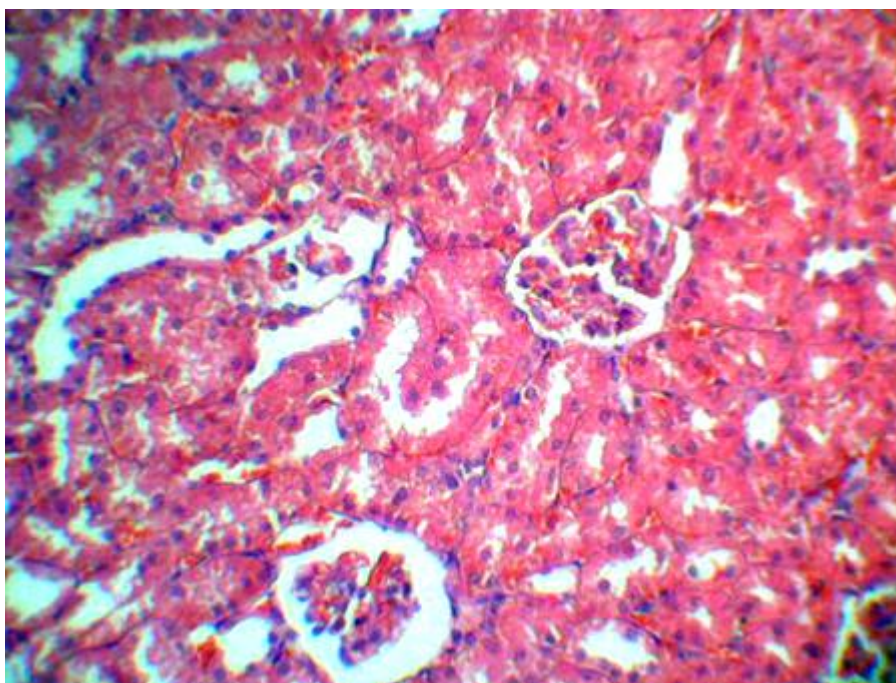


Рисунок-6 Структура почки контрольной крысы, не получавшей затравку, (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

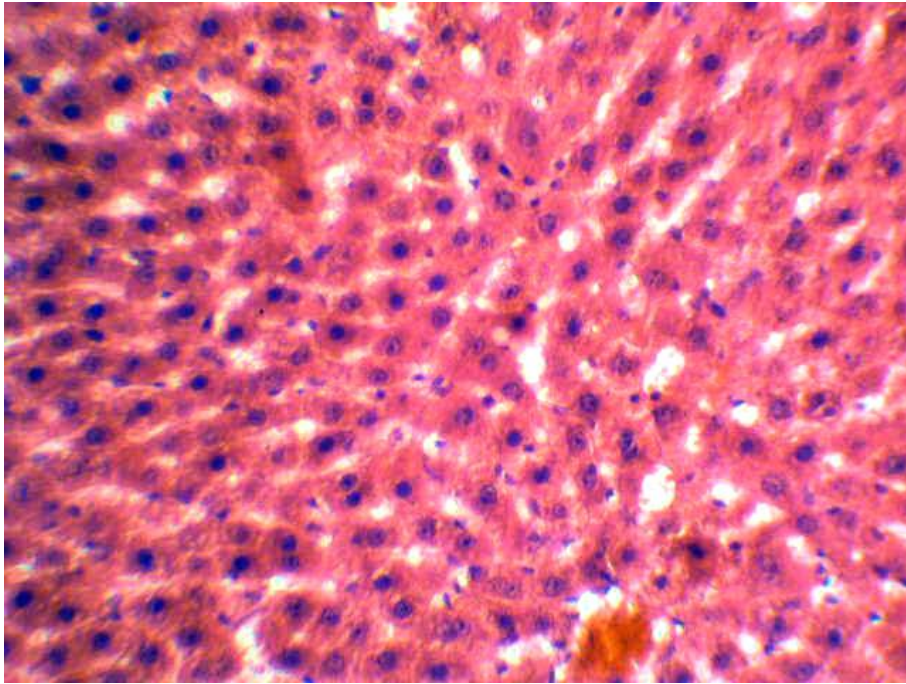


Рисунок - 7 Структура печени крысы при заправке диоксином и Т-2 токсином и параллельном лечении димефосфоном и бентонитом, забитой на 40 день эксперимента, (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

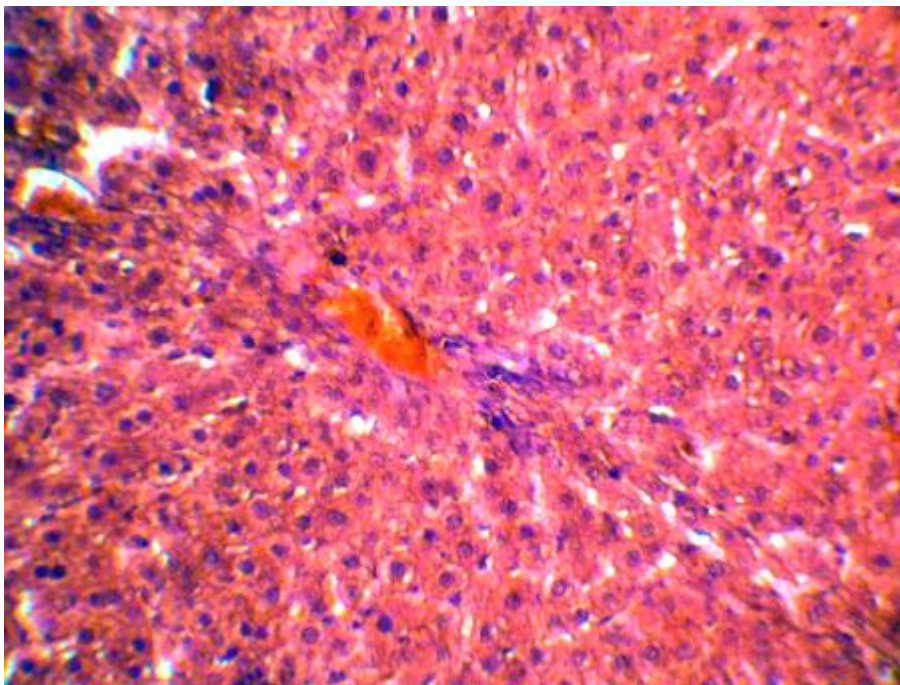


Рисунок - 8 Структура печени контрольной крысы, не получавшей заправку, (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200).

У леченных и выживших животных, убитых на сроке 40-50 дней структура паренхиматозных органов не отличалась от контрольных (не отравленных) животных (рис.5-8).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение димефосфона с бентонитом при субхроническом отравлении белых крыс диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 1/10 ЛД₅₀ оказывает выраженное лечебное действие и предотвращает развитие дегенеративно-дистрофических изменений в органах и тканях животных.

2.2.2 Изучение отдельного и сочетанного воздействия диоксина и кадмия хлорида на организм белых крыс в малых дозах

Известно, что в большинстве случаев техногенные экотоксиканты выделяются в окружающую среду в малых количествах или в количествах, приближающихся к предельно-допустимым концентрациям. Поэтому следующий этап наших исследований заключался в изучении совместного действия диоксина и кадмия хлорида на организм белых крыс в малых дозах.

2.2.2.1 Гематологические и биохимические показатели

Опыты проводили на 54 белых крысах массой 180-200 г., разделенных на 6 групп по 9 животных в каждой. Первая группа служила биологическим контролем. Вторая получала диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ (0,15 мкг/кг массы тела), третья – диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ (0,07 мкг/кг массы тела), четвертая – кадмия хлорид в количестве 2ПДК (0,6 мг/кг корма). Пятая группа подопытных крыс затравливалась совместно с диоксином в количестве 0,15 мкг/кг массы тела и кадмия хлоридом в дозе 0,6 мг/кг корма, шестая получала диоксин (1/800 ЛД₅₀) и токсичный элемент в вышеуказанной дозе. Исследования проводились в течение 60 сут.

В первой группе животных, каких либо отклонений в гематологических и биохимических показателях не прослеживалось. Во второй группе крыс на 40 сут отмечалось увеличение концентрации гемоглобина на 6%. Количество общего белка снижалось на 60 сут на 5%, а содержание β -глобулинов увеличивалось на 33%.

В третьей группе отмечалось увеличение содержания альбуминов на 60 сут на 12%, α -глобулинов на 22% на 20 день исследования. К концу опыта данный показатель возвращался в норму (таблица 7).

Из таблицы видно, что у белых крыс, получавших кадмия хлорид на 60 сутки происходило снижение количества эритроцитов, гемоглобина и общего белка на 16, 5 и 7% соответственно, а концентрация таких фракций белка как α -, β - и γ -глобулины увеличивались на 9, 23 и 23%.

В пятой группе животных содержание эритроцитов и гемоглобина характеризовалось увеличением на 20 сут на 14 и 16% и дальнейшим их снижением на 18 и 16% ниже исходного уровня к концу опыта. Прослеживалось снижение количества общего белка на 40 и 60 сут на 7 и 15%. Отмечались значительные изменения в соотношении белковых фракций. Так концентрация альбуминов увеличивалась на 40 сут на 16%, в дальнейшем показатель возвращался к норме. Содержание α -глобулинов к концу исследования уменьшалось на 21%, а β -глобулины - на 33%.

Таблица 7 – Гематологические и биохимические показатели белых крыс при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом в малых дозах

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,00 \pm 0,41	6,10 \pm 0,30	6,00 \pm 0,20	6,40 \pm 0,60
Гемоглобин, г/л	120,00 \pm 5,62	121,00 \pm 5,44	120,00 \pm 4,20	128,60 \pm 5,10
Общий белок, г/л	68,10 \pm 2,00	68,70 \pm 4,00	64,21 \pm 1,20	69,40 \pm 1,10

1	2	3	4	5
Альбумины, %	39,41±0,20	38,12±0,30	35,70±0,80	35,50±0,10
α-глобулины, %	27,51±0,18	28,21±0,40	26,40±1,60	27,40±2,20
β-глобулины, %	19,81±0,10	20,62±0,40	21,20±0,50	22,90±2,90
γ-глобулины, %	13,20±0,18	13,11±0,50	16,80±1,90	13,20±0,10*
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	6,00± 0,31	6,10±0,30	6,30±0,20	5,90±0,60
Гемоглобин, г/л	121,10± 4,12	121,10±4,14	129,00±4,10	118,10±4,10
Общий белок, г/л	67,70±1,10	67,10±2,10	67,10±0,20	64,10±1,10
Альбумины, %	38,10±0,10	38,11±0,30	39,10±0,80	36,10±0,11
α-глобулины, %	28,40±1,80	28,10±0,40	28,10±1,10	27,43±1,22
β-глобулины, %	15,10±0,11	16,10±0,80	16,21±0,30	20,19±1,91
γ-глобулины, %	16,30±1,11	17,18±0,60	15,10±1,32	15,22±0,11*
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	6,11±0,29	6,01±0,78	6,80±1,84	6,70±0,21*
Гемоглобин, г/л	139,00±1,81	140,00±1,22	141,01±1,81	138,51±3,13*
Общий белок, г/л	65,50±1,12	67,50±2,22	69,50±0,71	64,10±1,41*
Альбумины, %	41,60±1,03	42,70±0,41	42,33±0,83*	46,18±0,80*
α-глобулины, %	22,75±0,74	27,62±0,47	21,90±0,59	22,40±0,13
β-глобулины, %	18,50±0,60	18,60±0,71	17,50±2,13	17,51±1,32
γ-глобулины, %	18,90±0,96	17,40±1,65*	18,10±0,15	18,91±1,00
Затравка диоксином и кадмия хлоридом (2ПДК)				
Эритроциты, × 10 ¹² /л	6,00±0,11	6,31±0,21	6,10±0,11	5,00±0,14*
Гемоглобин, г/л	136,31±1,61	131,00±0,10	130,30±1,47	130,00±1,17*
Общий белок, г/л	65,00±1,18	63,62±1,01	64,31±0,41	61,30±1,18*
Альбумины, %	40,50±4,21	41,10±4,24	41,11±3,91	38,50±0,49
α-глобулины, %	21,11±4,00	21,70±1,08*	20,10±0,11	23,60±0,31
β-глобулины, %	17,60±4,12	17,70±4,13	19,30±1,75	21,70±0,31*
γ-глобулины, %	18,40±4,34	17,50±1,15	18,00±3,47	22,60±1,42*
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀ +кадмия хлорид (2ПДК)				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	6,10±0,18	7,00±0,12	6,50±0,64	5,00±0,21
Гемоглобин, г/л	131,00±2,82	140,00±1,81	135,15±1,10	110,00±2,14
Общий белок, г/л	65,10±0,31	64,10±0,44	61,20±0,28	55,00±0,12
Альбумины, %	42,20±1,13	45,00±1,81	49,10±1,16	40,00±1,81

1	2	3	4	5
α-глобулины, %	21,34±1,43	19,14±0,13	17,15±1,24	16,54±1,11*
β-глобулины, %	18,05±3,13	19,81±0,12	12,21±1,21	23,01±1,91
γ-глобулины, %	18,90±2,11	19,91±3,14*	22,00±1,48*	21,11±3,60*
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀ + кадмия хлорид (2ПДК)				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	6,13±0,14	6,10±0,18	6,90±0,11	7,00±0,18
Гемоглобин, г/л	135,11±1,11	140,10±1,24	141,10±4,20	143,12±3,61
Общий белок, г/л	65,51±1,70	68,10±1,81	66,10±1,44	60,11±1,10
Альбумины, %	39,15±0,11	40,06±0,63*	41,10±0,88*	40,00±0,16*
α-глобулины, %	18,00±0,12	18,01±4,14	18,04±1,41	18,10±1,12
β-глобулины, %	18,31±0,46	16,51±3,13	18,30±0,16	19,21±0,88
γ-глобулины, %	20,25±1,16	23,21±2,21*	22,21±2,14*	26,01±2,86*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

2.2.2.2 Показатели естественной резистентности

Изучение показателей фагоцитоза показало, что в группе белых крыс получавших диоксин в дозе 0,15 мкг/кг живой массы отмечалось незначительное снижение количества лейкоцитов на 9%, фагоцитарного числа – на 6%, фагоцитарной емкости – на 14%, тогда как в третьей группе получавшей более меньшую дозу диоксина изменений в динамике показателей фагоцитоза не наблюдалось.

В четвертой группе затравленных только токсичным элементом прослеживалось снижение лейкоцитов и фагоцитарной емкости в исследуемые сроки на 9, 14, 19% и 10, 20, 26% соответственно. Лизоцимная активность сыворотки крови уменьшалась на 20 и 40 на 15 и 15%, а к 60 дню показатель возвращался к норме.

В пятой группе животных, подвергнутых совместному воздействию диоксина в дозе 1/400 ЛД₅₀ и кадмия хлорида в дозе 2 ПДК, наблюдалось снижение лейкоцитов на 11 и 30% на 40 и 60 сут. В исследуемые сроки отмечалось понижение фагоцитарной активности на 30 и 31%, фагоцитарного

числа – на 31 и 31%, фагоцитарной емкости - 37 и 50% соответственно. Активность лизоцима уменьшалась к 60 сут на 14%.

Как видно из таблицы 8, в шестой группе животных количество лейкоцитов и фагоцитарная емкость в данные сроки исследования понижались на 23, 17, 17% и 17, 32, 12%. Фагоцитарное число и фагоцитарный индекс уменьшались на 40 и 60 сут исследования на 18, 17 и 20, 27% соответственно. Прослеживалось снижение фагоцитарной активности к концу исследования на 20%.

Таблица 8 - Показатели естественной резистентности белых крыс при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом в малых дозах

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	9,30 \pm 0,11	9,62 \pm 0,81	9,62 \pm 0,11	9,55 \pm 0,67
Ф. активность, %	89,05 \pm 1,07	87,0 \pm 0,71	87,5 \pm 0,35	85,5 \pm 0,35
Ф. число	4,68 \pm 0,63	4,68 \pm 0,12	4,27 \pm 0,05	4,33 \pm 0,08
Ф. индекс	4,2 \pm 0,61	4,07 \pm 0,07	3,74 \pm 0,06	3,7 \pm 0,02
Ф. емкость	39,0 \pm 0,1	44,91 \pm 0,40	40,80 \pm 1,11	40,50 \pm 0,52
Активность лизоцима, %	25,64 \pm 0,7	24,96 \pm 0,2	24,77 \pm 0,34	25,78 \pm 0,11
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	9,30 \pm 0,71	9,65 \pm 0,94	8,65 \pm 0,18	8,50 \pm 0,67
Ф. активность, %	88,10 \pm 1,17	88,20 \pm 1,71	86,50 \pm 0,15	84,50 \pm 0,35
Ф. число	4,58 \pm 0,63	4,48 \pm 0,12	4,57 \pm 0,05	4,31 \pm 0,18
Ф. индекс	5,22 \pm 0,67	5,11 \pm 0,17	5,23 \pm 0,16	5,11 \pm 0,12
Ф. емкость	42,02 \pm 0,13	43,02 \pm 0,41	38,71 \pm 1,78	36,55 \pm 0,50
Активность лизоцима, %	25,63 \pm 0,74	24,9 \pm 0,24	25,70 \pm 0,35	24,81 \pm 0,11
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	9,32 \pm 0,11	9,05 \pm 0,54	9,65 \pm 0,88	9,55 \pm 0,57
Ф. активность, %	87,30 \pm 1,11	87,30 \pm 1,21	85,51 \pm 0,45	85,55 \pm 0,25
Ф. число	4,38 \pm 0,53	4,28 \pm 0,22	4,27 \pm 0,15	4,21 \pm 0,38
Ф. индекс	5,05 \pm 0,47	4,91 \pm 0,27	5,02 \pm 0,26	4,95 \pm 0,22

1	2	3	4	5
Ф. емкость	40,73±0,33	38,70±0,31	39,81±1,18	40,05±0,55
Активность лизоцима, %	25,00±0,64	25,91±0,14	25,80±0,15	24,86±0,41
Затравка кадмия хлоридом (2ПДК)				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	9,71±0,18	8,91±0,07	8,41±0,10	7,91±0,11*
Ф. активность, %	72,35±1,41	75,31±2,48	68,31±1,08	68,01±0,70
Ф. число	6,30±0,14	6,22±0,17	5,91±0,08*	5,81±0,04*
Ф. индекс	8,5±0,26	8,21±0,04	8,67±0,10	8,50±0,10*
Ф. емкость	61,0±0,46	55,18±1,7м	49,56±0,40*	45,82±1,09*
Активность лизоцима, %	20,00±2,65	17,42±1,38	17,50±1,02	19,80±1,43*
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀ + кадмия хлорид (2ПДК)				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	9,65±0,21	10,80±0,14	8,60±0,11*	6,80±0,12*
Ф. активность, %	75,50±2,12	51,51±0,71	50,10±2,51	49,01±2,10*
Ф. число	6,60±0,14	4,55±0,17*	4,50±0,11*	4,50±0,12*
Ф. индекс	8,30±0,28	8,82±0,07	9,00±0,21*	9,10±0,22*
Ф. емкость	61,10±0,84	48,60±1,27*	38,70±1,20*	30,06±0,64*
Активность лизоцима, %	26,50±0,98	27,25±1,63	23,10±0,18*	22,00±0,14*
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀ + кадмия хлорид (2ПДК)				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	9,95±0,07	7,65±0,07	8,20±0,41	8,60±0,11*
Ф. активность, %	72,50±3,53	75,50±0,70	74,00±1,24*	57,01±1,46
Ф. число	6,25±0,21	6,75±0,07*	5,10±0,12*	6,30±0,11*
Ф. индекс	8,55±0,21	8,95±0,07	6,80±0,14*	10,80±0,12*
Ф. емкость	61,20±1,13	50,95±0,916*	41,12±1,14*	54,18±0,18*
Активность лизоцима, %	21,45±0,63	19,50±0,70	19,80±0,30*	19,50±0,12*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

При количественном анализе тимусзависимых и бурса зависимых клеток так же отмечались некоторые изменения.

Так во второй группе животных снижение количества Т-клеток не отмечалось, тогда, как содержание В-клеток снижалось на 40 и 60 сут на 17 и 23%. В третьей группе не прослеживалось изменений в количественном составе исследуемых агранулоцитов. В четвертой группе получавшей кадмия хлорид снижались лишь Т-лимфоциты на 40 и 60 сут на 10 и 10%.

В группе белых крыс получавших сочетано 2,3,7,8-ТХДД в дозе 1/400 ЛД₅₀ и тяжелый металл количество Т- и В- клеток уменьшалось на 40 и 60 дни исследования на 5, 15 и 25, 25%, а в шестой опытной группе снижалось количество бурса зависимых агранулоцитов на протяжении всего срока исследования на 12, 32 и 30% соответственно (таблица 9).

Таблица 9 – Содержание Т - и В - лимфоцитов в крови белых крыс при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом в малых дозах

Срок исследований, сут	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
1	2	3
Биологический контроль		
Фон	54,81 ± 3,51	23,20 ± 0,71
20	54,51 ± 3,19	24,00 ± 1,41
40	54,10 ± 2,11	23,50 ± 1,71
60	54,55 ± 1,16	23,55 ± 1,01*
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀		
Фон	55,83 ± 3,14	24,20 ± 0,71
20	53,50 ± 3,19	23,00 ± 1,47
40	54,00 ± 2,19	20,50 ± 1,77
60	54,50 ± 1,16	18,50 ± 1,06*
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀		
Фон	57,10±0,42	23,5±0,70
20	54,55±0,71	24,5±0,70
40	50,55±0,75	24,01±1,47
60	44,51±0,75	19,15±0,70*
Затравка кадмия хлоридом (2ПДК)		
Фон	55,6±2,67	24,0±0,75
20	56,0±1,41	23,3±0,45
40	50,0±1,41	24,3±1,05*
60	50,0±1,87*	25,0±0,75*
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀ +кадмия хлоридом (2ПДК)		
Фон	56,00±2,82	24,20 ± 0,71
20	53,50±2,12	23,00 ± 1,41
40	59,00±1,65	18,11±0,75
60	48,00±1,46	18,25±0,68*
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀ +кадмия хлоридом (2ПДК)		

1	2	3
Фон	56,00±2,82	24,20 ± 0,71
20	58,50±1,55	21,60±0,74
1	2	3
40	55,11±2,15*	16,20±0,74*
60	55,61±2,36*	17,00±0,86

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таким образом, совместное поступление диоксина и кадмия хлорида в организм животных в малых дозах вызывает потенцирование токсического эффекта, характеризующееся изменением гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей. Степень вышеперечисленных изменений зависит от доз поступающих токсикантов.

2.2.3 Изучение раздельного и сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм поросят

Исследования проводили на 18 поросятах крупно-белой породы в возрасте 8 недель и живой массы 14-17 кг. Поросята были разделены на 6 групп по 3 животных в каждой. Первая группа являлась биологическим контролем и получала обычный рацион. Животных второй группы подвергали ежедневной пероральной заправке диоксином в дозе 1/400 от ЛД₅₀ (15 мкг/кг массы тела), поросята третьей группы получали токсикант в дозе 1/800 от ЛД₅₀ (7,5 мкг/кг массы тела), четвертая - получала Т-2 токсин в дозе 2ПДК (200 мкг/кг массы корма). Пятая группа поросят заправлялась сочетано диоксином в количестве 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2ПДК), шестая – получала диоксин (7,5 мкг/кг массы тела) и микотоксин в вышеуказанной дозе.

2.2.3.1 Клинико-гематологические исследования

Во второй группе животных, на 11-14 сут опыта отмечены клинические признаки интоксикации в виде уменьшения потребления корма и воды, общего угнетения, снижения двигательной активности, взъерошенности щетины, На 26

сут развилась диарея, цианоз видимых слизистых оболочек, снижение условных рефлексов на внешние раздражители. Одно животное пало.

Введение пороссятам в течение 45 сут диоксина в дозе 1/800 ЛД₅₀ массы тела внешних признаков отравления не вызвало.

В четвертой группе животных получавших микотоксин Т-2, на 15-17 сут исследования наблюдали понижение аппетита и активности, пороссята имели вялый вид, появилось расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта. Наблюдали отставание в росте и развитии.

При экспериментальной затравки диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином в дозе 200 мкг/кг массы корма, клинические признаки интоксикации у пороссят проявились на 8-10 сут. Отмечалось уменьшение потребления корма и воды, общее угнетение, снижение двигательной активности, взъерошенность щетины, одышка, диарея. В последующем, с более выраженным проявлением вышеуказанных симптомов, цианозом видимых слизистых оболочек, снижением условных рефлексов на внешние раздражители. Общий прирост массы за время проведения исследования был ниже на 54% по сравнению с группой контроля. Два поросенка пало.

Симптомы отравления животных, получавших сочетано диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ и Т-2 токсинов количестве 2 ПДК, были менее выражены, чем в пятой группе пороссят и наблюдались через 16 дней после введения ядов.

Динамика прироста живой массы пороссят представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Живая масса пороссят затравленных диоксином и Т-2 токсином

фон	Срок исследования, сут			Прирост массы за опыт, кг
	15 сут	30 сут	45 сут	
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
15,00±0,71	18,00±0,71	22,33±0,79	27,00±0,82	12,00±0,35
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀				

1	2	3	4	5
15,33±1,02	17,50±0,71	19,75±0,25	21,75±0,25*	6,42±0,53*
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀				
14,33±0,56	17,17±0,67	20,67±1,03	24,50±0,90	10,17±0,20*
Затравка Т-2 токсином 2(ПДК)				
14,67±0,41	17,33±0,63	19,83±0,74	23,00±0,67	8,33±0,20
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀ + Т-2 токсином (2 ПДК)				
15,00±0,71	17,00±0,71	18,50	20,50	5,50
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀ + Т-2 токсином (2 ПДК)				
14,67±0,41	17,33±0,87	21,17±0,41	24,50±0,41	9,83±0,65

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

При длительном поступлении в организм поросят диоксина в дозе 15 мкг/кг массы тела отмечалось снижение концентрации эритроцитов на 45 сут исследования на 20%, гемоглобина соответственно – на 12%. Количество лейкоцитов уменьшалось на 15 и 30 сут на 25 и 16%, к 45 сут показатель возвращался к фоновой величине.

Гематологические показатели поросят группы, получавшей диоксин в дозе 7,5 мкг/кг массы тела, оставались в пределах фоновых величин, и были схожи с биологическим контролем.

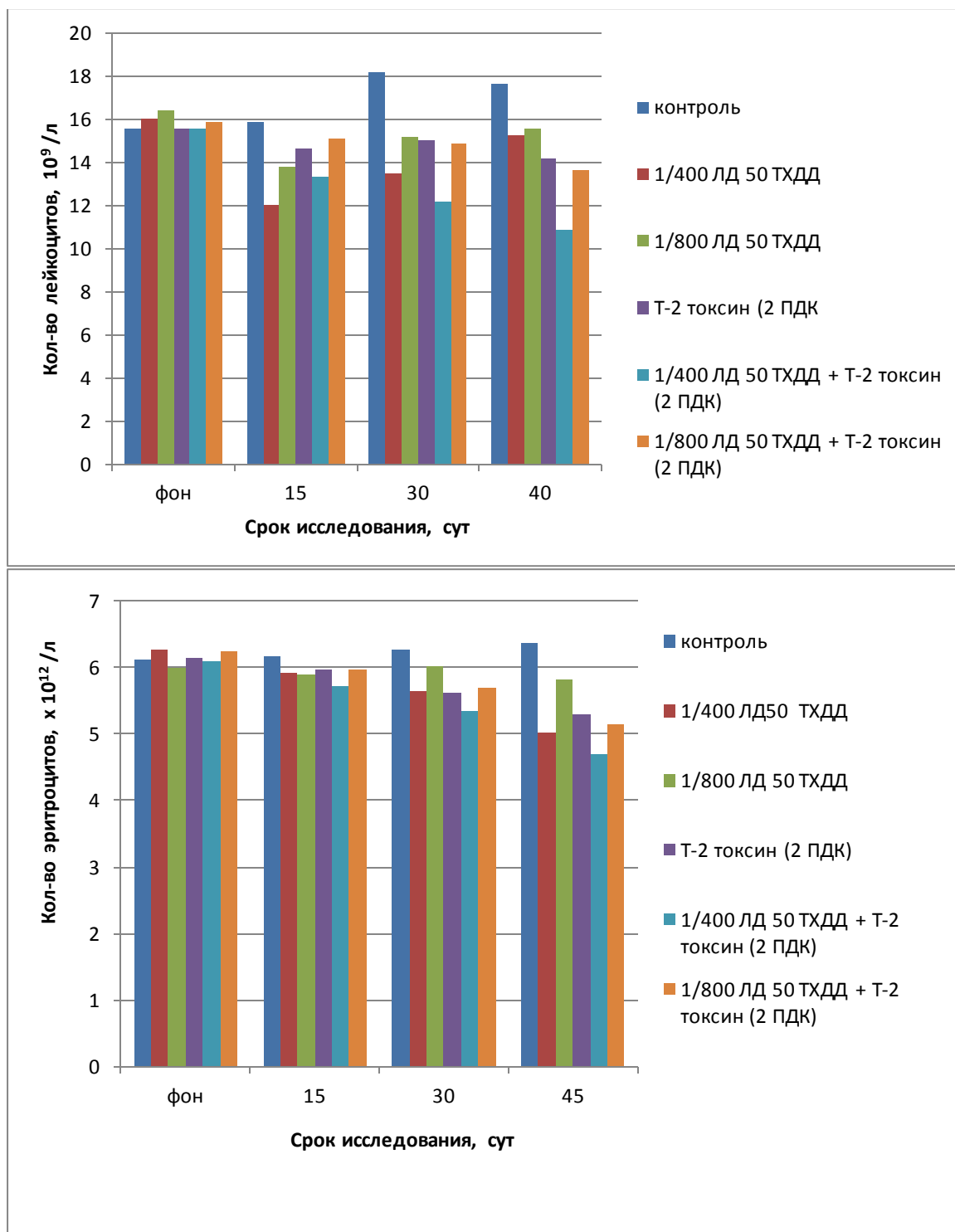


Рисунок 9 – Содержание эритроцитов и лейкоцитов в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Как видно из диаграммы (рис. 9), в группе животных получавших Т-2 токсин результаты гематологических исследований показали понижение количества эритроцитов на 14%. Изменение содержания гемоглобина и лейкоцитов не наблюдалось.

У животных пятой группы отмечали понижение концентрации эритроцитов к 30 и 45 сут опыта на 12 и 23%, гемоглобина - соответственно на 16 и 22 %, лейкоцитов -22 и 30%.

В шестой группе поросят, получавшей диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ и Т-2 токсина в количестве 2 ПДК, понижение количественных показателей гемопоэза было менее значительными к 45 сут снижение составило 17%, гемоглобина -13%, лейкоцитов – 14% соответственно от фона.

Как видно из таблицы 11, лейкоформула поросят изменялась практически во всех подопытных группах, но более значимые изменения прослеживались у животных получавших токсиканты совместно. Так, у животных, затравленных диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином, эозинофилы в исследуемые сроки снижались на 33, 63 и 100%, моноциты– на 38; 52 и 71% от исходных значений. Отмечалось снижение количества палочкоядерных нейтрофилов на 15, 30 и 45 сут на 43, 52 и 78% и сегментоядерных – на 26, 37 и 52%, в то время как содержание лимфоцитов увеличивалось в данные сроки – на 14, 17 и 25% соответственно.

В группе животных, затравленных диоксином в дозе 7,5 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином, уровень эозинофилов в исследуемые сроки снижалось на 29, 57 и 72%, моноцитов – на 30, 43 и 65%, палочкоядерных нейтрофилов – на 38, 44 и 58%, сегментоядерных – на 18, 24 и 38%, концентрация лимфоцитов превысила исходное значение на 11, 14 и 21%.

Таблица 11 – Лейкограмма крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	15	30	45
1	2	3	4	5
Контроль				
Базофилы, %	0,33±0,20	0,33±0,20	-	0,33±0,20
Эозинофилы, %	1,00±0,35	1,00±0,35	3,33±0,41	1,17±0,20

1	2	3	4	5
Палочкоядерные, %	8,83±0,20	8,67±1,08	12,17±0,74	9,33±0,41
Сегментоядерные,%	14,17±0,74	15,33±1,14	22,67±1,78	31,00±0,74
Лимфоциты, %	72,50±0,71	71,67±1,74	59,83±1,34	53,67±0,89
Моноциты, %	3,33±0,41	3,00±0,20	2,00±0,20	4,50±0,35
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела				
Базофилы, %	0,50±0,35	0,67±0,41	0,50±0,50	-
Эозинофилы, %	1,17±0,20	1,03±0,82	0,85±0,25*	0,50±0,00*
Палочкоядерные, %	9,73±0,20	7,47±1,24	5,75±0,75*	3,75±0,25*
Сегментоядерные,%	14,43±0,71	12,43±1,34	10,75±1,25*	9,50±0,50*
Лимфоциты, %	70,50±0,93	75,73±1,60	80,65±1,75*	85,25±0,25*
Моноциты, %	3,67±0,20	2,67±0,82	1,50±0,25	1,00±0,20*
Затравка диоксином в дозе 7,5 мкг/кг массы тела				
Базофилы, %	0,50±0,00	0,67±0,20	0,83±0,20	0,33±0,20
Эозинофилы, %	1,17±0,20	1,33±0,20	3,33±0,20	1,00±0,20
Палочкоядерные, %	9,83±0,20	9,17±0,54	12,83±0,54	11,00±0,35
Сегментоядерные,%	14,33±0,89	15,67±0,54	23,33±1,08	31,17±0,74
Лимфоциты, %	70,33±1,08	69,33±0,74	54,33±1,74*	52,17±1,14
Моноциты, %	3,83±0,20	3,00±0,20	2,33±0,41	3,00±0,35*
Затравка Т-2 токсином в дозе 200 мкг/кг корма/сут				
Базофилы, %	0,83±0,20	0,50±0,00	0,50±0,35	0,33±0,20
Эозинофилы, %	1,00±0,35	0,83±0,20	2,67±0,20	1,00±0,61
Палочкоядерные, %	9,00±0,00	8,17±0,20	8,50±0,50*	8,67±0,54
Сегментоядерные,%	15,17±0,74	10,67±1,08*	12,17±0,74*	14,33±0,41
Лимфоциты, %	70,50±0,20*	76,00±0,54	72,17±0,82*	73,00±2,55*
Моноциты, %	3,50±0,35	3,83±1,34	2,17±0,20*	2,67±1,14*
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2ПДК)				
Базофилы, %	0,67±0,20	0,33±0,20	1,00±0,20	0,50
Эозинофилы, %	1,00±0,35	0,67±0,20	0,33±0,20*	-

1	2	3	4	5
Палочкоядерные, %	9,00±0,00	5,16±0,20*	4,33±0,20*	2,00
Сегментоядерные,%	14,50±0,71	10,67±0,20*	9,17±0,54*	7,00
Лимфоциты, %	71,33±0,20	81,00±0,35	83,50±0,94*	89,50
Моноциты, %	3,50±0,35	2,17±0,20*	1,67±0,20	1,00
Затравка диоксином в дозе 7,5 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2ПДК)				
Базофилы, %	0,83±0,20	0,50±0,00	0,67±0,20	0,33±0,20
Эозинофилы, %	1,17±0,20	0,83±0,20	0,50±0,00*	0,33±0,20*
Палочкоядерные, %	8,67±0,20	5,33±0,20*	4,83±0,20*	3,67±0,54*
Сегментоядерные,%	15,50±0,35	12,67±0,20*	11,83±1,14*	9,67±0,89*
Лимфоциты, %	70,00±0,35*	78,00±1,41	80,00±1,27*	84,67±0,54*
Моноциты, %	3,83±0,20	2,67±0,54	2,17±0,20	1,33±0,20*

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

2.2.3.2 Биохимические исследования

Воздействие исследуемых ксенобиотиков на биохимические процессы в организме поросят отражалось на показателях печеночной пробы и некоторых показателях белкового, углеводного и жировых обменов.

У поросят второй группы, отмечалось понижение содержания общего белка на 30 и 45 сут опыта на 13 и 19%, альбуминов – на 14 и 30%. Концентрация α -глобулинов снижалась на 15 сут на 17%, а к 45 сут данный показатель возвращался к фоновым значениям. В представленные сроки исследований наблюдалось повышение концентрации β -глобулинов на 30, 36 и 58%, а содержание γ -глобулинов увеличивалось лишь к концу опыта –на 15%, соответственно в сравнении с фоном.

В сыворотке крови поросят, третьей группы, изменений в содержании общего белка и его фракций практически не наблюдалось, отмечалось лишь повышение β -глобулинов на 45 сут на 15%.

У опытных поросят, получавших микотоксин, отмечалось понижение альбуминов на 30 сут эксперимента на 14%, и повышение концентрации β -глобулинов на 10%, Концентрация γ -глобулинов увеличивалась на 10% к концу опыта.

У животных получавших сочетано диоксин (1/400 ЛД₅₀) и Т-2 токсин (2 ПДК) отмечали понижение содержания общего белка на 15, 30 и 45 сут опыта на 14; 21 и 28% (рис. 10). Концентрация альбуминов уменьшалась на 30 и 45 на 15 и 35%. Прослеживалось повышение концентрации β -глобулинов в исследуемые сроки на 23, 38 и 54% (рис. 11).

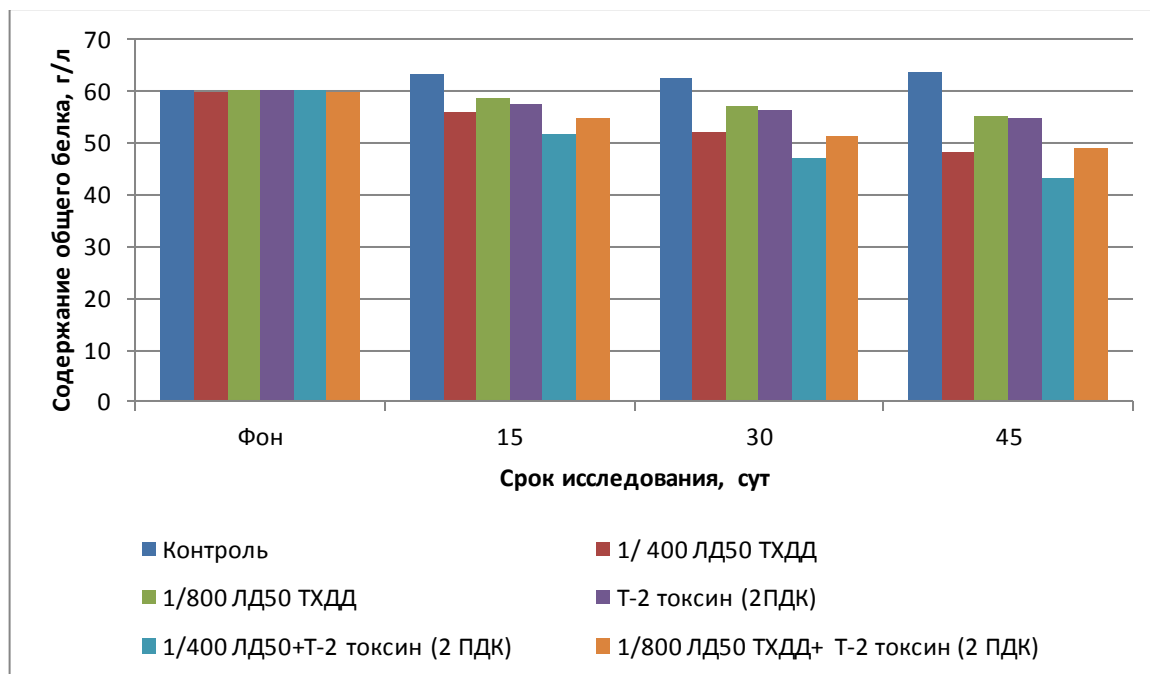


Рисунок 10 – Содержание общего белка в сыворотке крови поросят затравленных диоксином и Т-2 токсином.

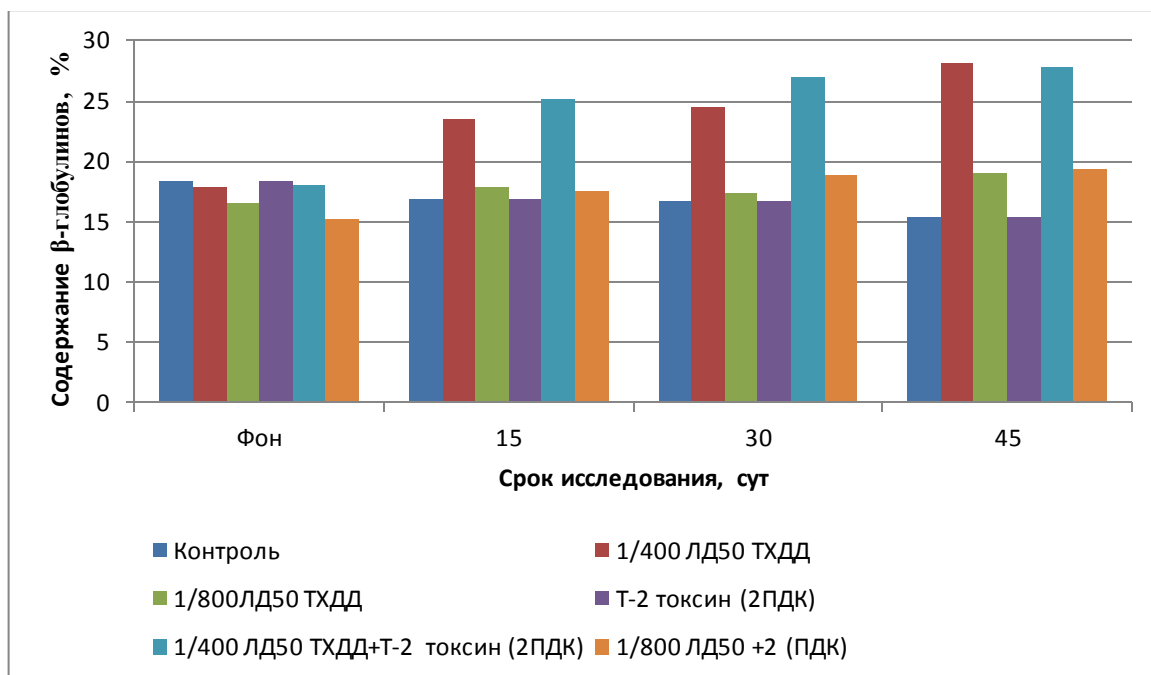


Рисунок 11 – Содержание β -глобулинов в сыворотке крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Фракция γ -глобулинов повышалась в начале и в конце исследований на 15 и 18%, соответственно в сравнении с фоном.

В шестой группе снижение уровня общего белка к 45 сут составило 18%, альбуминов –15%. Уровень β -глобулинов превысил фоновые значения в исследуемые сроки на 14, 17 и 20%, γ -глобулинов – на 11, 13 и 10%.

Как видно из таблицы 11, у поросят, получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀, активность АЛТ имела тенденцию к резкому подъему с последующим понижением к концу исследования, характеризуясь превышением в исследуемые сроки в 3,6,2,4 и 1,6 раза по сравнению с фоном. В третьей опытной группе данный показатель повышался в 1,7,1,3 и 1,2 раза на 15, 30 и 45 сут соответственно. Уровень АСТ во второй и третьей группах повысился к концу опыта в 2,5; и 1,4 раза, по сравнению с фоном.

Увеличение активности щелочной фосфатазы отмечалось во второй группе животных на 15,30 и 45 сут эксперимента на 41, 80 и 118%, третьей – 10, 19 и 36%, соответственно.

У поросят получавших диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела в исследуемые сроки общий билирубин превысил фоновые значения на 62, 88 и 90%, а в группе животных более меньшую концентрацию диоксина - на 42,46 и 51%.

Прослеживалось увеличение содержания мочевины. Во второй группе животных к концу опыта она составила 2,7, третьей – 1,5 раза. Концентрация креатинина повысилась соответственно на 26 и 13%.

Уровень глюкозы во второй группе снижался на 19%, в третьей опытной группе данный показатель не изменялся. Содержание амилазы повысилось у животных, отравленных диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела на 15,30 и 45 сут эксперимента в 2,1; 3,1 и 3,3 раза, 7,5 мкг/кг массы тела – на 18; 27 и 33%, соответственно (таблица 12).

Содержания холестерина в сыворотке крови поросят второй группы превысил исходное значение на 45 сут опыта на 46, и третьей- 13%.

В группе животных получавших Т-2 токсин АЛТ и АСТ характеризовалась превышением исходных величин на 15 сут на 96 и 17%, 30-е - на 45 и 26%, 45-е – 19 и 65%, соответственно. Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови в исследуемые сроки превысило фоновые значения на 18, 33 и 37%. Уровень холестерина на 19% повышался на 45 сут, креатинина – на 12%. Концентрация билирубина в исследуемые сроки увеличивалась на 43, 65 и 89%, мочевины – на 30, 40 и 57%, амилазы – 15, 31 и 50%. Концентрация глюкозы понизилась на 30 и 45 сут на 13 и 15%.

Активность аланинаминотрансферазы характеризовалась превышением исходных величин в пятой группе поросят в данные сроки исследования в 6,5, 4,6 и 3 раза. В шестой группе получавшей сочетано диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ и Т-2 токсин (2ПДК) активность данного фермента повышалась в 2,4, 1,7 и 1,3 раза. Уровень аспартатаминотрансферазы к 45 сут изменялся в обеих группах получавших токсиканты сочетано и повышение составило в 3,7 и 2,1 раза, соответственно по сравнению с фоном.

Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови поросят, получавших совместно диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг корма, на 15, 30 и 45 сут исследования превысило фоновые значения на 87, 120 и 140%, в группе, затравленной диоксином в дозе 7,5 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином, – на 48, 79 и 84%, соответственно.

Концентрация общего билирубина в сыворотке крови поросят пятой группы в исследуемые сроки превысила фон в 2,0; 2,9 и 3,1 раза, шестой – в 1,7; 2,0 и 2,3 раза соответственно.

Увеличение содержания мочевины в пятой группе животных к 45 сут составило 3,6, шестой – 2,1 раза. Отмечено повышение уровня креатинина, в группах получавших токсиканты сочетано на 32 и 17% соответственно.

Наблюдалось снижение уровня глюкозы на 46% в пятой, 22% - в шестой группах. Содержание амилазы у животных, отравленных диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином повысилось на 15; 30 и 45 сут эксперимента в 2,6; 3,4 и 3,8 раза. У поросят, затравленных диоксином в дозе 7,5 мкг/кг и микотоксином – 1,3; 1,4 и 1,7 раза. Концентрация холестерина в сыворотке крови пятой группы повышалась на 45 сут на 69%, шестой - 37%.

Таблица 12 - Биохимические показатели сыворотки крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	15	30	45
1	2	3	4	5
Контроль				
Общий билирубин, мкмоль/л	2,55±0,08	3,36±0,11	3,47±0,12	3,42±0,11
Глюкоза, ммоль/л	4,22±0,44	4,18±0,43	4,55±0,47	4,98±0,52
Холестерин, ммоль/л	2,37±0,15	2,36±0,15	2,29±0,15	2,30±0,15
Креатинин, мкмоль/л	41,20±1,59	42,93±1,76	44,17±1,71	43,65±1,70

1	2	3	4	5
Мочевина, ммоль/л	4,31±0,08	4,53±0,08	4,95±0,09	5,60±0,11
АЛТ, Е/л	10,37±0,64	11,78±0,73	11,61±0,72	11,93±0,74
АСТ, Е/л	13,53±1,33	14,90±1,47	15,29±1,50	15,40±1,47
Коэф. Де Ритиса	1,30±0,07	1,26±0,07	1,31±0,07	1,29±0,07
Амилаза, Е/л	62,00±2,19	66,55±2,16	66,94±2,37	67,58±2,39
ЩФ, Е/л	189,47±6,12	194,20±6,23	195,17±6,31	197,77±9,16
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела				
Общий билирубин, мкмоль/л	2,52±0,11	4,09±0,17*	4,74±0,06*	4,80±0,20*
Глюкоза, ммоль/л	4,27±0,39	3,85±0,35	3,79±0,41	3,45±0,09*
Холестерин, ммоль/л	2,33±0,22	2,51±0,26	2,71±0,25	3,41±0,32*
Креатинин, мкмоль/л	41,17±1,81	44,48±1,95	49,78±2,19	51,93±2,29*
Мочевина, ммоль/л	4,11±0,18	5,37±0,11*	7,26±0,32*	11,10±0,51*
АЛТ, Е/л	10,22±0,49	36,96±1,82*	24,19±1,56*	16,65±0,77*
АСТ, Е/л	13,13±1,03	18,73±1,48	23,68±1,93*	32,35±2,53*
Коэф. Де Ритиса	1,29±0,05	0,51±0,02*	0,98±0,02*	1,88±0,08*
Амилаза, Е/л	60,23±2,12	127,81±4,50*	188,32±6,63*	200,93±6,33*
ЩФ, Е/л	185,93±3,87	263,13±5,73*	335,35±6,99*	405,83±16,89*
Затравка диоксином в дозе 7,5 мкг/кг массы тела				
Общий билирубин, мкмоль/л	2,70±0,08	3,84±0,12	3,94±0,15	4,08±0,15*
Глюкоза, ммоль/л	4,52±0,51	4,29±0,49	4,50±0,51	4,42±0,59
Холестерин, ммоль/л	2,46±0,11	2,53±0,11	2,58±0,12	2,78±0,12
Креатинин, мкмоль/л	41,73±3,60	43,67±3,76	47,30±4,08	48,23±4,16
Мочевина, ммоль/л	4,27±0,17	4,66±0,18	5,29±0,21	6,50±0,25*
АЛТ, Е/л	10,45±0,84	17,57±1,39*	14,08±1,13	12,87±1,13
АСТ, Е/л	13,63±1,46	15,80±1,69	17,08±1,80	18,78±1,98
Коэф. Де Ритиса	1,30±0,03	0,90±0,02*	1,23±0,03	1,46±0,03
Амилаза, Е/л	61,57±2,73	72,60±3,21	78,39±3,47	81,90±3,65*

1	2	3	4	5
ЩФ, Е/л	185,33±8,09	204,40±8,91	221,73±9,64	251,57±10,91*
Затравка Т-2 токсином				
Общий билирубин, мкмоль/л	2,61±0,08	3,74±0,11	4,30±0,13*	4,93±0,15*
Глюкоза, ммоль/л	4,53±0,56	4,29±0,53	3,93±0,49	3,86±0,48
Холестерин, ммоль/л	2,43±0,16	2,62±0,18	2,67±0,18	2,90±0,19
Креатинин, мкмоль/л	42,30±3,18	45,27±3,41	46,07±3,47	47,50±3,55
Мочевина, ммоль/л	4,23±0,15	5,49±0,19*	5,92±0,20*	6,63±0,23*
АЛТ, Е/л	10,61±0,84	20,82±1,65*	15,38±1,22	12,62±1,00
АСТ, Е/л	13,50±1,57	15,77±1,86	17,00±1,97	22,23±2,61
Коэф. Де Ритиса	1,29±0,20	0,77±0,12*	1,12±0,18	1,78±0,28
Амилаза, Е/л	61,43±2,92	70,65±3,36	80,46±3,85*	92,12±4,40*
ЩФ, Е/л	186,40±8,24	219,97±9,75	248,00±10,79*	255,12±11,20*
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2 ПДК)				
Общий билирубин, мкмоль/л	2,52±0,04	5,10±0,09*	7,25±0,12*	7,94
Глюкоза, ммоль/л	4,30±0,33	3,73±0,28	3,05±0,23*	2,34
Холестерин, ммоль/л	2,37±0,10	3,19±0,14*	3,69±0,16	4,00
Креатинин, мкмоль/л	39,73±0,33	45,90±0,42	48,10±0,44	52,50
Мочевина, ммоль/л	4,20±0,15	8,37±0,25*	9,43±0,35*	15,12
АЛТ, Е/л	10,77±0,71	70,03±4,63*	49,54±3,27*	32,19
АСТ, Е/л	13,54±1,27	29,77±2,79	37,92±3,55	50,10
Коэф. Де Ритиса	1,26±0,12	0,43±0,04*	0,77±0,07*	1,56
Амилаза, Е/л	61,23±2,95	159,20±7,66*	205,17±9,88*	231,45
ЩФ, Е/л	182,67±6,02	342,70±11,31*	403,63±17,00*	438,32
Затравка диоксином в дозе 7,5 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2 ПДК)				

1	2	3	4	5
Общий билирубин, мкмоль/л	2,52±0,10	4,27±0,17*	5,04±0,19	5,78±0,17*
Глюкоза, ммоль/л	4,29±0,38	4,03±0,36	3,48±0,32	3,35±0,30
Холестерин, ммоль/л	2,31±0,19	2,68±0,23	2,85±0,24	3,22±0,25*
Креатинин, мкмоль/л	40,77±2,08	45,22±2,31	46,17±2,34	47,80±2,38
Мочевина, ммоль/л	4,22±0,18	6,76±0,29*	7,52±0,31*	8,87±0,38*
АЛТ, Е/л	10,04±0,72	24,12±1,74*	17,09±1,23*	13,04±0,91
АСТ, Е/л	13,37±1,10	16,83±1,39	18,73±1,53	28,07±2,31*
Коэф. Де Ритиса	1,35±0,18	0,71±0,09	1,11±0,14	2,17±0,29*
Амилаза, Е/л	60,83±1,83	78,47±2,35*	86,69±2,61	103,32±3,03*
ЩФ, Е/л	186,00±3,69	276,80±4,77*	334,87±6,94*	344,08±6,79*

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

Отмечали повышение концентрации продуктов ПОЛ практически во всех подопытных группах. Так, уровень МДА в гемолизате эритроцитов крови поросят второй и третьей группах превысила фоновые значения на 15 сут исследования в 1,8 и 1,1 раза, на 30-е – соответственно в 2,0 и 1,3, 45-е – в 2,2 и 1,5 раза. Уровни диальдегида в плазме крови возросли на 15 сут в 2 и 1,1 раза, на 30-е – в 2,3 и 1,3, 45-е – в 2,5 и 1,4 раза, соответственно в сравнении с фоном.

Как видно из таблицы 13, в группе животных получавших Т-2 токсин на 15, 30 и 45 сут концентрация МДА гемолизата эритроцитов превысила фоновые значения на 80, 84 и 75%, в плазме крови – на 81, 73 и 76%.

Концентрация малонового диальдегида гемолизата эритроцитов крови поросят превысила фоновые значения в пятой и шестой группах на 15 сут опыта соответственно в 2,6 и 1,9 раза, 30-е – в 2,9 и 2,2, 45-е – 3,2 и 2,3 раза. В плазме крови данный альдегид повысился в исследуемые сроки в пятой группе в 2,5; 2,7 и 3 раза, в шестой– в 1,9; 2,3 и 2,5 соответственно.

Таблица 13 - Уровень МДА в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель	Срок исследования (сут) и группа			
	Фон	15	30	45
Контроль				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,63±0,02	0,69±0,03	0,68±0,02	0,67±0,04
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,30±0,07	2,37±0,11	2,33±0,16	2,42±0,03
Затравка диоксином в дозе в дозе 15 мкг/кг массы тела				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,67±0,03	1,22±0,04*	1,35±0,07*	1,50±0,05*
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,27±0,07	4,77±0,14*	5,45±0,25*	6,13±0,20*
Затравка диоксином в дозе в дозе 7,5 мкг/кг массы тела				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,62±0,03	0,76±0,02*	0,88±0,07*	0,98±0,10*
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,25±0,15	2,63±0,07*	2,98±0,15*	3,32±0,12*
Затравка Т-2 токсином				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,63±0,04	1,07±0,04*	1,16±0,07*	1,10±0,03*
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,27±0,15	3,12±0,11*	3,93±0,20*	3,99±0,19*
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг и Т-2 токсином				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,59±0,03	1,51±0,07*	1,69±0,10*	1,8*
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,21±0,11	5,42±0,08*	5,97±0,11*	6,54*
Затравка диоксином в дозе 7,5 мкг/кг и Т-2 токсином				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,66±0,03	1,25±0,03*	1,42±0,05*	1,50±0,03*
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,33±0,08	4,39±0,11*	5,33±0,25*	5,91±0,20*

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

2.2.3.3 Показатели естественной резистентности

В группе поросят, получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ на 15, 30 и 45 сут опыта, фагоцитарная активность снижалась на 14, 19 и 25%, фагоцитарное число - на 18, 27 и 36%, фагоцитарная емкость - на 38, 39 и 39% по сравнению с

исходными значениями (рис. 12). Активность лизоцима сыворотки этих животных понизилась к 45 сут на 27%. Уровень Т- лимфоцитов крови животных в исследуемые сроки понизился на 13, 21 и 24%, В- лимфоцитов - на 13,31 и 39%.

У животных получавших 2,3,7,8 – ТХДД в дозе 7,5 мкг/кг массы тела фагоцитарная активность, индекс, число, емкость, ЛАСК и общее содержание Т-и В- лимфоцитов практически не изменялись.

Отмечено понижение фагоцитарной активности нейтрофилов в четвертой группе животных на 30 и 45 сут исследования на 11 и 19%, фагоцитарного числа - на 11 и 21%. Фагоцитарной емкости в исследуемые сроки снижалось на 13, 15 и 31% в сравнении с фоновыми данными. Активность лизоцима сыворотки была ниже исходного значения на 45 сут на 14%, содержание Т-лимфоцитов - на 15 %, В-лимфоцитов – на 14% соответственно.

При длительном сочетанном поступлении ксенобиотиков в организм поросят наблюдали значительное угнетение неспецифической резистентности. Отмечено понижение фагоцитарной активности нейтрофилов в пятой и шестой группах поросят, на 15, 30 и 45 сут опыта на 30, 29 и 37% и 13, 14 и 19%, фагоцитарного числа – на 27, 35 и 44% и 14, 16 и 25%, фагоцитарной емкости - на 37, 49 и 61% и 18, 22 и 35% в сравнении с исходными данными. Активность лизоцима сыворотки крови снизилась в исследуемые сроки на 19, 21 и 28 % в пятой и 13, 14 и 20% в шестой группах (рис. 13).

Прослеживались количественные изменения в содержании тимусзависимых и бурса зависимых клеток. Так, уровень Т-лимфоцитов в крови животных получавших сочетано диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в количестве 200 мкг/кг корма в сут на 15, 30 и 45 сут опыта понизился на 19. 24 и 31%, В-лимфоцитов - на 20, 35 и 44%. В шестой группе поросят отмечалось понижение уровня Т- и В-лимфоцитов на 30 сут– на 14 и 17%, на 45 сут–на 17 и 21% соответственно (рис. 14, 15).

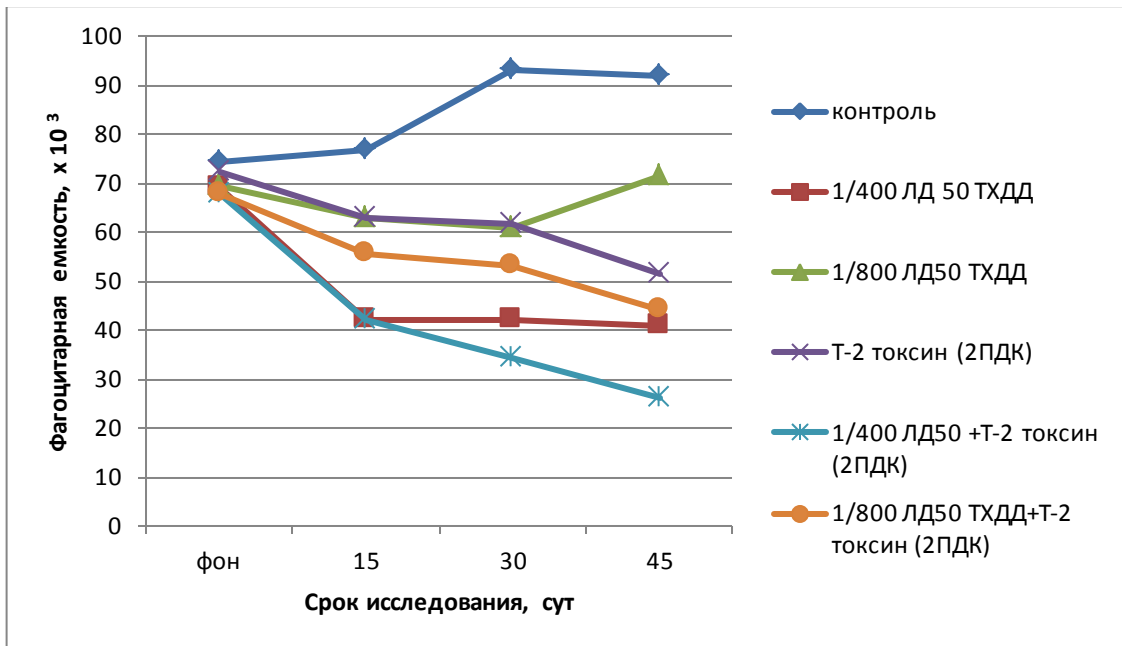


Рисунок 12– Фагоцитарная емкость крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

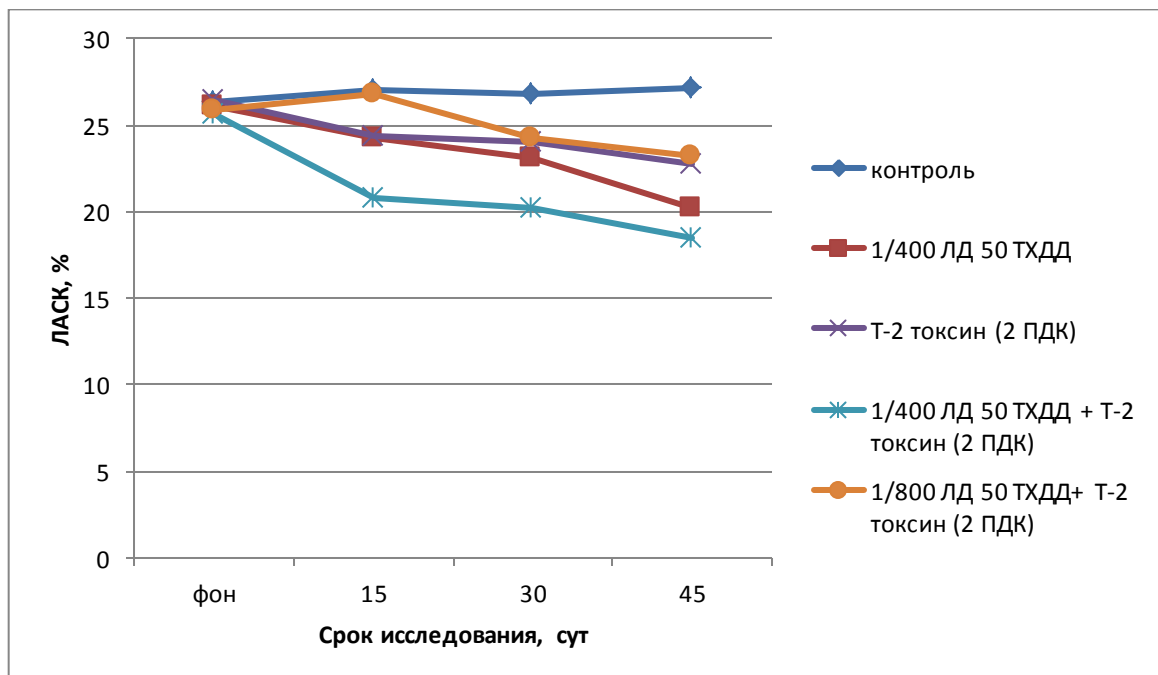


Рисунок 13 – Лизоцимная активность сыворотки крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

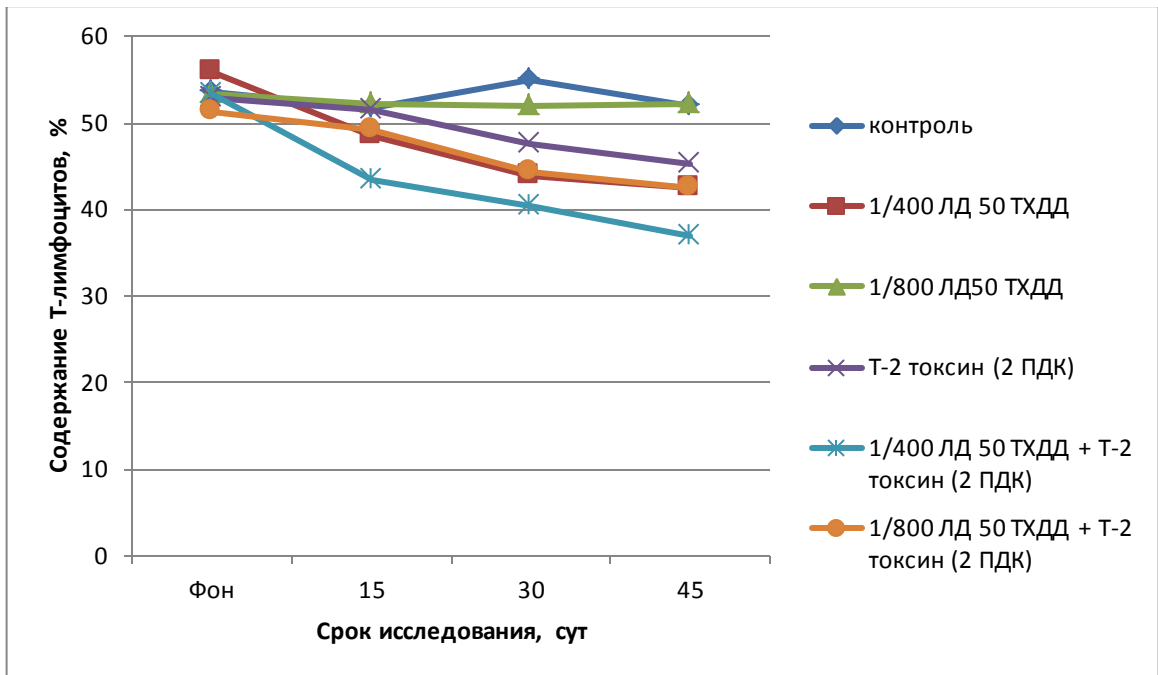


Рисунок 14 – Содержание Т-лимфоцитов в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

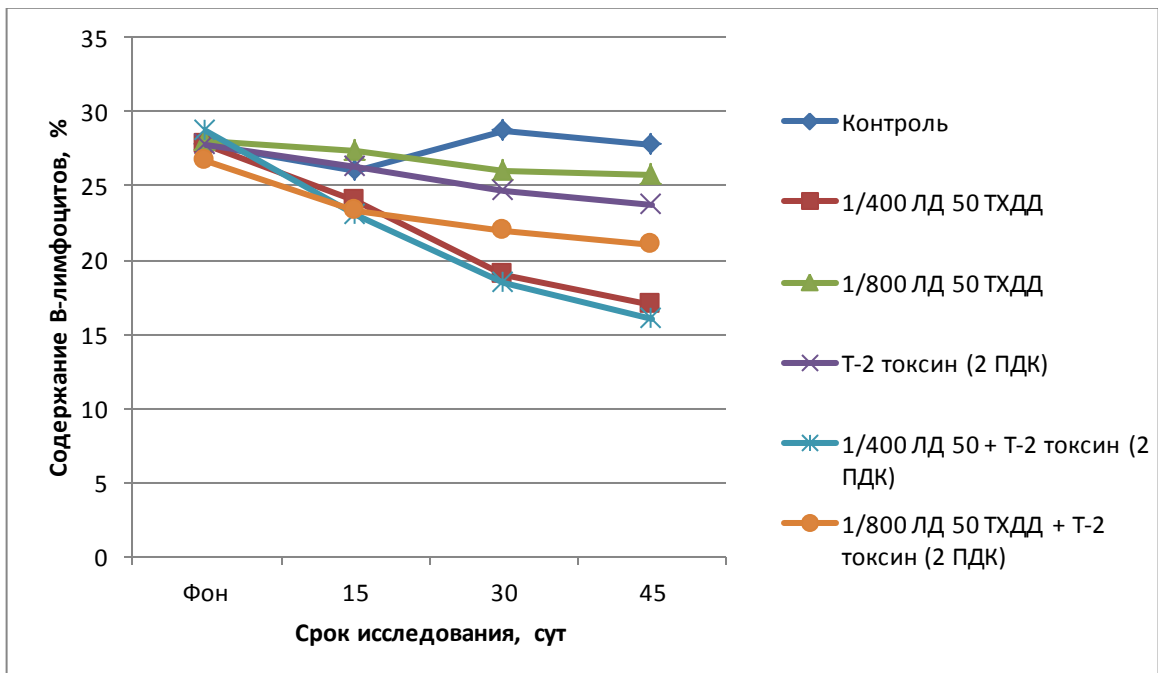


Рисунок 15- Содержание В-лимфоцитов в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

2.2.3.4 Патоморфологические исследования

При вскрытии поросят, получавших диоксин в дозе 15 мкг/кг в сут, отмечали истощение, отсутствие жировых отложений в подкожной клетчатке, синюшность слизистых оболочек, кожа в паховой области была окрашена в бурый цвет. Печень характеризовалась увеличением в объеме, дряблой консистенцией, крове наполненностью, окраской паренхимы в темно-коричневый цвет, желчный пузырь растянут. В почках граница между корковым и мозговым слоями была сглажена. Мочевой пузырь наполнен мочой бурого цвета, слизистая бледно-розовая. Легкие отечны, бледные, тестоватой консистенции при пальпации. Сердце имело участки точечных и полосчатых кровоизлияний. Селезенка не увеличена в размере, вишнево-красного цвета, слегка набухшая, дряблой консистенции, края тупые. Серое вещество головного мозга отечно, кровеносные сосуды умеренно кровенаполнены.

При вскрытии поросят, получавших 2,3,7,8 – ТХДД в дозе 7,5 мкг/кг живой массы, существенных визуальных изменений в органах не наблюдали.

В группе животных получавших Т-2 токсин отмечали гиперемиию слизистой оболочки тонкого отдела кишечника, красно-коричневую окраску печени, слабую выраженную границу между корковым и мозговым веществом почек, отечность вещества головного мозга, кровенаполненность сосудов. Видимых изменений в легких, сердце и селезенке не отмечались.

У животных, подвергнутых сочетанному воздействию диоксина в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсина, отмечали истощение, отсутствие жировых отложений в подкожной клетчатке, гиперемиию конъюнктивы и слизистой оболочки носовой полости. Кожа паховой области была окрашена в бурый цвет. При вскрытии обнаруживали скопление серозной жидкости в брюшной полости. Желудок и тонкий отдел кишечника умеренно наполнены кормом, их серозная оболочка и брыжейка инъецированы кровеносными сосудами, слизистая в состоянии катарального воспаления. В толстом отделе присутствовали каловые массы кашицеобразной консистенции, слизистая была анемичной. Печень характеризовалась незначительным увеличением в размере,

дряблой консистенцией, выраженной зернистостью, признаками венозного застоя, имелись участки от бело-желтого до темно лилового цвета. Легкие в состоянии катарального воспаления. Сердечная мышца дряблая, бледная. Вещество головного мозга отечно, кровеносные сосуды кровенаполнены. Почки умеренно упругие, капсула органа снимается легко, граница между корковым и мозговым слоями сглажена. Мочевой пузырь был умеренно наполнен мочой бурого цвета, слизистая оболочка бледно-розовая. Селезенка в размере не увеличена, вишнево-красного цвета, края тупые.

В шестой группе животных получавших сочетано токсиканты, печень несколько увеличена в размере, дряблой консистенции, по краям органа имелись темно-фиолетовые участки. Сердце вытянутое, миокард темно-красного цвета, коронарные сосуды умеренно кровенаполнены. Легкие красно-розового цвета, края острые. Почки упругие, граница между корковым и мозговым слоями слабо выражена. Мочевой пузырь умеренно наполнен мочой соломенного цвета, слизистая бледно-розовая. Селезенка без видимых изменений.

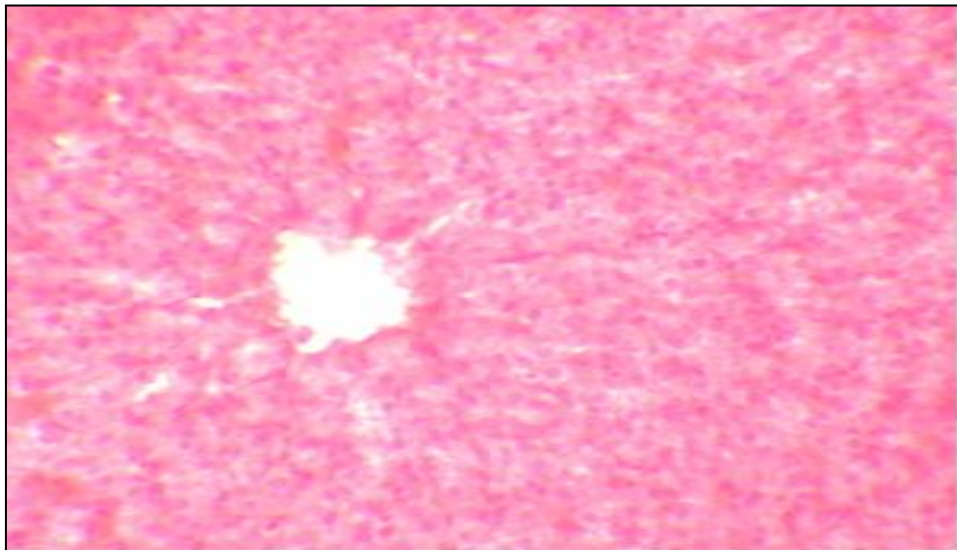
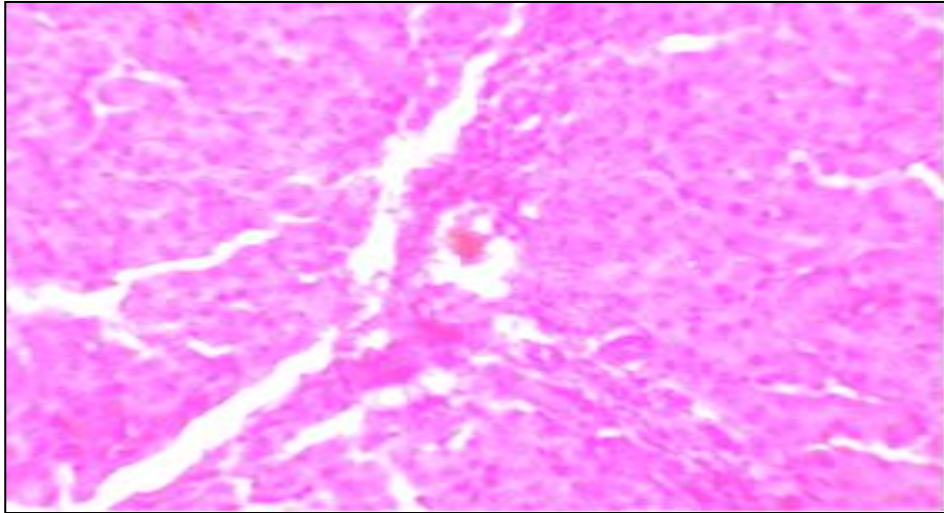


Рисунок 16 –Печень контрольного животного (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

При гистологическом исследовании органов поросят, подвергнутых воздействию диоксина в дозе $1/400$ ЛД₅₀, в отличие от контроля (рис. 16), в печени развивалась дистрофия гепатоцитов с некрозами некоторых из них,

расположенных центрлобулярно. На периферии долек наблюдалась полиморфноклеточная пролиферация в портальных трактах и скоплений микрофагальных клеток в синусоидах. Данные процессы отмечались и в органах третьей группы поросят, но с менее выраженными изменениями (рис. 17). В четвертой группе получавшей Т-2 токсин так же отмечались дистрофические процессы в тканях печени (рис. 18).

а)



б)

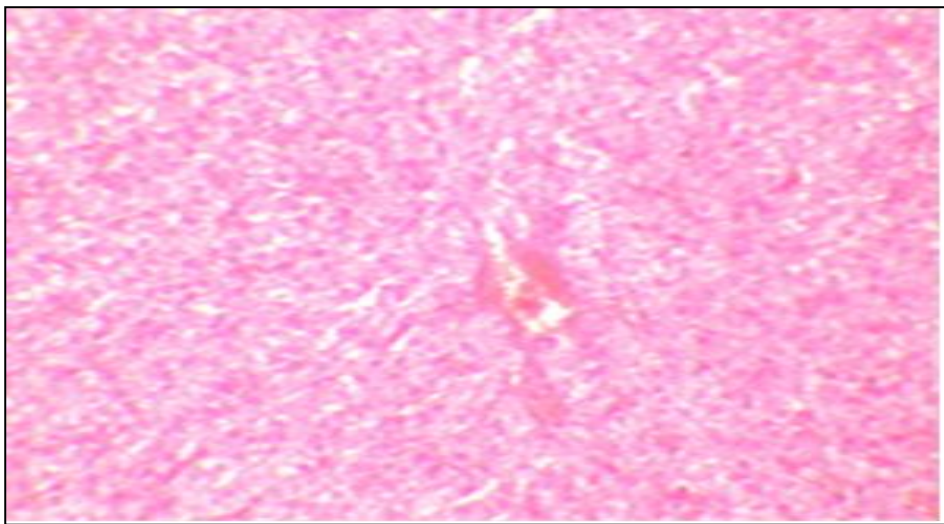


Рисунок 17 -Печень животных, получавших диоксин: а) в дозе 1/400 ЛД₅₀, б) в дозе 1/800 ЛД₅₀. Дистрофия и некроз гепатоцитов с полиморфноклеточной пролиферацией в портальных трактах и скоплением микрофагальных клеток в синусоидах печени поросят (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

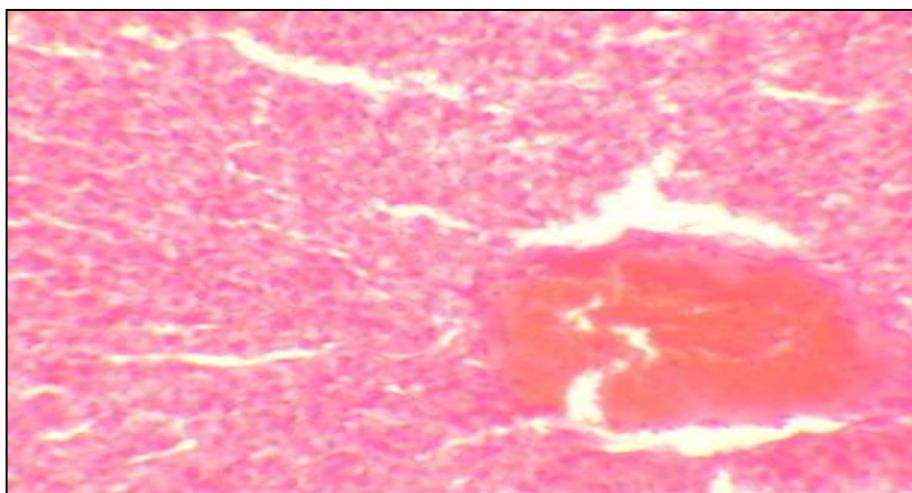


Рисунок 18- Печень поросенка получавшего Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Белковая дистрофия гепатоцитов(окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

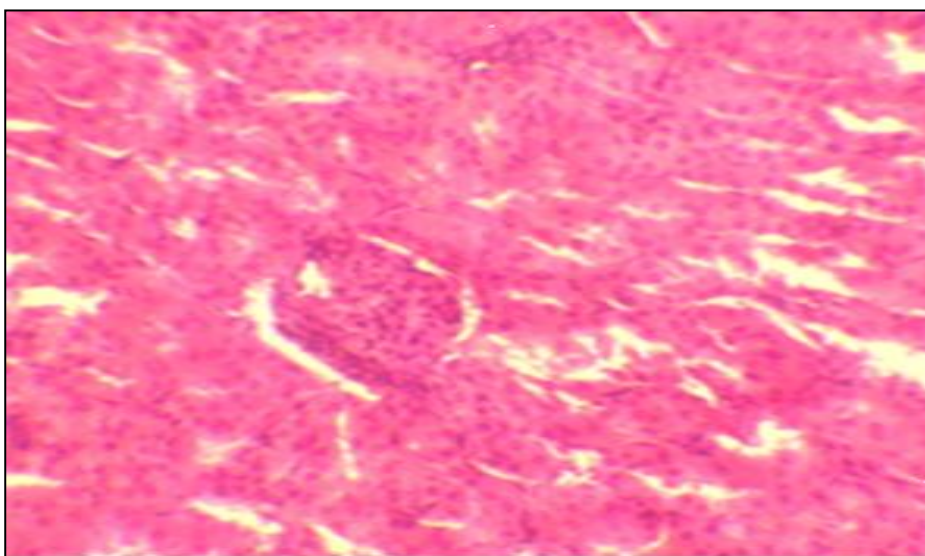
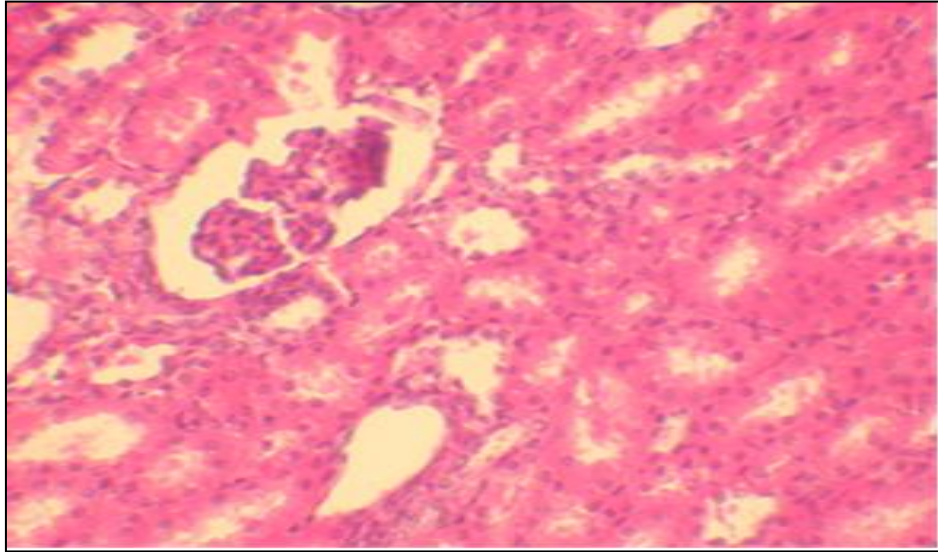


Рисунок 19 – Почка контрольного животного (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20)

В почках подопытных животных затравленных диоксином и Т-2 токсином в отдельности гистоструктура отличалась от контроля (рис. 19). Обнаруживалось мутное набухание клеток эпителия извитых канальцев (белковая дистрофия) с очаговой десквамацией и слабо выраженными некробиозами, при этом в почках поросят, затравленных в дозе $1/800$ ЛД₅₀ некрозы обнаруживались на меньшей площади (рис. 20, 21).

а)



б)

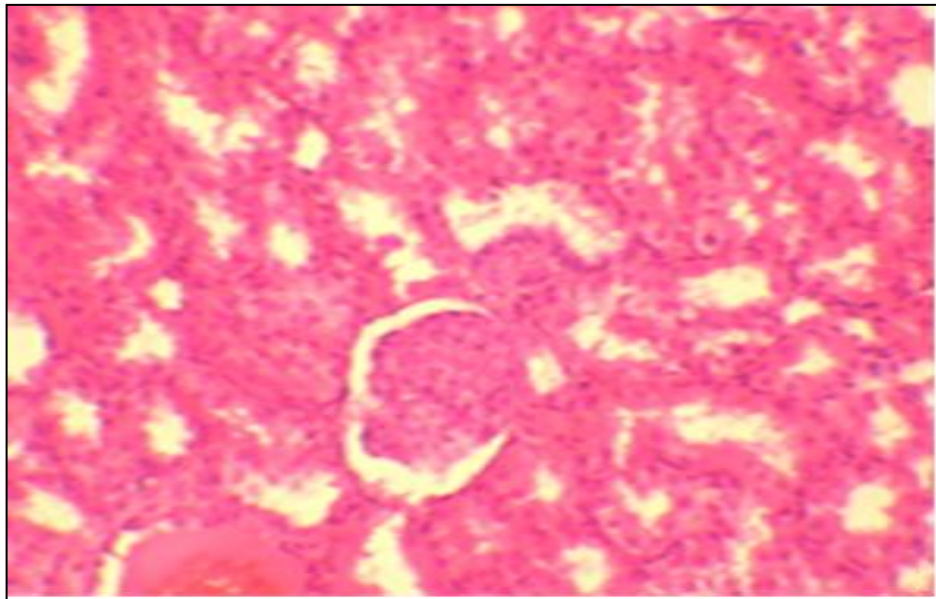


Рисунок 20 – Почка поросенка, получавшего диоксин: а) в дозе 1/400 ЛД₅₀, б) в дозе 1/800 ЛД₅₀. Белковая дистрофия и некробиоз эпителиоцитов извитых канальцев (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20)

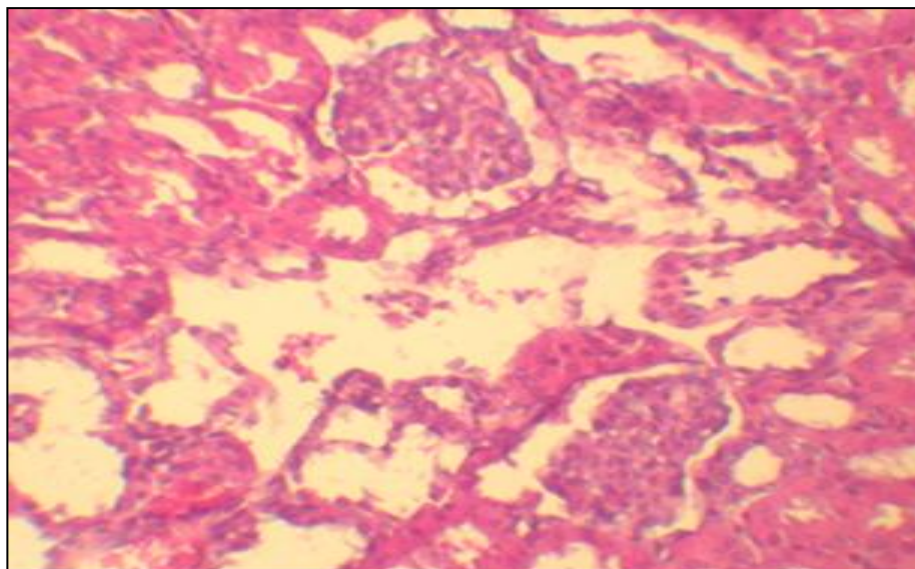


Рисунок 21 – Почки поросенка, получавшего Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Белковая дистрофия и очаговые некробиозы эпителия извитых канальцев (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20)

В головном мозге животных, которым давали диоксин в отдельности также наблюдались сателлитоз и нейронофагия (скопление клеток микроглии вокруг некоторых нейронов, фагоцитоз единичных нейронов). Все описанные изменения имели большую выраженность при более высокой концентрации ксенобиотика и меньшую при дозе 7,5 мкг/кг живой массы 2,3,7,8-ТХДД (рис. 23, 24).

У поросят получавших Т-2 токсин на уровне 2 ПДК в тканях мозга проявлялось набухание стенок сосудов (рис. 25). Отличительным признаком действия данного токсина можно назвать преобладание дистрофических изменений с проявлением отёка стенок сосудов, нарушением проницаемости сосудов, развитием периваскулярных отёков, дистрофии нервных клеток с внутриклеточным отёком. Влияние диоксина приводило, прежде всего, к пролиферативной реакции в головном мозге.

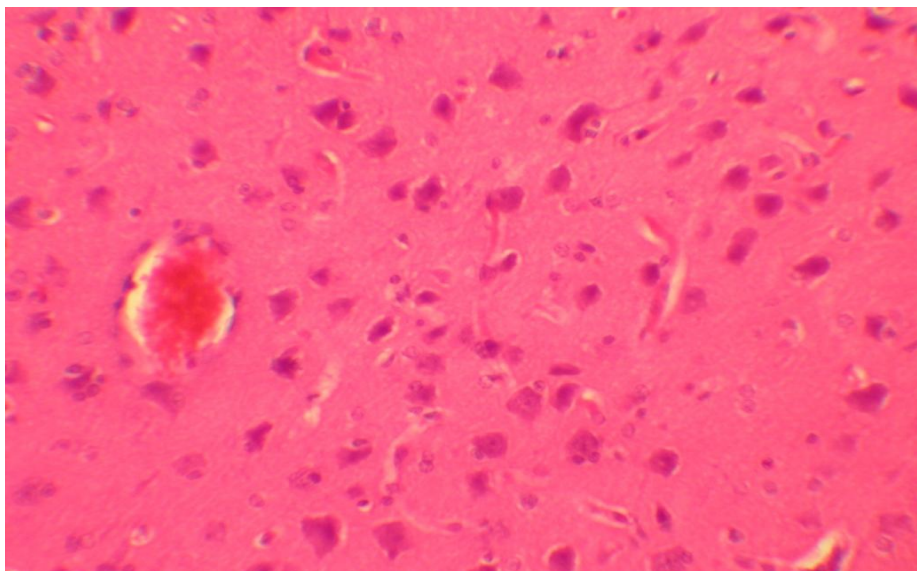


Рисунок 22 – Головной мозг контрольного животного (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20)

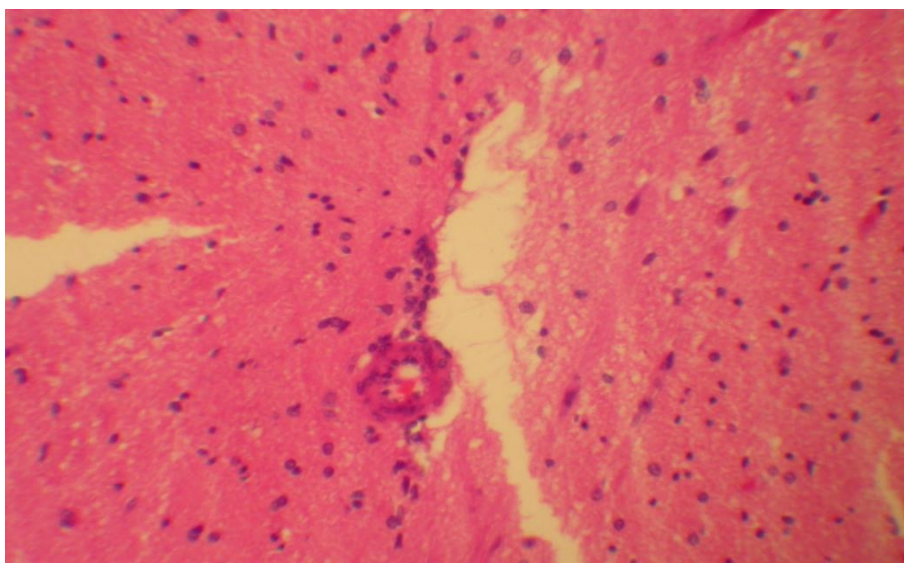


Рисунок 23 - Головной мозг поросенка, получавшего диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀. Периваскулярная круглоклеточная инфильтрация (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

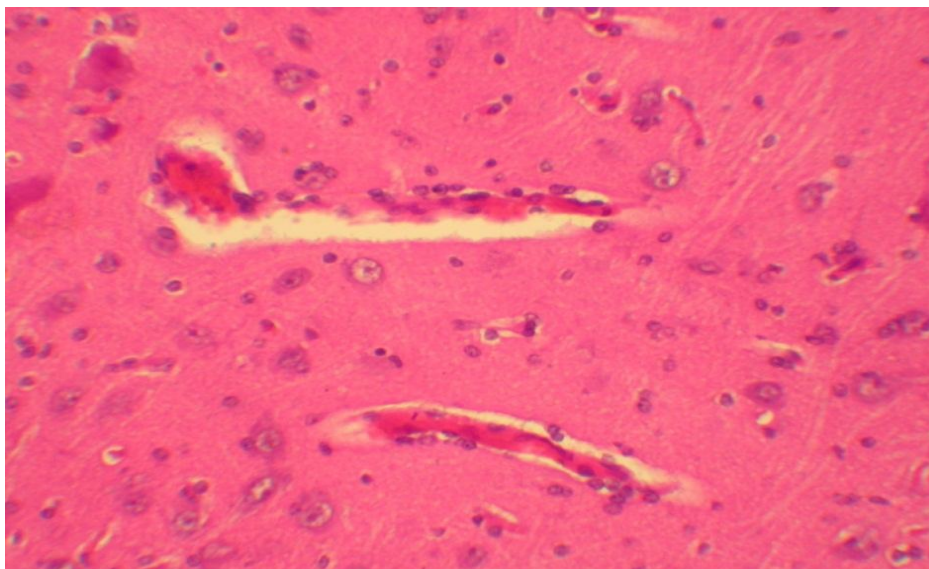


Рисунок 24 – Головной мозг поросенка, затравленного диоксином в дозе 1/800 ЛД₅₀. Клетки микроглии периваскулярно, периваскулярный отёк (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

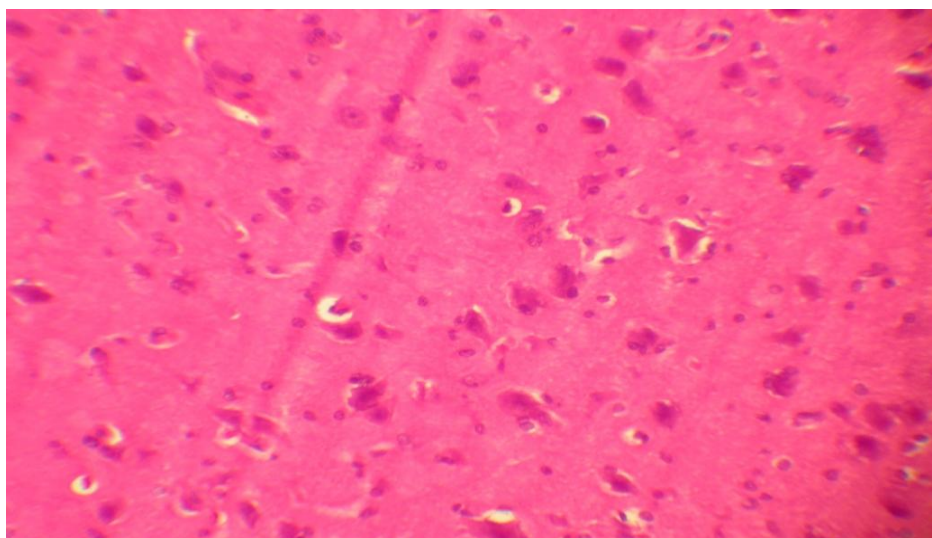


Рисунок 25- Головной мозг поросенка, получавшего Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Внутриклеточный отёк (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20)

У поросят, которые получали токсиканты совместно, гистологические изменения были более выраженные, особенно в группе животных получавших сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в количестве 2 ПДК.

В печени поросят пятой и шестой групп наблюдали дистрофию клеток с некрозами некоторых из них, периваскулярные кровоизлияния, межуточный отек и полиэкссудативную инфильтрацию (рис. 26, 27). Отмечали дистрофические изменения эпителия извитых канальцев почек (в виде белковой дистрофии) с очаговыми некробиозами и десквамацией эпителия (рис. 28, 29). В головном мозге прослеживалась дистрофия нейронов и периваскулярный отёк (рис. 30, 31).

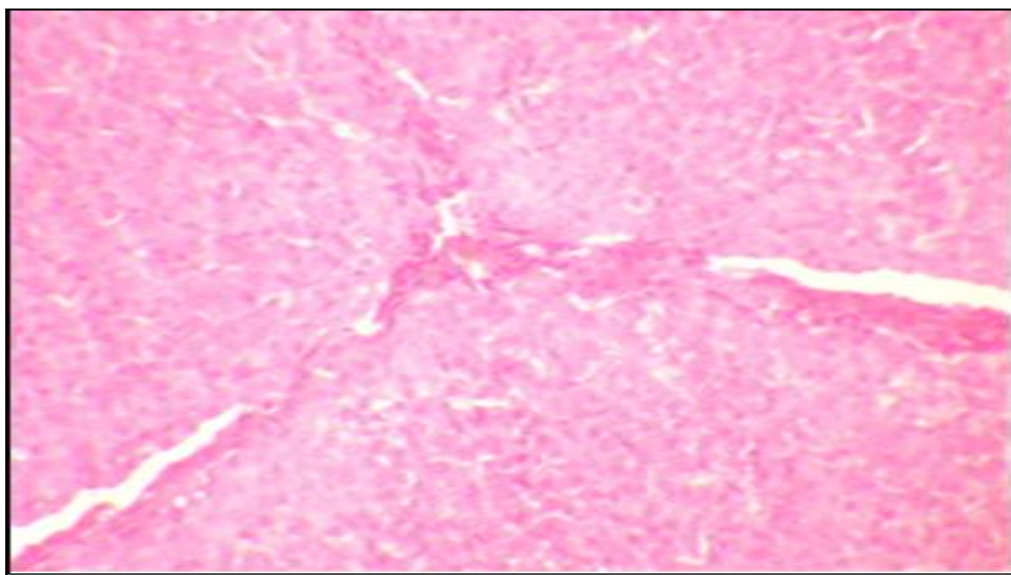


Рисунок 26 – Печень поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Дистрофия и некроз гепатоцитов (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

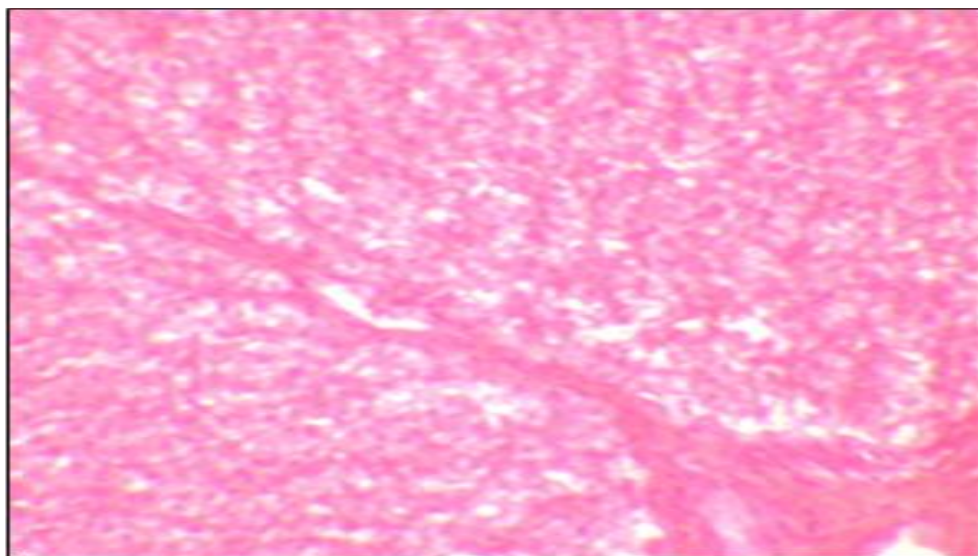


Рисунок 27 – Печень поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Дистрофия и некроз гепатоцитов (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

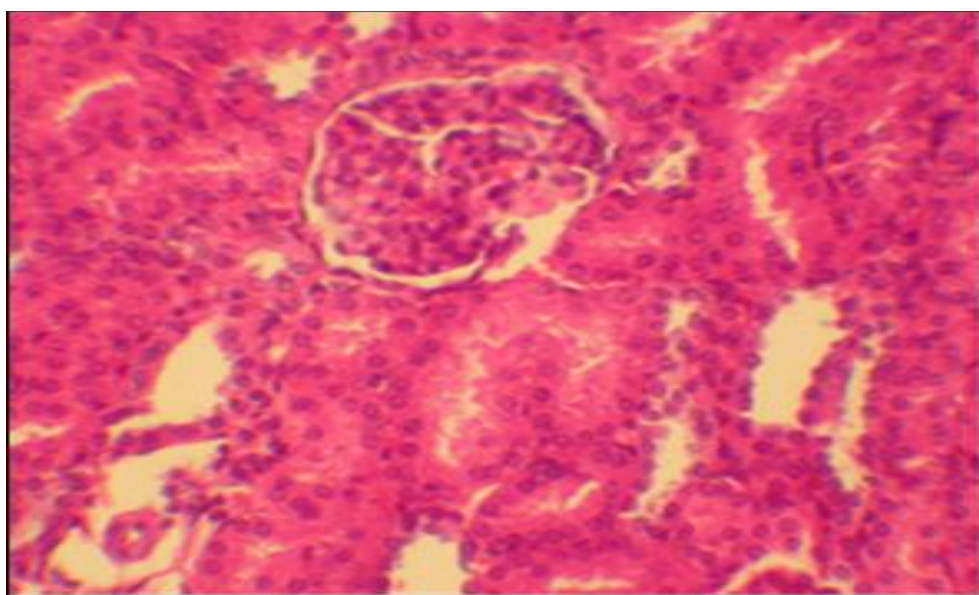


Рисунок 28- Почка поросенка, получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Белковая дистрофия, очаговые некробиозы и десквамация эпителиоцитов извитых канальцев (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

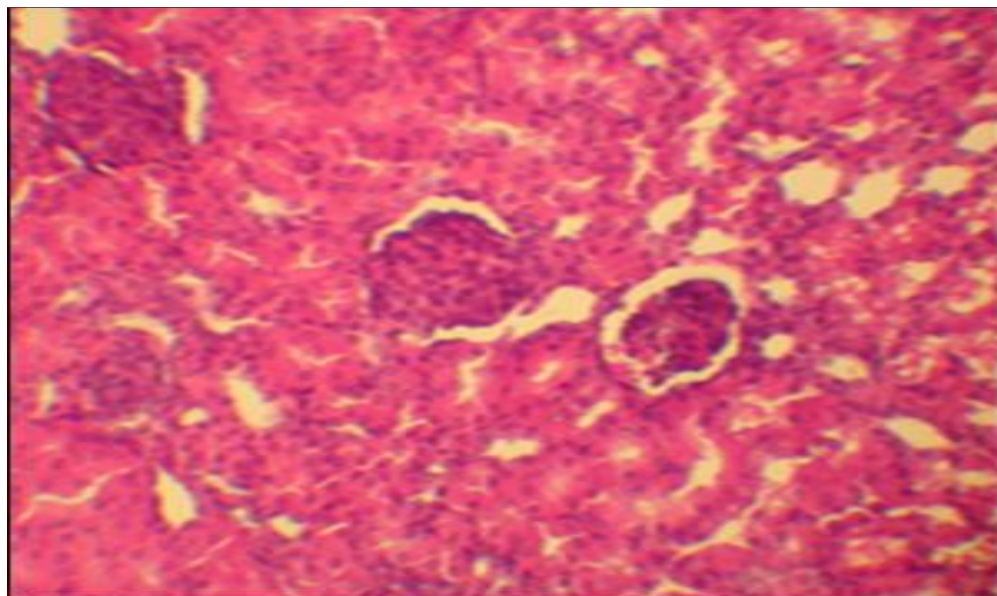


Рисунок 29 - Почка поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Белковая дистрофия, очаговые некробиозы и десквамация эпителиоцитов извитых канальцев (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

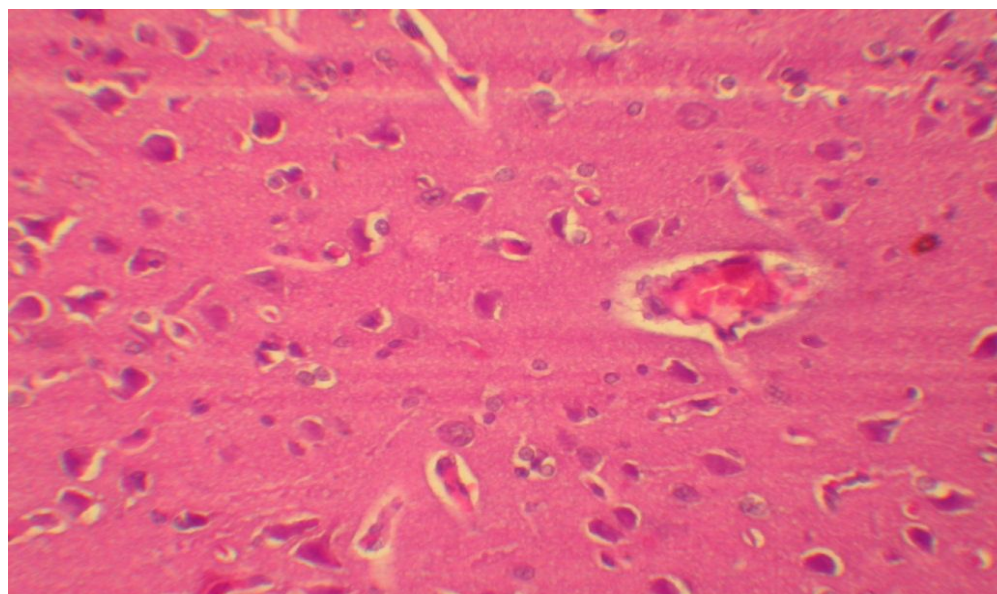


Рисунок 30 – Головной мозг поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Дистрофия нейронов, периваскулярный отёк(окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

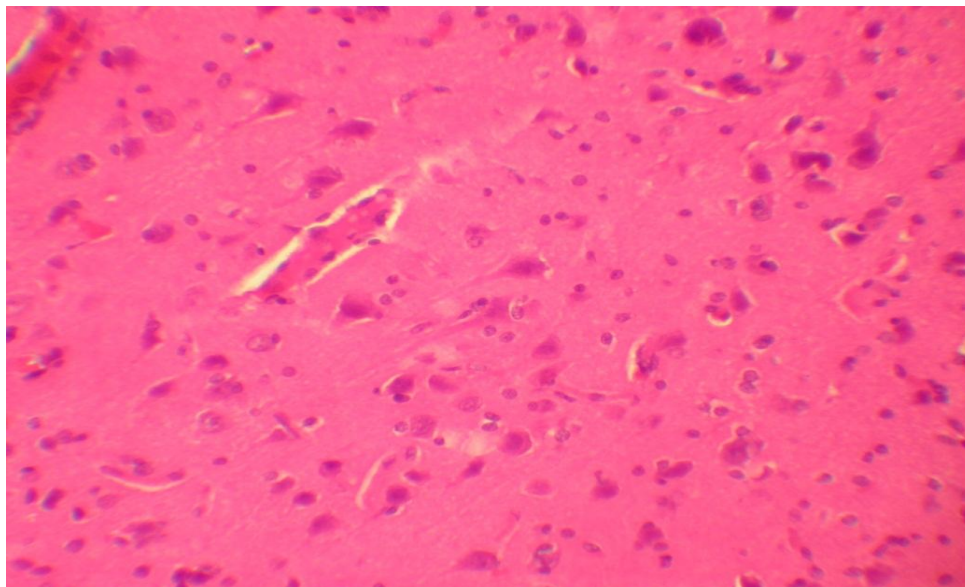


Рисунок. 31 - Головной мозг поросенка получавшего сочетание диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Дистрофия нейронов (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

2.2.3.5 Определение содержания микроэлементов в органах поросят

Известно, что ксенобиотики поступая в организм животных, вызывают нарушение всех видов обмена веществ с том числе и минерального. Кроме того токсиканты влияя на кишечник нарушают всасываемость питательных веществ. Поэтому было проведено ряд исследований по изучению содержания и распределения микроэлементов в организме животных.

В группе получавшей диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ содержание меди в печени и костях не изменялось, а в почках, сердце и мышцах снижалось на 36, 23 и 41% соответственно. Отмечалось снижение количества цинка в почках, сердечной мышце и костях на 12, 19 и 23%. Прослеживалось снижение концентрации железа в почках и костях на 26 и 50%. Содержание марганца снижалось в скелетных мышцах на 24%.

Как видно из таблицы 14, в третьей группе подопытных животных получавших меньшую дозу диоксина снижение концентрации элементов в органах была менее выраженной, чем во второй группе поросят.

В группе животных, получавших Т-2 токсин в дозе 2 ПДК, содержание меди в печени, почках сердечной ткани, мышцах и костной ткани снижалось на 20, 36, 25 и 21% соответственно. Концентрации цинка в почках уменьшалась 1,5 раза, в сердечной ткани – 1,3 раза, в мышцах – 1,8 раза, в костной ткани – 1,3 раза по сравнению с контролем, железа в выше перечисленных органах на 27, 35, 11 и 51% соответственно. Количество марганца уменьшалось в сердечной и скелетной мускулатуре на 46 и 25%.

В пятой опытной группе получавших диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в количестве 200 мкг/кг в сут. Отмечалось снижение концентрации меди на 43% в печени, на 46 – в почках, на 42 – в сердце, на 30 – в скелетной мускулатуре, на 43 – в костной ткани. Количество цинка в печени и почках оставалось в пределах нормы, а костной ткани, сердечной и скелетной мускулатуре уменьшалось 1,3, 2, 2,5 раза соответственно. Концентрация железа во внутренних органах уменьшалась в среднем в 1,4- 2,6 раза, марганца в 1,3- 2 раза.

В шестой группе животных содержание меди в органах снижалось в среднем на 20-40%, цинка – на 24-46%. Отмечалось снижение количества железа в органах в 1,5-1,8, марганца в 1,5-1,9 раза.

Таблица 14 - Содержание микроэлементов в органах поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином
 мг/кг

Органы	Группы животных					
	Биологический контроль	Диоксин в дозе 1/400 ЛД ₅₀	Диоксин в дозе 1/800 ЛД ₅₀	Т-2 токсин в дозе (2 ПДК)	Диоксин 1/400 ЛД ₅₀ + Т-2 токсин (2 ПДК)	Диоксин 1/800 ЛД ₅₀ + Т-2 токсин (2 ПДК)
1	2	3	4	5	6	7
Медь						
Печень	10,20±0,13	10,30±0,12	10,60±0,23	8,20±0,13	5,80±0,18	8,00±1,00
Почки	8,40±0,23	5,40±0,24	6,21±0,99	5,40±0,67	4,50±0,13	5,45±0,09
Сердце	6,78±0,29	5,20±0,23	6,90±0,01	5,20±0,34	3,90±0,15	5,00±0,09
Мышцы	3,91±0,45	2,30±0,21	2,91±0,10	2,10±0,30	2,70±0,19	2,11±0,18
Кости	3,70±0,15	3,20±0,19	3,20±0,02	2,90±0,10	2,10±0,14	2,90±0,11
Цинк						
Печень	48,23±0,34	46,90±0,34	47,91±0,32	48,00±0,67	49,10±0,10	48,80±0,66
Почки	30,71±0,34	27,30±1,23	25,30±0,98	29,33±0,90	29,00±1,98	28,00±0,96
Сердце	16,78±0,23	11,10±0,99	14,00±0,87	12,10±0,90	12,40±1,10	12,80±0,91
Мышцы	25,78±0,21	26,20±1,20	14,21±0,99	14,20±0,91	12,80±0,99	13,80±0,82
Кости	65,80±0,21	50,80±1,34	52,40±0,91	48,30±0,98	25,60±1,10	35,00±0,62
Железо						
Печень	222,56±0,22	214,80±0,19	214,30±0,24	212,80±0,21	215,30±0,21	216,31±0,22
Почки	34,00±0,02	25,30±1,76	28,30±0,99	24,60±3,45	19,60±1,78	22,32±0,21

1	2	3	4	5	6	7
Сердце	37,10±1,24	32,00±0,99	37,70±0,12	24,00±1,56	14,00±0,34	20,31±0,91
Мышцы	19,10±2,13	19,50±1,12	19,54±1,01	17,60±1,29	13,60±0,38	13,90±0,68
Кости	10,48±0,99	5,40±0,78	9,41±0,14	5,44±0,98	5,07±0,16	5,10±0,16
Марганец						
Печень	200,40±0,92	200,20±0,02	200,10±0,01	200,20±0,08	200,20±0,04	200,20±0,14
Почки	3,12±0,67	111,70±0,13	120,09±0,01	111,60±0,03	92,80±0,08	100,81±0,11
Сердце	21,31±0,98	21,80±0,15	23,70±0,03	11,30±0,08	11,50±0,04	11,50±0,11
Мышцы	30,32±0,12	22,30±0,15	30,09±0,02	22,50±0,05	19,90±0,08	20,50±0,63
Кости	300,31±0,34	300,30±0,31	300,11±0,01	290,20±0,40	280,70±0,04	290,51±0,51

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

2.2.3.6 Определение содержания Т-2 токсина в органах при сочетанном отравлении поросят диоксином и Т-2 токсином

После проведения убоя брали кусочки печени и легких на обнаружение остаточных количеств Т-2 токсина. В первой, второй и третьей группах Т-2 токсина обнаружено не было. В четвертой группе, получавшей только микотоксин, в печени было обнаружено 2,51 мкг/кг, в легких 1,46 мкг/кг, в пятой получавшей диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин (2 ПДК) в печени 3,13 мкг/кг, а в легких 1,77 мкг/кг, в шестой 2,85 мкг/кг и 1,38 мкг/кг соответственно (рис. 32, 33).

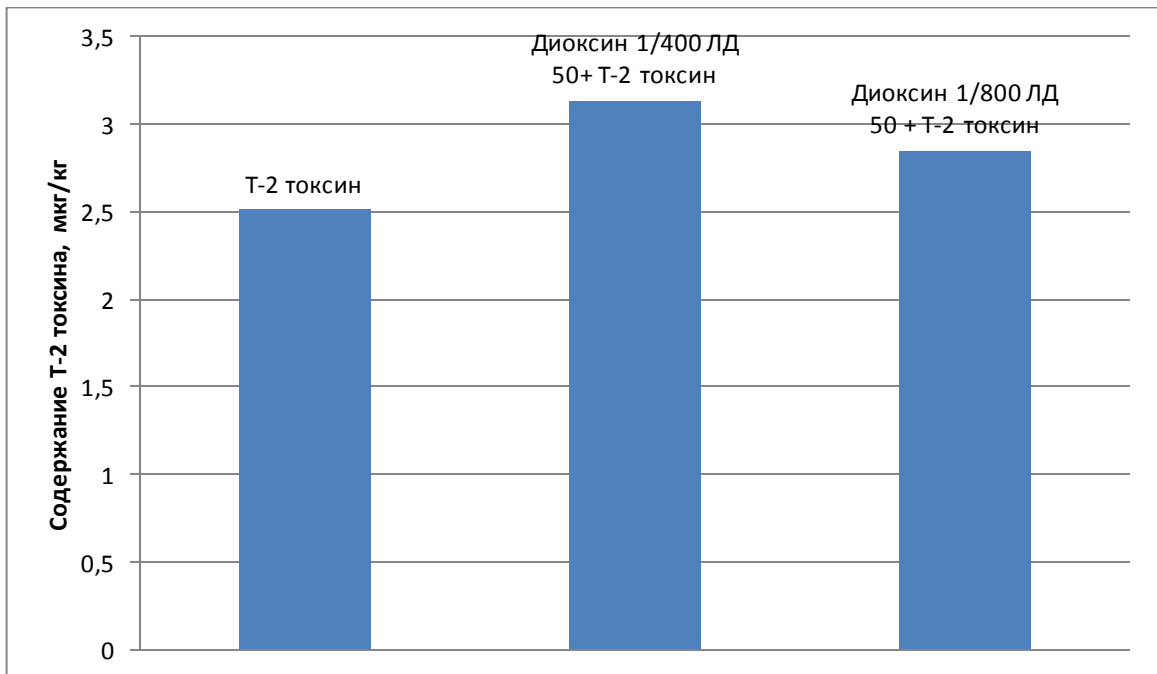


Рисунок 32 – Содержание Т-2 токсина в печени при сочетанном отравлении поросят диоксином и Т-2 токсином

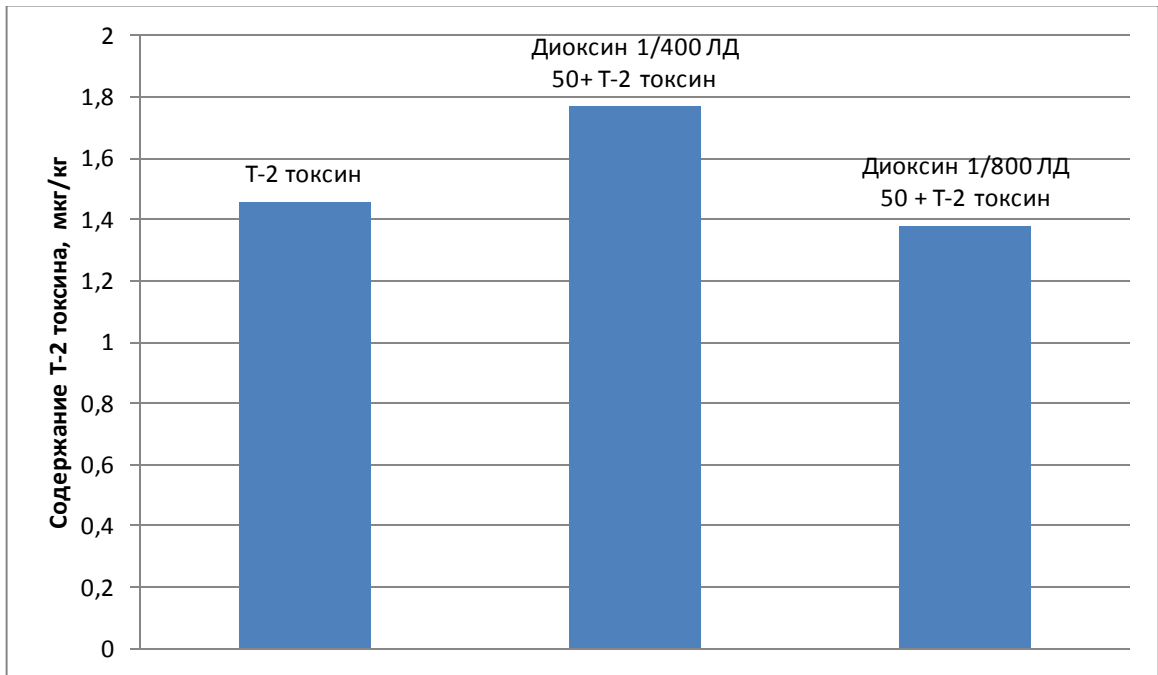


Рисунок 33 – Содержание Т-2 токсина в легких при сочетанном отравлении поросят диоксином и Т-2 токсином

Таким образом, совместное поступление диоксида и Т-2 токсина в организм поросят приводило к появлению признаков отравления, доз зависящему отставанию в росте и развитии животных. Сочетанное поступление данных токсикантов в организм животных вызывало изменение гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей, снижение содержания макро и микроэлементов в органах. Исходя из полученных результатов микотоксин Т-2 обнаруживался в следовых количествах, однако в группе поросят получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в количестве 200 мкг/кг корма содержание исследуемого токсина было больше чем в других подопытных группах.

2.2.4 Изучение сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм поросят на фоне применения лекарственных средств

Исследования проводили на 9 поросятах породы «Крупная белая» разделенных на 3 группы. Первая группа служила биологическим контролем и получала обычный рацион. Вторая получала диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела ($1/400$ ЛД₅₀) и Т-2 токсин в количестве 200 мкг (2 ПДК). Третья группа животных, наряду с токсикантами получала димефосфон в количестве 90 мг/кг массы тела и цеолит в дозе 2% от рациона животного. Исследования проводили в течение 45 суток.

2.2.4.1 Клинико-гематологические исследования

Во второй группе животных, получавших диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг массы корма, клинические признаки интоксикации проявились на 8-10 сут. Отмечалось уменьшение потребления корма и воды, общее угнетение, снижение двигательной активности, взъерошенность щетины, одышка, диарея. В последующем, с более выраженным проявлением вышеуказанных симптомов, цианозом видимых слизистых оболочек, снижением условных рефлексов. Общий прирост массы за время проведения исследования был ниже на 54,2% по сравнению с группой контроля. Два поросенка пало.

В третьей группе, получавшей с токсикантами димефосфон с цеолитом, признаков отравления не наблюдали. Живая масса подопытных увеличилась в исследуемые сроки соответственно на 2,66; 3,84 и 3,33 кг против прироста в контроле на 3,00; 4,23 и 4,67 кг. Разница прироста массы поросят этой группы за период проведения опыта составила 18,1% (таблица 15).

При длительной затравке поросят диоксином и Т-2 токсином отмечали понижение концентрации эритроцитов к 30 и 45 сут опыта на 12 и 23%, гемоглобина - соответственно на 16 и 22 %, лейкоцитов -22 и 30%. В третьей группе содержание эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина повысилось относительно фона на 15, 10 и 11% (рис. 34, 35).

Таблица 15 - Живая масса поросят затравленных диоксином и Т-2 токсином и получавших цеолит с димефосфоном

Срок исследования, сут				Прирост массы за опыт, кг	Средне-суточный прирост, г
фон	15 сут	30 сут	45 сут		
Контроль					
15,00±0,71	18,00±0,71	22,33±0,79	27,00±0,82	12,00±0,35	266,33±7,43
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2 ПДК)					
15,00±0,71	17,00±0,71	18,50	20,50	5,50	122,22
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2 ПДК) и применение цеолита с димефосфоном					
14,67±0,41	17,33±0,87	21,17±0,41	24,50±0,41	9,83±0,65	218,52±10,97

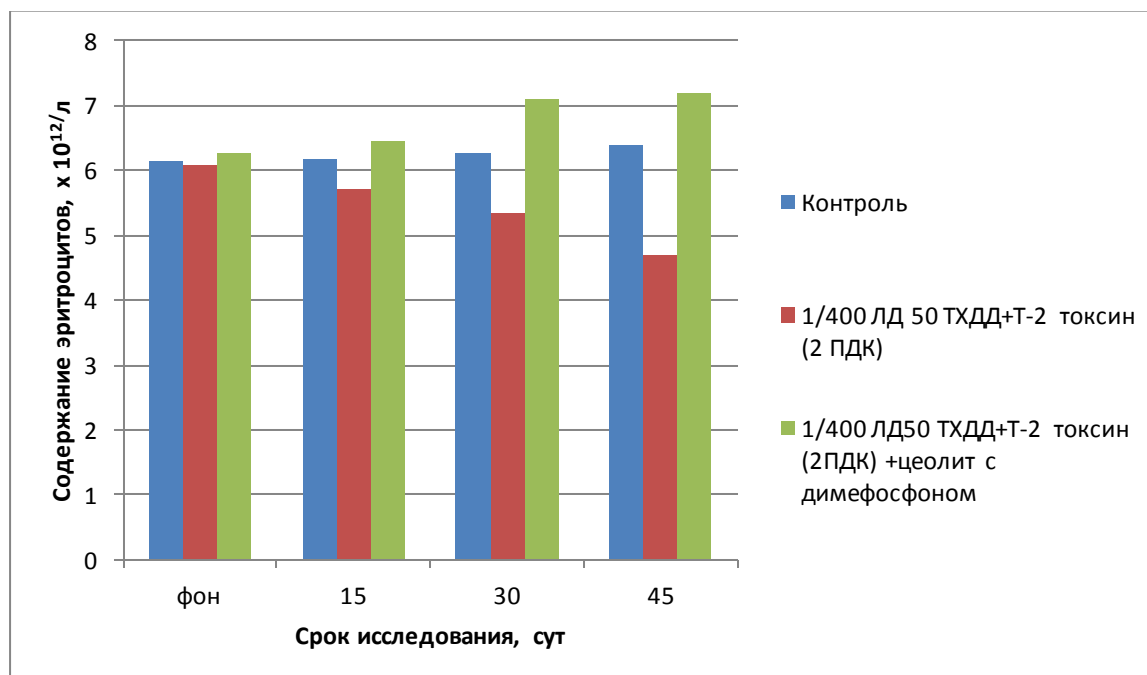


Рисунок 34 – Содержание эритроцитов в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применение лекарственных средств

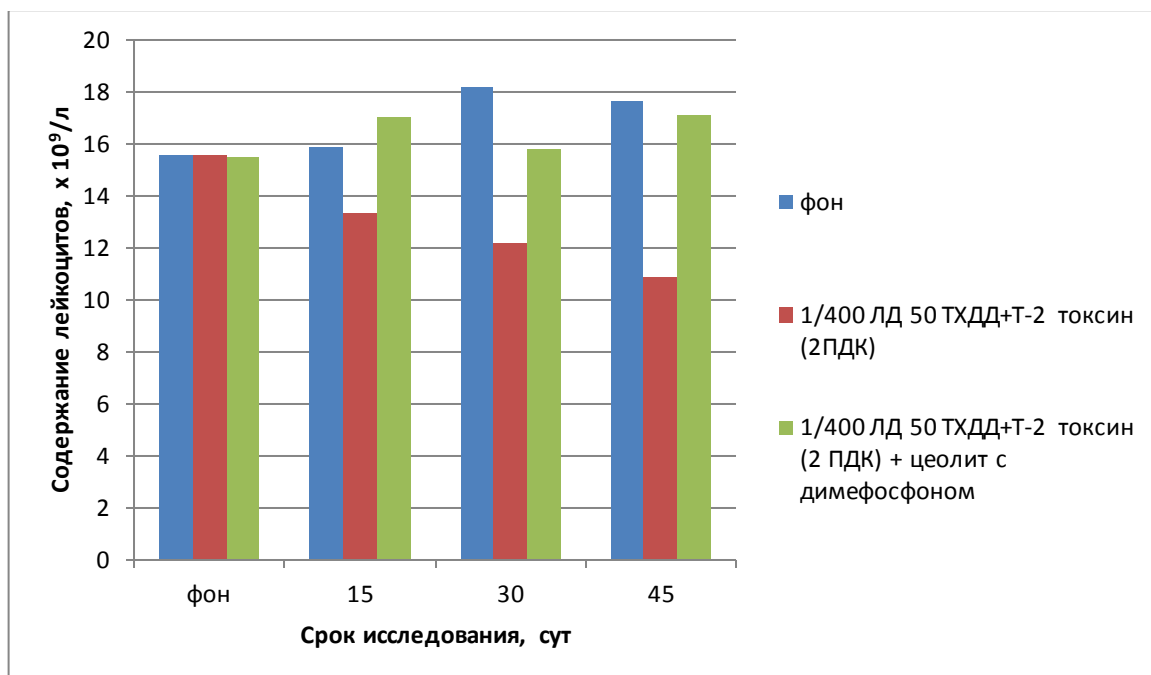


Рисунок 35 – Содержание лейкоцитов в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

При изучении лейкоформулы у животных, затравленных диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином, эозинофилы в исследуемые сроки снижались на 33, 63 и 100%, моноциты – на 38, 52 и 71% от исходных значений. Отмечалось снижение количества палочкоядерных нейтрофилов на 15, 30 и 45 сут на 43, 52 и 78% и сегментоядерных – на 26, 37 и 52%, в то время как содержание лимфоцитов увеличивалось в данные сроки – на 14, 17 и 25% соответственно.

Как видно из таблицы 16, у поросят, получавших с токсикантами лекарственные препараты, уровень эозинофилов на 30 сут опыта оказался выше фонового значения на 14%, на 45 сут – на 28%, концентрация палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов превысила фон в этот же срок на 11 и 22%. Сегментоядерные нейтрофилы в исследуемые сроки повышались на 15, 60 и 122%.

Таблица 16 – Лейкограмма крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	15	30	45
Контроль				
Базофилы, %	0,33±0,20	0,33±0,20	-	0,33±0,20
Эозинофилы, %	1,00±0,35	1,00±0,35	3,33±0,41	1,17±0,20
Палочкоядерные, %	8,83±0,20	8,67±1,08	12,17±0,74	9,33±0,41
Сегментоядерные, %	14,17±0,74	15,33±1,14	22,67±1,78	31,00±0,74
Лимфоциты, %	72,50±0,71	71,67±1,74	59,83±1,34	53,67±0,89
Моноциты, %	3,33±0,41	3,00±0,20	2,00±0,20	4,50±0,35
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2ПДК)				
Базофилы, %	0,67±0,20	0,33±0,20	1,00±0,20	0,50
Эозинофилы, %	1,00±0,35	0,67±0,20	0,33±0,20*	-
Палочкоядерные, %	9,00±0,00	5,16±0,20*	4,33±0,20*	2,00
Сегментоядерные, %	14,50±0,71	10,67±0,20*	9,17±0,54*	7,00
Лимфоциты, %	71,33±0,20	81,00±0,35	83,50±0,94*	89,50
Моноциты, %	3,50±0,35	2,17±0,20*	1,67±0,20	1,00
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела, Т-2 токсином (2ПДК) и применение цеолита с димефосфоном				
Базофилы, %	0,50±0,00	0,67±0,20	0,67±0,41	0,50±0,00
Эозинофилы, %	1,17±0,20	1,00±0,35	1,33±0,20*	1,50±0,20
Палочкоядерные, %	8,83±0,20	9,17±0,54	9,50±0,35	9,83±0,41
Сегментоядерные, %	15,17±0,41	17,50±1,06	24,33±0,54	33,67±0,89
Лимфоциты, %	70,50±1,84	67,66±2,76	60,00±1,50	49,83±0,82
Моноциты, %	3,83±0,20	4,00±0,50	4,17±0,20	4,67±0,20

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

2.2.4.2 Биохимические исследования

У животных получавших сочетано диоксин (1/400 ЛД₅₀) и Т-2 токсин (2 ПДК) отмечали понижение содержания общего белка на 15, 30 и 45 сут опыта на 14, 21 и 28%. Концентрация альбуминов уменьшалась на 30 и 45 на 15 и 35%. Прослеживалось повышение концентрации β-глобулинов в исследуемые сроки на 23, 38 и 54%.

В сыворотке крови поросят третьей группы содержание общего белка не изменялось (рис. 36). Уровень α-глобулинов в исследуемые сроки понижался на 10, 12 и 11%. Отмечалось повышение β - глобулинов на 15 и 30 сут на 19 и 13 (рис. 37), γ-глобулинов – на 18 и 12 соответственно. К 45 сут данные фракции возвращались к норме.

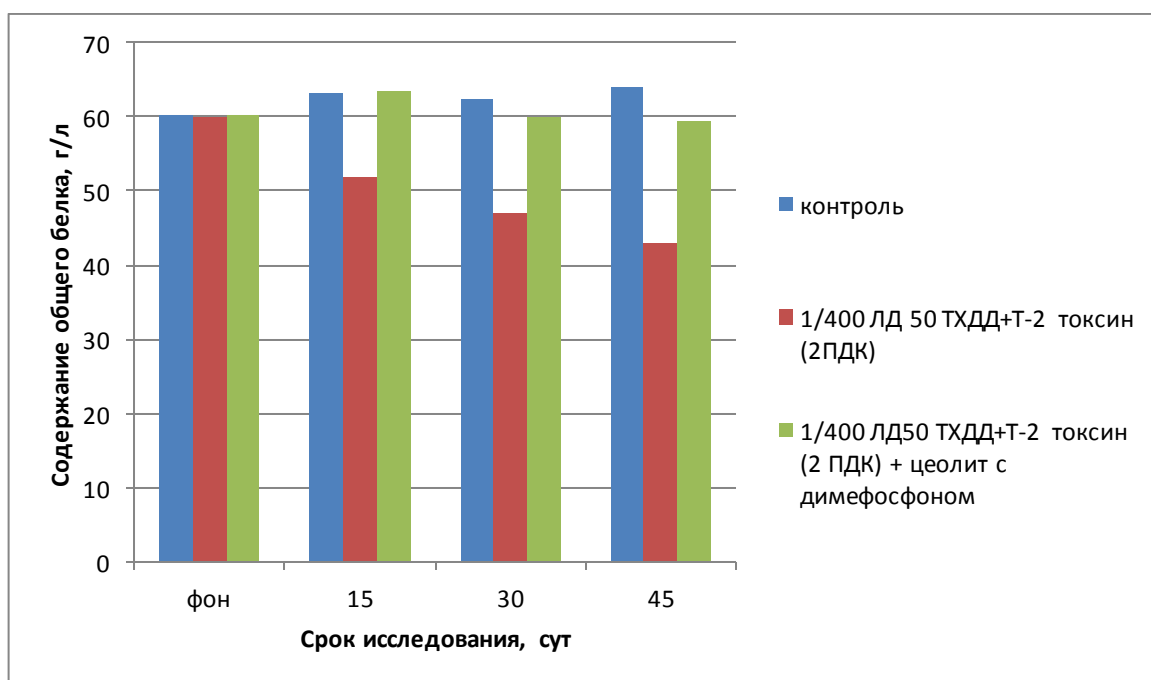


Рисунок 36 – Содержание общего белка в сыворотке крови поросят затравленных диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств.

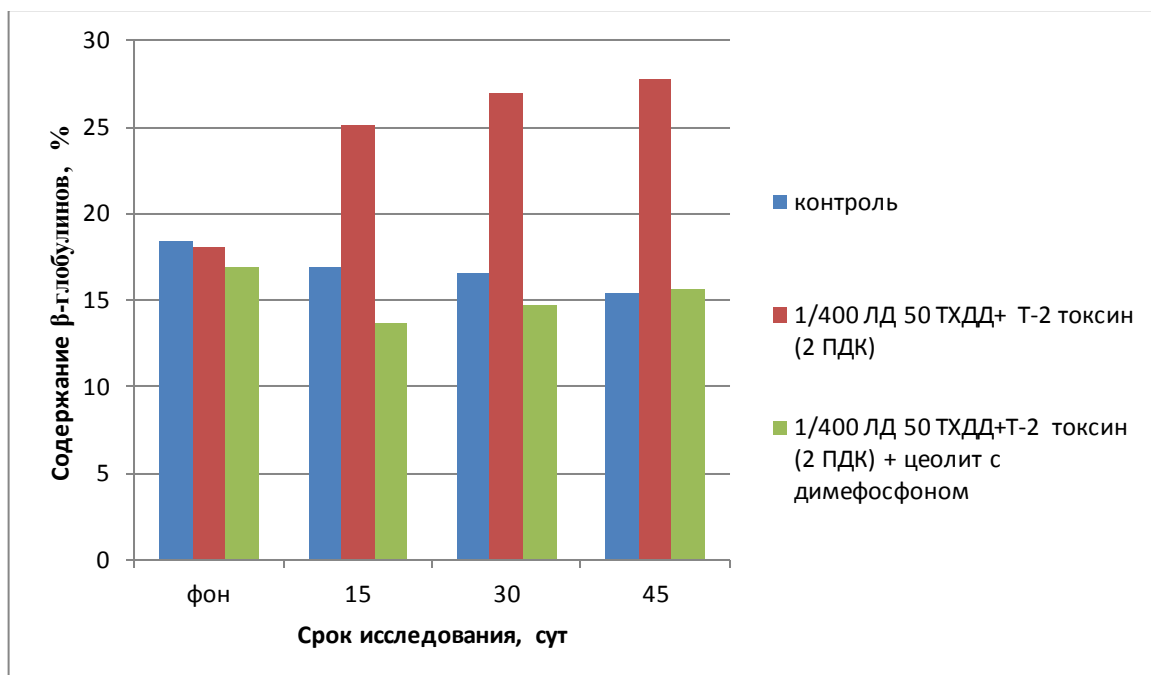


Рисунок 37 - Содержание β -глобулинов в сыворотке крови поросят затравленных диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств.

При изучении активности печеночных ферментов видно, что уровень аланинаминотрансферазы во второй группе характеризовался превышением исходных величин в данные сроки исследования в 6,5, 4,6 и 3 раза. Уровень аспаратаминотрансферазы к 45 сут повышался в 3,7 раза, соответственно по сравнению с фоном. Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови поросят, на 15, 30 и 45 сут исследования превысило фоновые значения на 87, 120 и 140%. Концентрация общего билирубина в сыворотке крови поросят в исследуемые сроки превысила фон в 2,0, 2,9 и 3,1 раза. Увеличение содержания мочевины в данной группе животных к 45 сут составило 3,6 раза (таблица 17).

Наблюдалось снижение уровня глюкозы на 46% у животных, которым давали только токсиканты. Содержание амилазы в данной группе повысилось на 15, 30 и 45 сут эксперимента в 2,6; 3,4 и 3,8 раза.

Отмечалось повышение концентрации малонового диальдегида гемолизата эритроцитов крови поросят, получавших сочетано диоксин и Т-2 токсин. Данный показатель превысил фоновые значения на 15, 30 и 45 сут

опыта в 2,6,2,9 и 3,2 раза. В плазме крови альдегид повысился в исследуемые сроки в 2,5; 2,7 и 3 раза.

Согласно таблице 17, в группе, получавшей с токсикантами цеолит с димефосфоном активность аланинаминотрансферазы характеризовалась превышением исходных величин в исследуемые сроки в 1,5, 1,2 и 1,1 раза. Уровень аспартатаминотрансферазы повысился к концу опыта в 1,1 раза, соответственно по сравнению с фоном. Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови поросят превысило фоновые значения в данные сроки на 32, 17 и 8%, билирубина в 1,7; 1,5 и 1,4 раза относительно контроля. Отмечалось увеличение содержания мочевины 1,3 раза. Прослеживалось увеличение концентрации амилазы на 15, 30 и 45 сут в 1,2,1,3 и 1,2 раза. Изменения содержания МДА в крови поросят данной группы были незначительны (таблица 18).

Таблица 17 - Биохимические показатели сыворотки крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	15	30	45
1	2	3	4	5
Контроль				
Общий билирубин, мкмоль/л	2,55±0,08	3,36±0,11	3,47±0,12	3,42±0,11
Глюкоза, ммоль/л	4,22±0,44	4,18±0,43	4,55±0,47	4,98±0,52
Холестерин, ммоль/л	2,37±0,15	2,36±0,15	2,29±0,15	2,30±0,15
Креатинин, мкмоль/л	41,20±1,59	42,93±1,76	44,17±1,71	43,65±1,70
Мочевина, ммоль/л	4,31±0,08	4,53±0,08	4,95±0,09	5,60±0,11
АЛТ, Е/л	10,37±0,64	11,78±0,73	11,61±0,72	11,93±0,74
АСТ, Е/л	13,53±1,33	14,90±1,47	15,29±1,50	15,40±1,47
Коэф. Де Ритиса	1,30±0,07	1,26±0,07	1,31±0,07	1,29±0,07
Амилаза, Е/л	62,00±2,19	66,55±2,16	66,94±2,37	67,58±2,39
ЩФ, Е/л	189,47±6,12	194,20±6,23	195,17±6,31	197,77±9,16
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином (2 ПДК)				

1	2	3	4	5
Общий билирубин, мкмоль/л	2,52±0,04	5,10±0,09*	7,25±0,12*	7,94
Глюкоза, ммоль/л	4,30±0,33	3,73±0,28	3,05±0,23*	2,34
Холестерин, ммоль/л	2,37±0,10	3,19±0,14*	3,69±0,16	4,00
Креатинин, мкмоль/л	39,73±0,33	45,90±0,42	48,10±0,44	52,50
Мочевина, ммоль/л	4,20±0,15	8,37±0,25*	9,43±0,35*	15,12
АЛТ, Е/л	10,77±0,71	70,03±4,63*	49,54±3,27*	32,19
АСТ, Е/л	13,54±1,27	29,77±2,79	37,92±3,55	50,10
Коэф. Де Ритиса	1,26±0,12	0,43±0,04*	0,77±0,07*	1,56
Амилаза, Е/л	61,23±2,95	159,20±7,66*	205,17±9,88*	231,45
ЩФ, Е/л	182,67±6,02	342,70±11,31*	403,63±17,00*	438,32
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела, Т-2 токсином (2 ПДК) и применение цеолита с димефосфоном				
Общий билирубин, мкмоль/л	2,61±0,06	4,49±0,11*	4,00±0,10*	3,64±0,15
Глюкоза, ммоль/л	4,61±0,43	4,25±0,40	4,19±0,39	4,32±0,41
Холестерин, ммоль/л	2,49±0,13	2,86±0,15	2,79±0,16	2,52±0,15
Креатинин, мкмоль/л	40,90±2,18	43,03±2,29	41,07±2,14	39,57±2,09
Мочевина, ммоль/л	4,08±0,38	7,34±0,69*	6,10±0,56	5,22±0,48
АЛТ, Е/л	10,33±0,62	15,50±0,95*	12,71±0,76	10,90±0,47
АСТ, Е/л	13,35±1,08	18,70±1,50	17,20±1,37	14,21±1,15
Коэф. Де Ритиса	1,30±0,18	1,22±0,17	1,37±0,19	1,32±0,16
Амилаза, Е/л	61,33±2,40	75,73±3,77	78,95±4,62*	75,17±4,31
ЩФ, Е/л	187,47±2,05	247,63±2,75*	220,20±2,47*	204,30±2,27

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

Таблица 18 - Уровень МДА в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель	Срок исследования (сут) и группа			
	Фон	15	30	45
Контроль				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,63±0,02	0,69±0,03	0,68±0,02	0,67±0,04
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,30±0,07	2,37±0,11	2,33±0,16	2,42±0,03
Затравка диоксином в дозе 1/400 от ЛД ₅₀ и Т-2 токсином (2 ПДК)				
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,59±0,03	1,51±0,07*	1,69±0,10*	1,8*
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,21±0,11	5,42±0,08*	5,97±0,11*	6,54*
Затравка диоксином в дозе 15 мкг/кг массы тела, Т-2 токсином (2 ПДК) и применение цеолита с димефосфоном				
МДА плазмы крови, мкмоль/л	2,23±0,11	3,33±0,04	2,96±0,18*	2,78±0,20
МДА эритроцитов, мкмоль/л	0,55±0,02	0,98±0,04	0,90±0,03*	0,84±0,04

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

2.2.4.3 Показатели естественной резистентности

При сочетанном отравлении поросят диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в количестве 2 ПДК отмечено понижение фагоцитарной активности нейтрофилов на 15, 30 и 45 сут опыта на 30, 29 и 37%, фагоцитарного числа – на 27, 35 и 44%, фагоцитарной емкости - на 37, 49 и 61% в сравнении с исходными данными. Активность лизоцима сыворотки крови снизилась в исследуемые сроки на 19, 21 и 28 % (рис. 38, 39). Уровень Т-лимфоцитов в крови животных, получавших на 15, 30 и 45 сут опыта, понизился на 19, 24 и 31%, В-лимфоцитов - на 20, 35 и 44% (рис. 40,41).

Как видно из рисунков 38, 39, 40, 41, у подопытных животных получавших лечение рассматриваемые показатели, характеризовались наибольшим снижением фагоцитарной активности, фагоцитарного числа и

фагоцитарной емкости на 30 сут исследования соответственно на 8, 13, и 12% и лизоцимной активности – на 45 сут на 11%. Снижение количества Т- и В-лимфоцитов не отмечалось.

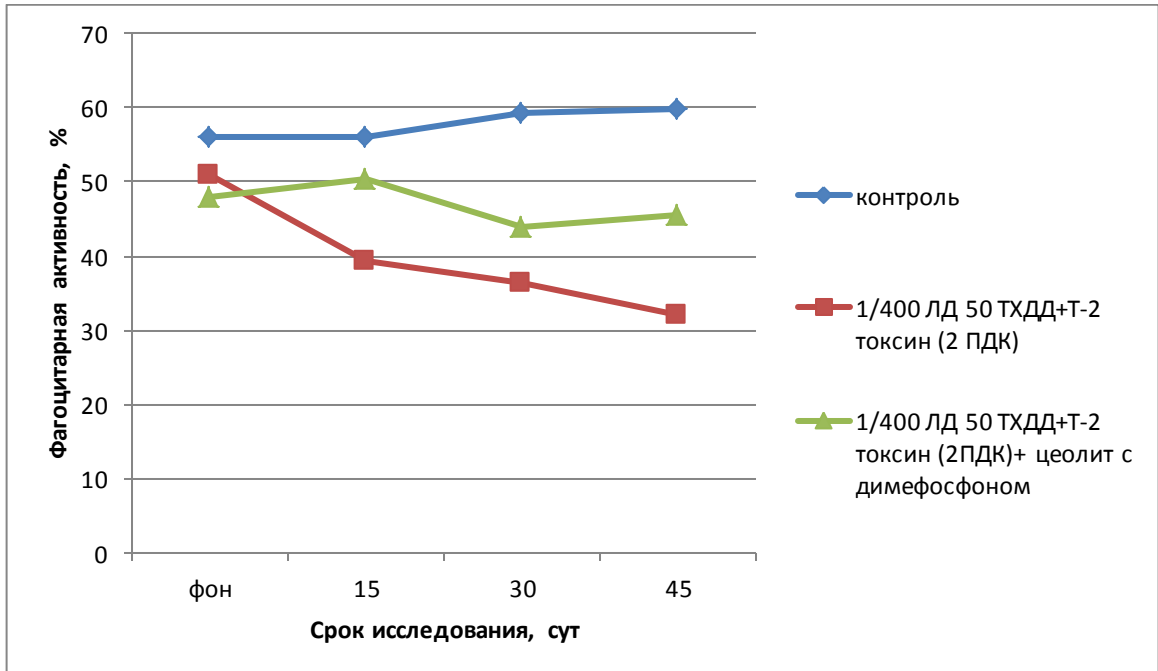


Рисунок 38 – Фагоцитарная активность крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

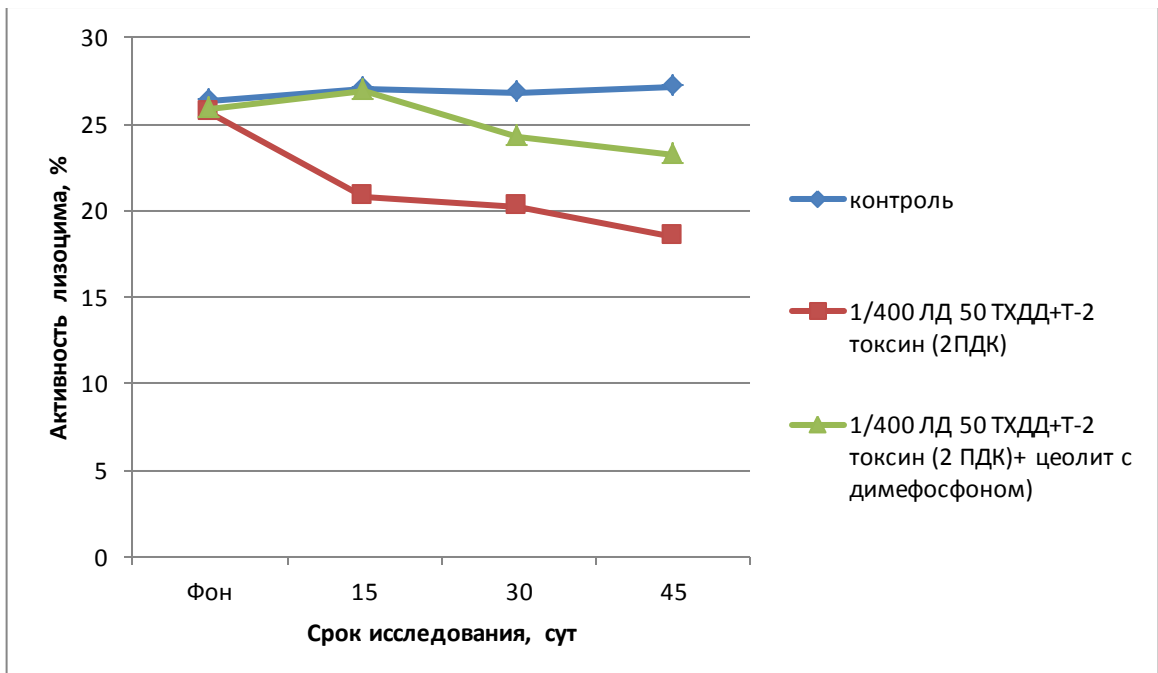


Рисунок 39 – Активность лизоцима сыворотки крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

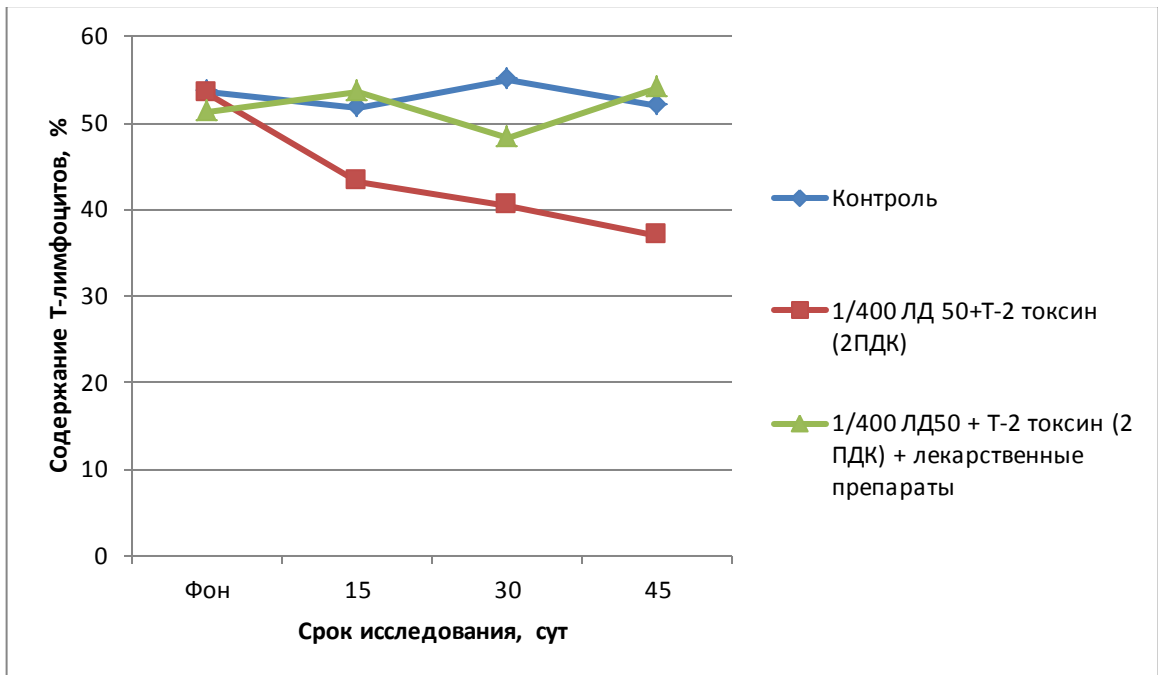


Рисунок 40 - Содержание Т-лимфоцитов в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

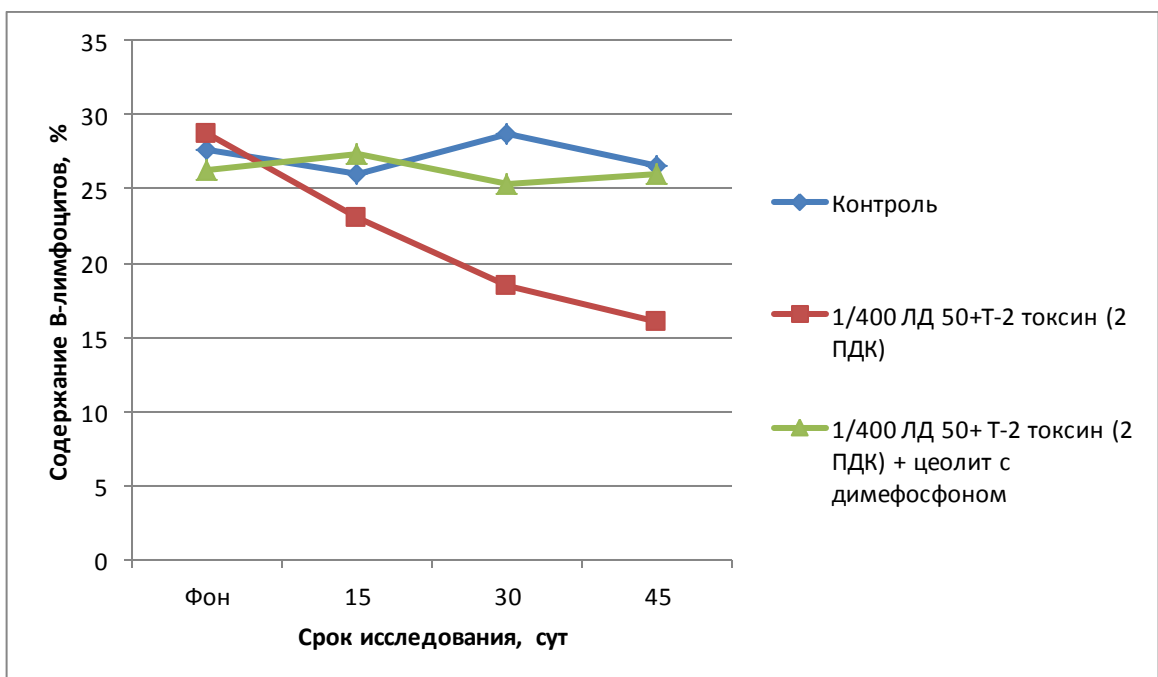


Рисунок 41- Содержание В-лимфоцитов в крови поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

2.2.4.4 Патоморфологические исследования

У животных, подвергнутых сочетанному воздействию диоксина и Т-2 токсина, отмечали истощение, отсутствие жировых отложений в подкожной клетчатке, гиперемии конъюнктивы и слизистой оболочки носовой полости. Кожа паховой области была окрашена в бурый цвет. При вскрытии обнаруживали скопление серозной жидкости в брюшной полости. Желудок и тонкий отдел кишечника умеренно наполнены кормом, их серозная оболочка и брыжейка инъецированы кровеносными сосудами, слизистая в состоянии катарального воспаления. В толстом отделе присутствовали каловые массы кашицеобразной консистенции, слизистая была анемичной. Печень характеризовалась незначительным увеличением в размере, дряблой консистенцией, выраженной зернистостью, признаками венозного застоя, имелись участки от бело-желтого до темно лилового цвета. Легкие в состоянии катарального воспаления. Сердечная мышца дряблая, бледная. Вещество головного мозга отечно, кровеносные сосуды кровенаполнены. Почки умеренно упругие, капсула органа снимается легко, граница между корковым и мозговым слоями сглажена. Мочевой пузырь был умеренно наполнен мочой бурого цвета, слизистая оболочка бледно-розовая. Селезенка в размере не увеличена, вишнево-красного цвета, края тупые.

У поросят третьей группы получавшей с токсикантами лекарственные препараты изменений органов обнаружено не было. Печень в объеме не увеличена, плотной консистенции, красно-бурого цвета. Легкие бледно-розовые, селезенка в размере не увеличена, лиловой окраски, края острые. Почки упругие, граница слоев хорошо выражена. Мочевой пузырь умеренно наполнен мочой светло-соломенного цвета.

В печени поросят второй группы наблюдали дистрофию клеток с некрозами, периваскулярные кровоизлияния, межуточный отек и полиэкссудативную инфильтрацию (рис. 42). Отмечали дистрофические изменения эпителия извитых канальцев почек (в виде белковой дистрофии) с

очаговыми некробиозами и десквамацией эпителия (рис.43). В головном мозге прослеживалась дистрофия нейронов и периваскулярный отёк (рис. 44).

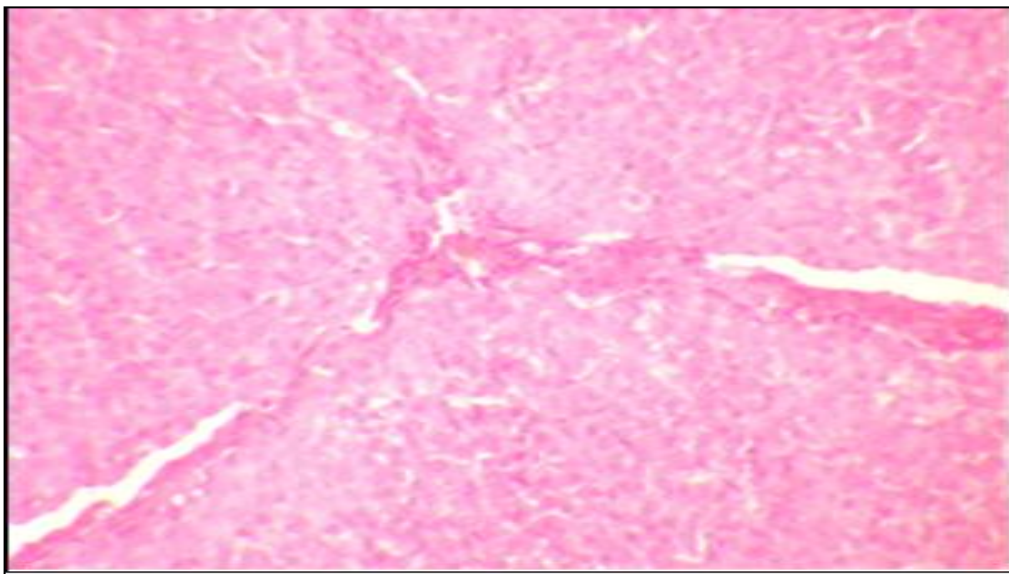


Рисунок 42 – Печень поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Дистрофия и некроз гепатоцитов (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

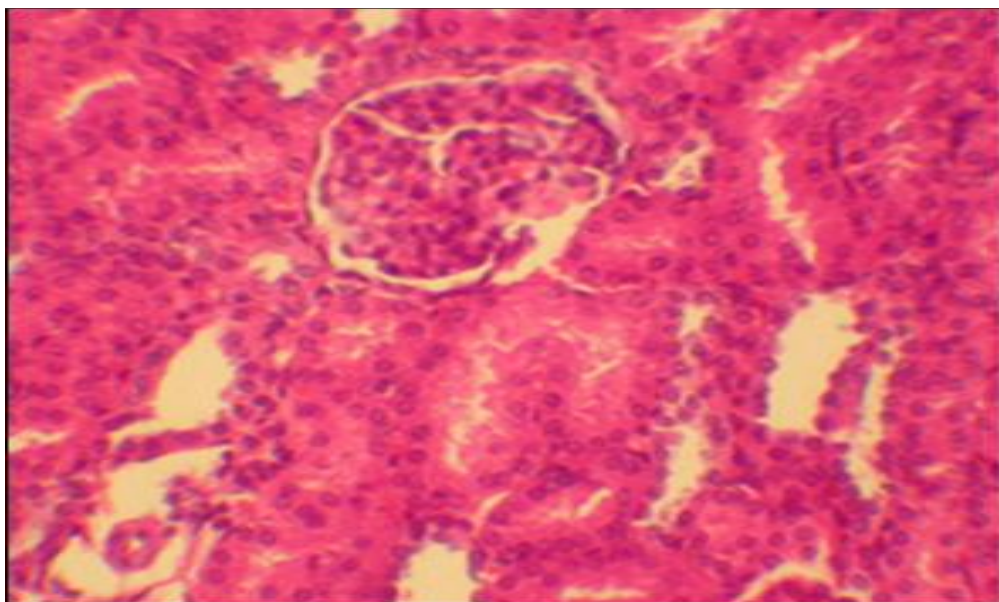


Рисунок 43 - Почка поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Белковая дистрофия, очаговые некробиозы и десквамация эпителиоцитов извитых канальцев (окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

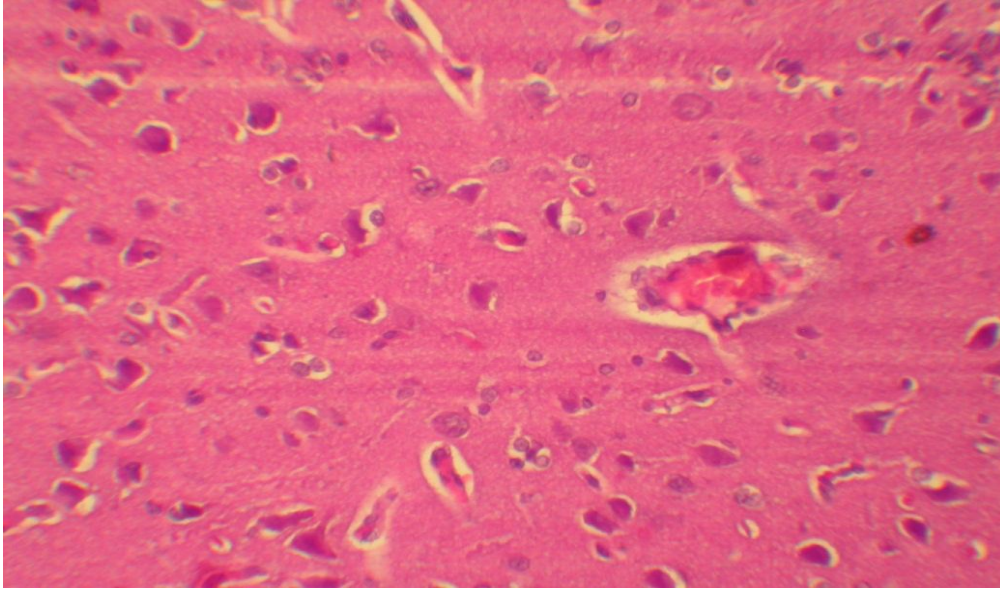


Рисунок 44 – Головной мозг поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Дистрофия нейронов, периваскулярный отёк(окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20).

В органах поросят, получавших токсиканты и лекарственные средства, явления пролиферации не отмечали, дистрофические и некробиотические проявления нивелировались (рис. 45, 46, 47).

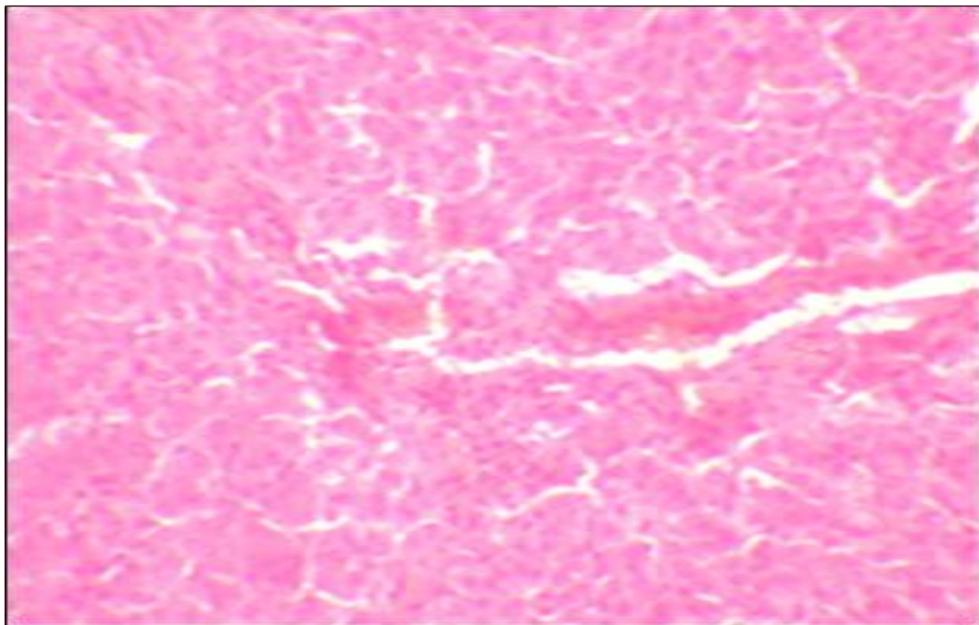


Рисунок 45 – Печень поросенка, получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в количестве 2 ПДК на фоне применения цеолита с димефосфоном

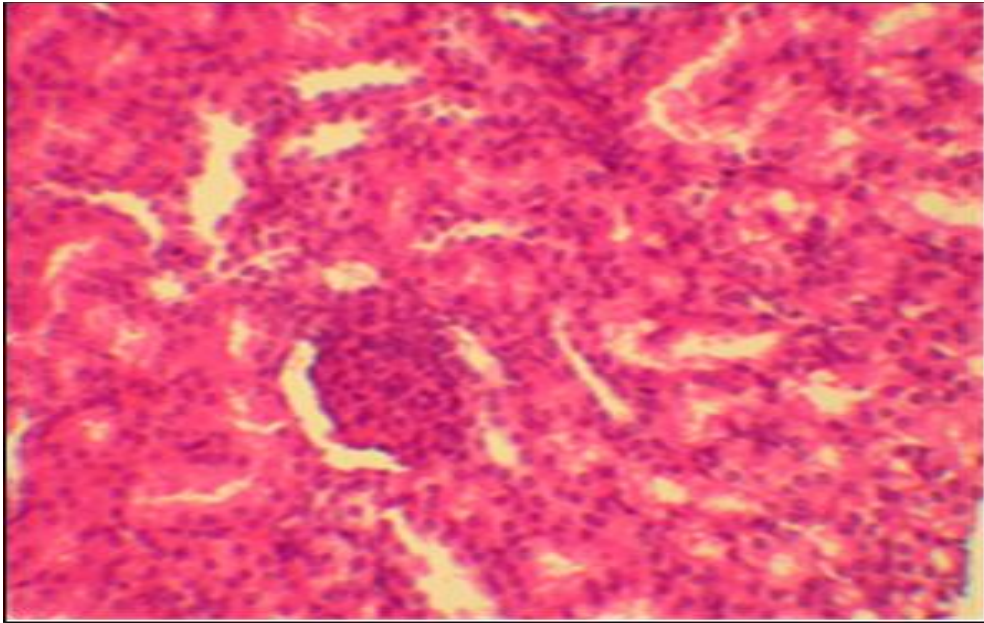


Рисунок 46 – Почка поросенка, получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в количестве 2 ПДК на фоне применения цеолита с димефосфоном

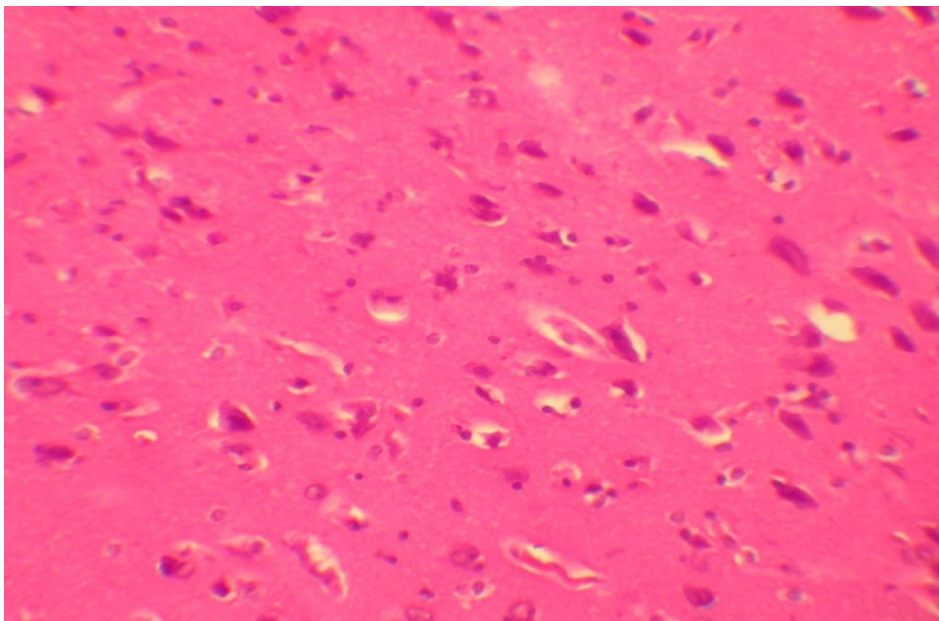


Рисунок 47 – Головной мозг поросенка получавшего сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в количестве 2 ПДК на фоне применения цеолита с димефосфоном

2.2.4.5 Определение содержания микроэлементов

Как видно из таблицы 19, наиболее интенсивное снижение количества исследуемых элементов прослеживалось получавших диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в количестве 200 мкг/кг в сут. Прослеживалось снижение концентрации меди на 43% в печени, на 46 – в почках, на 42 – в сердце, на 30 – в скелетной мускулатуре, на 43 – в костной ткани. Количество цинка в печени и почках оставалось в норме, а содержание данного элемента в костях, сердечной и скелетной мускулатуре уменьшалось 1,3, 2, 2,5 раза соответственно. Концентрация железа во внутренних органах уменьшалась в среднем в 1,4- 2,6 раза, марганца в 1,3- 2 раза.

В группе животных получавших с токсикантами цеолит с димефосфоном изменения концентрации в органах исследуемых элементов было менее выраженным. Так, содержание меди относительно контроля в почках снижалось на 21%, а количество цинка в сердечной и скелетной мышце увеличивалось на 17 и 16% соответственно. В костной ткани содержание данного элемента уменьшалось на 26%. Отмечалось снижение содержания железа в мышцах в 1,1 раза по сравнению с контролем.

Таблица 19 - Содержание микроэлементов в органах поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином на фоне применения лекарственных средств (мг/кг)

Органы	Группы животных		
	Биологический контроль	Диоксин 1/400 ЛД ₅₀ + Т-2 токсин (2 ПДК)	Диоксин 1/400 ЛД ₅₀ + Т-2 токсин + лечение
1	2	3	4
Медь			
Печень	10,20±0,13	5,80±0,18	11,90±0,26
Почки	8,40±0,23	4,50±0,13	6,60±0,90
Сердце	6,78±0,29	3,90±0,15	6,60±0,45
Мышцы	3,91±0,45	2,70±0,19	3,60±0,56
Кости	3,70±0,15	2,10±0,14	3,20±0,17

1	2	3	4
Цинк			
Печень	48,23±0,34	49,10±0,10	48,70±0,23
Почки	30,71±0,34	29,00±1,98	29,00±0,34
Сердце	16,78±0,23	12,40±1,10	19,60±1,00
Мышцы	25,78±0,21	12,80±0,99	29,00±0,67
Кости	65,80±0,21	25,60±1,10	48,50±0,45
Железо			
Печень	222,56±0,22	215,30±0,21	221,80±0,34
Почки	34,00±0,02	19,60±1,78	33,60±0,67
Сердце	37,10±1,24	14,00±0,34	29,30±0,56
Мышцы	19,10±2,13	13,60±0,38	16,70±0,60
Кости	10,48±0,99	5,07±0,16	9,00±0,67
Марганец			
Печень	200,40±0,92	200,20±0,04	200,32±0,08
Почки	3,12±0,67	92,80±0,08	111,20±0,07
Сердце	21,31±0,98	11,50±0,04	22,50±0,12
Мышцы	30,32±0,12	19,90±0,08	31,70±0,04
Кости	300,31±0,34	280,70±0,04	300,40±0,07

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

2.2.4.6 Определение содержания Т-2 токсина при сочетанном отравлении поросят диоксином и Т-2 токсином на фоне применения лекарственных препаратов

Для изучения содержания Т-2 токсина брали кусочки печени и легких. В первой группе животных, которая служила биологическим контролем, Т-2 токсина обнаружено не было. В группе получавшей диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин (2 ПДК) в печени содержание данного токсина составило 3,13 мкг/кг, а в легких 1,77 мкг/кг. В третьей подопытной группе, которые с токсикантами получали цеолит с димефосфоном в печени исследуемый ксенобиотик обнаруживался количестве 1,42 мкг/кг, в легких 0,64 мкг/кг (рис. 48).

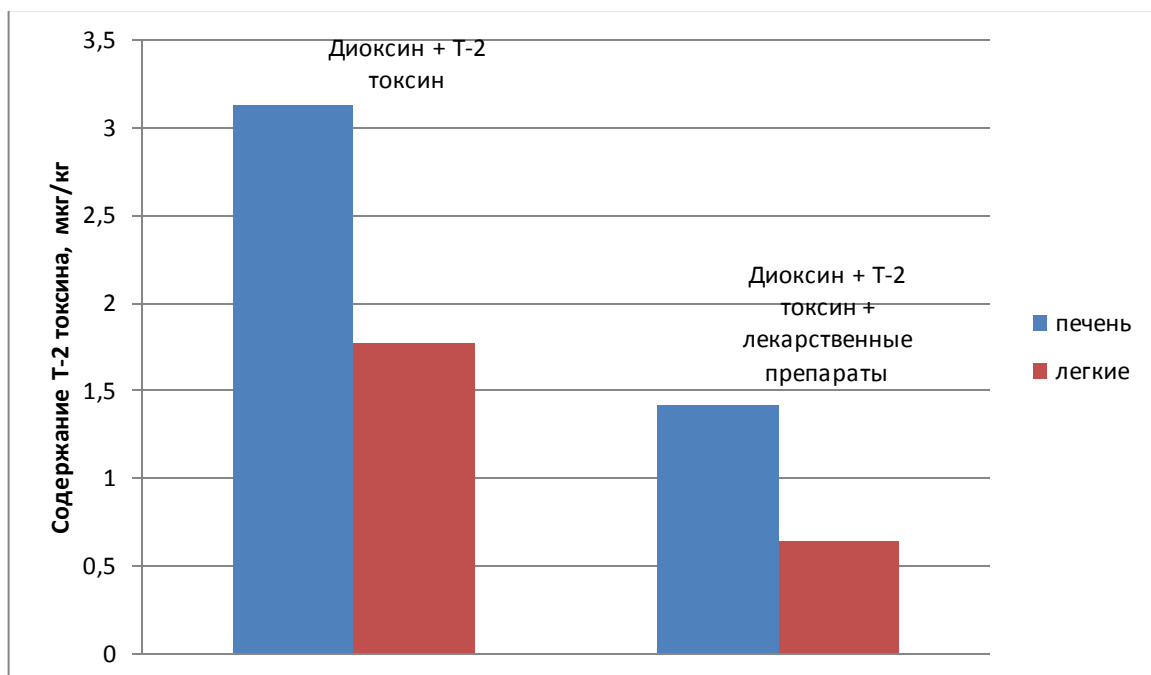


Рисунок 48 – Содержание Т-2 токсина в печени и легких поросят при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

Исходя из полученных данных, можно сделать заключение, что сочетанное отравление поросят диоксином и Т-2 токсином приводит к появлению признаков отравления, к отставанию в росте и развитии животных, изменению гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей, снижению содержания макро и микроэлементов в органах.

Введение в рацион затравленных животных цеолита в дозе 2% от рациона животного и димефосфона в дозе 90 мг/кг массы тела оказывало положительное влияние на клиническое состояние и нормализовало гематологические, биохимические и иммунобиологические показатели, предотвращало снижение содержания макро и микроэлементов.

Применение исследуемых препаратов приводило к снижению содержания Т-2 токсина в органах.

2.2.5. Изучение воздействия диоксина на организм овец в малых дозах

Опыты проводили на 15 овцах разделенных на 5 групп по 3 в каждой. Первые 3 овцы служили биологическим контролем, и получали обычный рацион. Вторая группа подвергалась ежедневной пероральной заправке диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀ (1 мкг/кг живой массы), третья (3 овцы) – в дозе 1/400 ЛД₅₀ (0,5 мкг/кг живой массы). Четвертая группа овец получала данный токсикант в количестве 0,25 мкг/кг массы тела т.е. 1/800 ЛД₅₀, пятая – 0,2 мкг/кг массы тела или 1/1000 ЛД₅₀. Опыт проводили в течение 60 суток.

2.2.5.1 Клинико-гематологические исследования

Как показали наблюдения, в группе животных, затравливаемых диоксином в дозе 1/200 ЛД₅₀, к 40-му дню опыта отмечалось уменьшение потребления корма, снижение живой массы. Анализ крови показал понижение содержания эритроцитов на 60-е сутки на 15%, лейкоцитов – на 17%, что связано с подавлением эритро- и лейкопоэза (таблица 20).

Симптомы отравления в других опытных группах отсутствовали. В третьей, четвертой и пятой группах животных масса тела, содержание эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов оставались на уровне фоновых величин.

Таблица 20 – Клинико-гематологические показатели овец при отравлении диоксином

Показатель	Срок исследования (сут) и группа животных			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Масса тела, кг	32,70±4,54	32,75±4,53	32,70±4,54	32,74±4,52
Температура тела, С°	38,50±0,04	38,60±0,07	38,51±0,07	38,42±0,04
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,23±0,38	8,16±0,42	8,20±0,30	8,20±0,25

1	2	3	4	5
Гемоглобин, г/л	117,66±7,62	116,33±5,49	120,6±5,21	117,66±5,49
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	8,20±0,30	8,16±0,21	8,13±0,21	8,13±0,10
Заправка в дозе 1/200 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Масса тела, кг	37,00±5,09	36,15±4,99	35,91±4,95*	33,6±4,54*
Температура тела, С°	38,50±0,10	38,53±0,10	38,60±0,07	39,16±0,17
Эритроциты, ×10 ¹² /л	7,76±0,26	8,26±0,24	8,33±0,40	6,6±0,18*
Гемоглобин, г/л	108,33±5,11	117,33±4,54	122,60±2,27	107,66±3,48
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	7,83±0,08	8,13±0,14	7,26±0,14	6,53±0,10*
Заправка в дозе 1/400 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Масса тела, кг	34,33±8,04	34,33±8,04	34,34±8,03	32,83±7,7*
Температура тела, С°	38,50±0,90	38,47±0,11	38,70±0,06	38,71±0,11
Эритроциты,× 10 ¹² /л	7,20±0,30	7,26±0,26	7,43±0,14	7,00±0,07*
Гемоглобин, г/л	101,66±4,60	101,66±2,04	107,00±1,87	106,00±2,82
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	7,56±0,14	7,63±0,10	7,70±0,14	7,56±0,14
Заправка в дозе 1/800 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Масса тела, кг	36,17±3,75	36,77±3,76	37,43±3,89	38,50±4,02
1	2	3	4	5
Температура тела, С°	38,60±0,12	38,50±0,07	38,57±0,04	38,43±0,11
Эритроциты,× 10 ¹² /л	8,73±0,15	8,67±0,15	8,60±0,07	8,69±0,07
Гемоглобин, г/л	124,33±2,86	122,70±7,08	120,50±2,50	123,33±7,89
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	5,48±0,26	5,57±0,11	5,60±0,14	5,70±0,21
Заправка в дозе 1/1000 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Масса тела, кг	38,18±2,75	38,17±2,76	37,33±2,81	38,10±2,12
Температура тела, С°	38,60±0,12	38,50±0,07	38,50±0,04	38,33±0,11
Эритроциты,× 10 ¹² /л	8,03±0,15	8,07±0,15	8,65±0,17	8,19±0,17
Гемоглобин, г/л	123,33±2,96	121,70±7,18	119,50±2,10	121,33±7,79
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	5,50±0,23	5,51±0,18	5,40±0,18	5,20±0,11

Примечание: * - различия с контролем достоверны, $p \leq 0,05$

2.2.5.2 Биохимические исследования

Содержание общего белка в сыворотке крови животных получавших диоксин в дозе 1/200 ЛД₅₀ на 40-е и 60-е сутки снизилось на 16 и 17%, альбуминов – на 21 и 29%, соответственно (таблица 21). Отмечено повышение уровня α -глобулинов на 42 и 56%, β -глобулинов – на 79 и 117%, понижение процентного содержания γ -глобулинов на 17 и 14%, соответственно. Снижение альбуминовой фракции и повышение процента β -глобулинов свидетельствует о нарушении белков синтезирующей функции печени вследствие хронической интоксикации и проходящих воспалительных процессах с проявлением гепатита.

Показатели третьей и четвертой опытных групп животных оставались в пределах фоновых величин, отмечалось лишь увеличение β -глобулиновой фракции сыворотки крови на 60-е сутки опыта на 20%. В пятой группе овец получавших диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀ отклонения в содержании общего белка и его фракций не прослеживалось.

Таблица 21 -Содержание общего белка и его фракций в сыворотке крови овец при отравлении диоксином в малых дозах

Показатель	Срок исследования (сут) и группа животных			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль (растительное масло)				
Общий белок, г/л	60,00±4,94	60,66±4,60	60,66±4,26	57,33±2,48
Альбумины, %	39,16±5,06	43,80±1,49	45,56±0,96	46,50±2,06
α- глобулины, %	11,93±1,27	11,80±1,22	8,66±1,98	11,03±2,75
β- глобулины, %	13,16±0,72	13,60±0,98	14,23±0,42	14,10±0,48
γ- глобулины, %	31,13±0,51	30,66±1,32	30,16±1,08	28,16±0,64
Заправка в дозе 1/200 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Общий белок, г/л	55,66±1,77	55,00±1,87	47,00±1,87*	46,66±1,47*
Альбумины, %	43,9±0,90	44,4±0,56	34,86±1,26*	31,00±0,64*
α- глобулины, %	12,16±1,31	12,06±1,06	17,23±2,87	19,03±0,34*
β- глобулины, %	12,26±0,17	14,20±1,34	21,96±1,86*	26,60±0,38*
γ- глобулины, %	31,04±1,02	31,40±0,88	25,66±0,81	26,80±5,13
Заправка в дозе 1/400 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Общий белок, г/л	58,66±5,75	58,66±5,11	58,33±4,70	58,00±4,41
Альбумины, %	45,60±0,56	44,53±0,58	44,13±0,54	38,96±1,67*
α- глобулины, %	11,06±1,86	10,96±1,77	11,70±1,06	19,26±2,79*
β- глобулины, %	12,26±0,17	12,20±0,30	11,13±0,94	14,76±1,94*
γ- глобулины, %	30,56±1,68	31,33±1,61	32,90±0,99	26,93±5,02*
Заправка в дозе 1/800 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Общий белок, г/л	57,67±4,26	58,67±4,26	56,53±5,57	52,30±1,20*
Альбумины, %	44,34±0,48	46,67±2,68	41,83±1,95	41,00±0,71*
α- глобулины, %	15,81±1,90	13,83±3,01	15,33±1,78	15,00±1,41
β- глобулины, %	8,03±2,82	7,27±0,53	11,00±1,87*	13,00±0,67*
γ- глобулины, %	31,83±3,17	32,23±4,34	31,83±1,43	31,00±1,47

1	2	3	4	5
Заправка в дозе 1/1000 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Общий белок, г/л	76,70±0,27	77,77±0,18	77,77±0,08	78,81±0,08
Альбумины, %	48,67±1,63	48,87±1,28	47,00±1,41	46,63±1,78
α- глобулины, %	12,17±0,20	13,33±0,41	14,03±1,53*	13,67±1,78
β- глобулины, %	14,63±2,06	15,00±1,87	16,90±1,29	16,93±1,28*
γ- глобулины, %	21,85±2,27	21,00±2,55	19,37±1,91*	19,63±1,48*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Исходя из таблицы 22, во второй группе животных активность АЛТ на 20, 40 и 60 сут снижалась на 18, 44 и 60%. Активность амилазы увеличивалось на 20, 40 и 60 сут на 16, 113 и 126%, активность АСТ – на 17, 55 и 112%, активность ЛДГ – на 26, 53 и 87%. На 40 и 60 сут повышалась активность ГГТ на 268 и 394%. Повышение или понижение активности некоторых ферментов свидетельствует о нарушении работы органов и функциональных систем. Например, повышение амилазы свидетельствует о том что диоксин поражает поджелудочную железу, повышение ЛДГ, ГГТ, так же свидетельствует о нарушении работы поджелудочной железы, печени, почек. Общий билирубин повышался на 20, 40 и 60 сут на 20, 29 и 36%, азот мочевины – на 27, 77 и 126%. Мочевина является основным азотсодержащим конечным продуктом распада белков в организме. Концентрация мочевины в крови зависит от скорости ее образования в печени и удаления почками. Уровень мочевины в сыворотке зависит от функции почек. На почечную недостаточность указывает накопление в сыворотке мочевины и креатинина. На 40 и 60 сут отмечалось увеличение содержания холестерина на 64 и 34%. Максимальное увеличение концентрации креатинина отмечалось на 40 сут на 24%, триглицеридов – на 34%. На 40 и 60 сут наблюдалось снижение уровня глюкозы на 16 и 18%.

В группе животных получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ активность АЛТ снижалась на 40 и 60 сут на 21 и 22%. Активность АСТ повышалась на 40 и 60 сут на 35 и 15%, активность ГГТ увеличивалась – на 236 и 171%, ЛДГ – на

29 и 11% соответственно. Активность амилазы оставалась без изменений. Общий билирубин увеличивался на 40 и 60 сут на 12 и 16%, азот мочевины - на 26 и 84%. Отмечалось повышение концентрации холестерина на 40 сут на 42% и триглицеридов на 17% соответственно (таблица 22).

Таблица 22 – Биохимический анализ сыворотки крови овец при отравлении диоксином в малых дозах

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Контроль				
АСТ, Е/л	115,67±12,42	98,33±1,50	106,00±8,19	115,00±20,00
АЛТ, Е/л	26,00±6,00	19,33±1,11	26,67±1,53	22,33±2,31
Амилаза, Е/л	10,00±7,00	8,00±1,00	6,83±2,10	11,10±3,06
1	2	3	4	5
ГГТ, Е/л	53,00±9,64	45,33±7,37	45,67±5,87	46,33±2,09
Глюкоза, ммоль/л	3,44±0,15	3,35±0,07	3,33±0,89	3,44±0,51
Креатинин, мкмоль/л	99,1±0,06	97,24±0,10	91,05±0,06	97,24±0,10
ЛДГ, Е/л	306,67±59,41	336,00±32,97	354,33±20,21	338,00±33,81
Мочевина, ммоль/л	2,01±0,56	1,63±0,50	1,90±0,36	1,80±0,65
Общий билирубин, мкмоль/л	15,39±0,10	13,16±0,15	14,19±0,21	12,48±0,65
Холестерин, ммоль/л	1,49±0,06	1,49±0,87	1,54±0,06	1,53±0,09
Триглицериды, ммоль/л	0,44±0,01	0,44±0,04	0,46±0,02	0,45±0,01
Затравка диоксином в дозе 1/200 ЛД ₅₀				
АСТ, Е/л	107,33±23,50	115,33±7,77	167,00±6,13	227,33±31,31*
АЛТ, Е/л	26,57±2,89	21,00±0,24	14,33±3,51*	10,33±2,08*
Амилаза, Е/л	10,00±1,00	11,67±1,35	21,33±1,53*	22,67±6,11*
ГГТ, Е/л	57,00±1,00	55,33±6,24	210,00±14,47	281,67±16,15*
Глюкоза, ммоль/л	3,53±0,61	3,35±0,57	3,02±0,58	2,97±0,56*
Креатинин, ммоль/л	85,74±1,32	97,24±0,01	106,08±0,17	88,4±0,10

1	2	3	4	5
ЛДГ, Е/л	298,00±19,88	376,00±37,18	455,67±6,40	559,33±6,41
Мочевина, ммоль/л	1,69±0,57	2,15±0,07	3,00±0,50*	3,68±0,79*
Общий билирубин, мкмоль/л	14,19±0,23	17,10±0,26*	18,29±0,32*	19,23±0,06*
Холестерин, ммоль/л	1,39±0,66	1,40±0,24	1,76±0,69*	1,87±0,08*
Триглицериды, ммоль/л	0,44±0,01	0,47±0,04	0,59±0,01	0,49±0,06
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀				
АСТ, Е/л	117,00±9,54	117,67±10,69	158,67±10,76	135,33±0,61
АЛТ, Е/л	21,67±3,21	22,00±2,65	17,00±1,00*	17,00±2,00*
Амилаза, Е/л	9,33±0,13	9,33±0,43	9,33±0,79	9,00±2,65
ГГТ, Е/л	53,67±0,29	56,33±0,16	180,33±0,47*	145,67±6,51*
Глюкоза, ммоль/л	3,53±0,31	3,44±0,37	1,8±0,07*	1,52±0,05*
Креатинин, ммоль/л	99,88±0,12	99,89±0,06	99,81±0,23	114,92±0,26*
ЛДГ, Е/л	337,00±14,42	378,00±10,65	434,33±11,52	374,33±17,04
Мочевина, ммоль/л	1,84±0,44	1,87±0,05	2,32±0,08*	3,39±0,43*
Общий билирубин, мкмоль/л	13,68±0,10	15,39±0,20	13,68±0,10	15,90±0,21*
Холестерин, ммоль/л	1,48±0,39	1,38±0,04	2,11±0,35*	1,36±0,08
Триглицериды, ммоль/л	0,42±0,04	0,42±0,04	0,49±0,03	0,48±0,02
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀				
АСТ, Е/л	116,01±8,14	117,65±9,69	119,65±9,16	134,13±0,51*
АЛТ, Е/л	20,67±3,11	19,00±2,15	19,10±0,98	18,10±1,00
Амилаза, Е/л	9,10±0,10	9,30±0,13	8,13±0,19	9,10±2,55
ГГТ, Е/л	53,67±0,19	56,13±0,66	70,31±0,17	78,17±5,11*
Глюкоза, ммоль/л	3,52±0,11	3,43±0,17	3,51±0,17	3,52±0,15
Креатинин, ммоль/л	98,80±0,12	99,89±0,16	98,11±0,13	98,12±0,16
ЛДГ, Е/л	335,10±13,41	340,00±11,15	348,13±10,52	360,31±15,04

1	2	3	4	5
Мочевина, ммоль/л	1,85±0,14	1,85±0,15	1,32±0,18	1,39±0,23
Общий билирубин, мкмоль/л	12,69±0,10	13,31±0,10	13,18±0,10	13,91±0,11
Холестерин, ммоль/л	1,38±0,19	1,38±0,14	1,21±0,32	1,33±0,18
1	2	3	4	5
Триглицериды, ммоль/л	0,41±0,14	0,40±0,14	0,48±0,13	0,45±0,12
Затравка диоксином в дозе 1/1000 ЛД ₅₀				
АСТ, Е/л	116,21±8,44	117,45±9,39	115,95±9,66	119,33±0,41
АЛТ, Е/л	21,17±3,51	20,10±2,55	19,20±0,88	20,10±1,10
Амилаза, Е/л	9,11±0,18	9,20±0,33	9,33±0,29	9,11±1,15
ГГТ, Е/л	55,61±0,18	56,43±0,16	55,10±0,17	55,17±5,21
Глюкоза, ммоль/л	3,49±0,10	3,33±0,14	3,51±0,17	3,41±0,14
Креатинин, ммоль/л	98,10±0,12	98,89±0,26	98,12±0,13	98,22±0,16
ЛДГ, Е/л	335,10±13,41	335,00±11,55	338,13±9,12	340,31±14,04
Мочевина, ммоль/л	1,85±0,14	1,85±0,11	1,82±0,11	1,89±0,23
Общий билирубин, мкмоль/л	12,69±0,10	12,31±0,11	13,28±0,10	13,11±0,11
Холестерин, ммоль/л	1,38±0,09	1,38±0,04	1,31±0,32	1,32±0,11*
Триглицериды, ммоль/л	0,42±0,14	0,41±0,14	0,48±0,13	0,35±0,14*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

У животных четвертой группы отмечалось увеличение концентрации АСТ и АЛТ к 60 сут на 15 и 10%, ГГТ – на 31 и 45%. Отмечалось незначительное снижение содержания амилазы на 40 сут на 11%, к 60 сут показатель возвращался к исходной величине. Прослеживалось снижение концентрации мочевины на 40 и 60 сут на 29 и 28% соответственно.

В пятой группе овец существенных отклонений, в показателях печеночной пробы, углеводного и жирового обменов не отмечалось.

Во второй группе уровень малонового диальдегида на 20, 40 и 60 сут в гемолизате эритроцитов повысился на 69, 158 и 143%, в плазме крови – на 28, 73 и 69%. В третьей группе, получавшей диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀, количество продуктов ПОЛ в гемолизате увеличивалось на 40 и 60 сут на 44 и 44%, а в плазме – на 65 и 68% соответственно. У овец, получавших диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀, отмечалось увеличение МДА в плазме крови на 40 сут на 13%. Накопление МДА в клетках приводит к изменению структурно-функциональных свойств мембран вплоть до деградации их структур и как следствие этого – к резкому нарушению проницаемости мембран. У животных получавших наименьшую дозу яда изменений концентрации МДА не наблюдалось (таблица 23).

Таблица 23 – Содержание МДА в крови овец при отравлении диоксином в малых дозах

Показатель		Срок исследования (сут) и группа животных			
		Фон	20	40	60
1		2	3	4	5
Биологический контроль(растительное масло)					
МДА, мкмоль/мл	Гемолизат	1,23±0,14	1,53±0,16	1,53±0,16	1,53±0,10
	Плазма	2,53±0,17	2,53±0,24	2,56±0,17	2,66±0,18
Затравка в дозе 1/200 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД					
МДА, мкмоль/мл	Гемолизат	1,36±0,22	2,30±0,18	3,60±0,07	3,30±0,07*
	Плазма	2,60±0,30	3,33±0,04	4,50±0,07	4,40±0,07*
Затравка в дозе 1/400 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД					
МДА, мкмоль/мл	Гемолизат	1,50±0,07	1,57±0,04	2,17±0,11*	2,17±0,18*
	Плазма	2,00±0,07	2,30±0,07*	3,37±0,11*	3,43±0,11*
Затравка в дозе 1/800 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД					
МДА, мкмоль/мл	Гемолизат	1,60±0,30	1,73±0,35	1,66±0,24	1,66±0,24
	Плазма	2,60±0,30	2,93±0,10	2,93±0,10	2,80±0,14

1		2	3	4	5
Затравка в дозе 1/1000 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД					
МДА, мкмоль/м л	Гемолизат	1,60±0,31	1,72±0,34	1,65±0,24	1,76±0,14
	Плазма	2,60±0,31	2,83±0,11	2,85±0,10	2,85±0,13*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

2.2.5.3 Показатели естественной резистентности

Обладая выраженным иммуносупрессивным действием диоксин оказывает влияния на функцию иммунокомпетентных органов. Во второй группе овец, получавших диоксин в дозе 1/200 ЛД₅₀, происходило снижение всех показателей фагоцитоза. Максимальное снижение фагоцитарной активности наблюдалось на 60 сут на 25%. Отмечалось снижение фагоцитарного индекса на 40 и 60 сут на 49 и 58%, фагоцитарного числа – на 10 и 27%, фагоцитарной емкости – на 15 и 37%, активности лизоцима – на 17 и 29%. Содержание Т- лимфоцитов на 40 и 60 сут уменьшалось на 12 и 25%, В- лимфоцитов на 20 и 37% соответственно.

В третьей группе овец показатели фагоцитоза и активности лизоцима оставались в пределах нормы. Однако отмечалось снижение Т- и В- лимфоцитов. Так, Т- клетки на 60 сут снижались на 15%, а В-клетки – на 18%.

У овец четвертой опытной группы происходило снижение активности лизоцима сыворотки крови на 40 и 60 сут на 25 и 25%, а фагоцитарная активность наоборот повышалась на 20 и 40 сут на 12 и 15% и к 60 сут данный показатель возвращался к норме (таблица 24).

В группе животных получавших диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀ изменений в показателях фагоцитоза не отмечалось.

Снижение количества лейкоцитов, угнетение фагоцитарной способности нейтрофилов, активности лизоцима, уменьшение количества Т- и В - лимфоцитов свидетельствуют об ослаблении функции органов иммунной системы и проходящих в них патологических процессах. Диоксин оказывает подавляющее влияние на некоторые ферменты в лейкоцитах

(миелопероксидаза, сукцинатдегидрогеназа, специфическая эстераза в лимфоцитах), вызывает инволюцию селезенки, нарушение функции костного мозга, исчезновение лимфойдных образований.

Таблица 24– Иммунобиологические показатели овец при отравлении диоксином в малых дозах

Показатель	Срок исследования (сут) и группа			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль (растительное масло)				
Фаг.активность, %	54,66±1,63	54,33±2,16	54,66±1,77	55,33±0,81
Фаг.индекс	7,00±0,07	6,86±0,16	6,90±0,07	6,96±0,10
Фаг.число	3,93±0,08	3,76±0,22	3,90±0,14	3,86±0,08
Фаг.емкость	32,20±0,84	30,80±2,40	31,73±1,17	31,43±0,70
Активность лизоцима, %	22,10±1,29	22,80±1,36	22,46±0,74	22,00±1,11
Т-лимфоциты, %	40,33±1,63	41,00±1,87	44,33±2,85	41,00±1,41
В-лимфоциты, %	17,33±0,40	17,33±0,40	17,66±0,40	17,33±0,40
Затравка в дозе 1/200 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Фаг.активность, %	55,33±1,63	55,33±1,47	50,00±0,70	42,00±1,87*
Фаг.индекс	7,20±0,12	6,80±0,28	3,70±0,07	3,03±0,14*
Фаг.число	4,13±0,04	3,86±0,20	3,70±0,07	3,03±0,14*
Фаг.емкость	31,60±0,42	31,06±0,70	26,80±0,14	19,80±0,62*
Активность лизоцима, %	22,33±2,16	23,46±1,52	18,60±0,28*	15,80±0,39*
Т-лимфоциты, %	41,33±1,08	41,33±1,08	36,33±0,81*	31,00±0,70*
В-лимфоциты, %	18,00±0,70	18,33±0,81	14,33±0,40*	11,33±0,40*
Затравка в дозе 1/400 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Фаг.активность, %	54,33±1,47	54,33±1,78	54,66±1,08	54,00±0,70
Фаг.индекс	6,90±0,07	7,13±0,08*	6,93±0,04	6,80±0,08
Фаг.число	3,86±0,10	3,90±0,07	3,90±0,07	3,90±0,18
Фаг.емкость	29,66±0,40	29,76±0,88	30,00±0,56	29,43±0,96
Активность лизоцима, %	19,73±1,86	20,76±1,76	21,50±0,93	21,30±0,18
Т-лимфоциты, %	41,33±0,40	41,66±0,40	41,00±0,70	35,33±1,08
В-лимфоциты, %	17,33±0,40	17,66±0,40	18,00±0,70	14,33±0,40*
Затравка в дозе 1/800 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Фаг.активность, %	31,64±1,78	33,67±0,41	35,33±0,41*	34,67±0,41*
Фаг.индекс	9,77±1,22	9,60±1,04	8,33±1,08	8,17±0,74*

1	2	3	4	5
Фаг. число	3,07±0,29	3,20±0,21	3,50±0,21	3,03±0,04
Фаг. емкость	17,68±1,09	18,00±1,22	20,33±0,41	16,67±0,41
Активность лизоцима, %	24,20±6,90	22,67±4,71	18,67±1,08	18,67±0,41
Т-лимфоциты, %	43,00±1,41	42,33±1,08	42,67±1,08	43,00±1,41
В-лимфоциты, %	16,00±1,41	16,00±0,71	17,00±0,71	17,00±0,71
Затравка в дозе 1/1000 ЛД ₅₀ 2,3,7,8 - ТХДД				
Фаг. активность, %	40,00±1,22	40,00±0,71	39,67±1,08	40,00±1,22
Фаг. индекс	8,93±0,37	9,10±0,37	9,13±0,16	8,87±0,43
Фаг. число	3,63±0,04	3,67±0,15	3,63±0,04	3,60±0,12
Фаг. емкость	21,07±0,73	20,83±0,48	19,73±0,71	19,07±0,70
Активность лизоцима, %	26,00±2,12	25,33±1,78	23,67±0,82*	22,67±0,82*
Т-лимфоциты, %	42,33±0,41	43,00±0,71	42,00±0,71	41,67±0,41
В-лимфоциты, %	16,00±0,41	16,33±0,41	16,67±0,41	17,33±0,41

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

2.2.5.4 Патоморфологические исследования

2.2.5.4.1 Патологоанатомические исследования

При вскрытии трупов животных, получавших диоксин в дозе 1/200 ЛД₅₀ наличие жировых отложений в подкожной клетчатке было менее выражено относительно биологического контроля, синюшность слизистых оболочек, кожа в паховой области была окрашена в бурый цвет. Печень характеризовалась увеличением в объеме, дряблой консистенцией, окраской паренхимы в светло коричневый цвет, зернистая, желчный пузырь растянут. Почки умеренно упругой консистенции, капсула снимается легко, граница между корковым и мозговым слоями сглажена. Легкие отечны, не спавшиеся, бледные, тестоватые при пальпации. Сердце расширено, характеризуется неравномерной окраской миокарда, имевшего участки точечного и полосчатого кровоизлияний, в перикардальной полости обнаруживали скопление серозной жидкости. Коронарные сосуды кровенаполнены. Серое вещество головного мозга отечно, кровеносные сосуды умеренно кровенаполнены. Селезенка увеличена в размере, вишнево-красного цвета, слегка набухшая, дряблой консистенции, края тупые.

У овец получавших диоксин в дозе $1/400$ ЛД₅₀ печень была слегка увеличена, кровенаполнена, окрашена в темно-коричневый цвет. В почках граница между корковыми и мозговыми слоями сглажена. Легкие, не спавшиеся бледно-розового цвета, при пальпации тестоватые. Сердце округлой формы, какие либо кровоизлияния отсутствуют. Селезенка не увеличена, края острые. Кровеносные сосуды головного мозга умеренно наполнены кровью.

В группах животных получавших диоксин в дозе $1/800$ ЛД₅₀ и $1/1000$ ЛД₅₀ видимых патологоанатомических изменений не наблюдалось, и макро картина была схожей с контрольными животными. Печень не увеличена, упругой консистенции; граница коркового и мозгового слоев почек четка выражена; селезенка не увеличена, края острые; легкие не спавшиеся бледно-розового цвета; сердце округлой формы, не расширена.

2.2.5.4.2 Гистологические исследования

При изучении гистологических препаратов животных затравленных диоксином в дозах $1/200$ ЛД₅₀ и $1/400$ ЛД₅₀ выявлены некоторые морфологические особенности проявления токсического действия этого ксенобиотика. Прежде всего, отмечался неравномерно выраженный отек головного мозга. Наиболее интенсивно он проявлялся в зоне под мягкими мозговыми оболочками, здесь резкий отек глии приводил к разрежению структуры. Отмечен отек внеклеточных структур и внутриклеточный отек нейронов в коре больших полушарий, определялся хорошо выраженный периваскулярный отек (рис. 50, 51). Стенки сосудов головного мозга были утолщены, гомогенно эозинофильно окрашены. Некоторые нейроны были окружены клетками микроглии и имели признаки фагоцитоза. Внутриклеточный отек имел разную степень выраженности вплоть до образования «клеток-теней» и полного исчезновения нейронов. В почках токсическое действие 2,3,7,8 – ТХДД приводило к возникновению очаговых некробиозов эпителия извитых канальцев, а также слущиванию части клеток. В просветах канальцев скапливались эозинофильные массы, пласты эпителия

(рис. 53, 54). В селезенке лимфоциты образовывали скопления в тимусозависимых зонах, наряду с этим определялось разрежение белой пульпы с обнажением стромы (рис. 56). В печени животных гепатоциты были в состоянии зернистой дистрофии (рис. 58). Гистологическая структура легких не отличалась от нормы. При изучении препаратов сердца также не выявлены какие-либо отклонения.

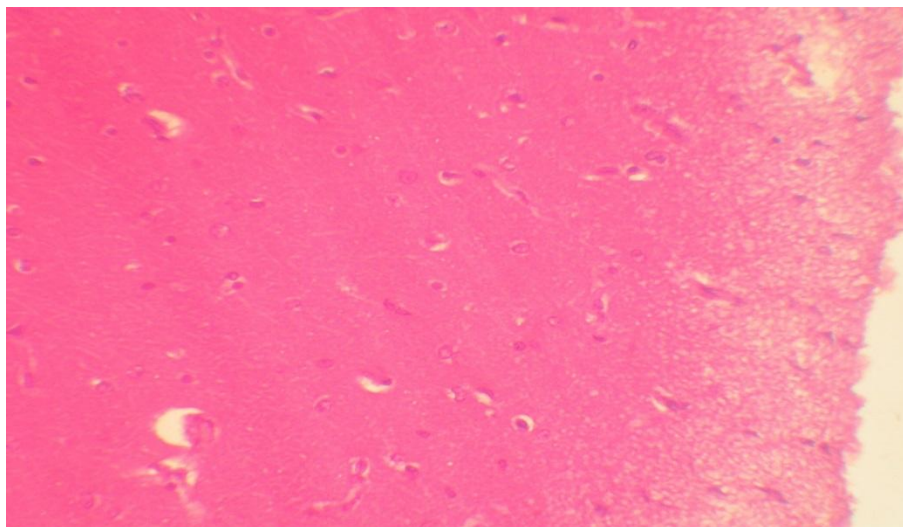


Рисунок 49 - Головной мозг, кора больших полушарий овцы, контрольное животное. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

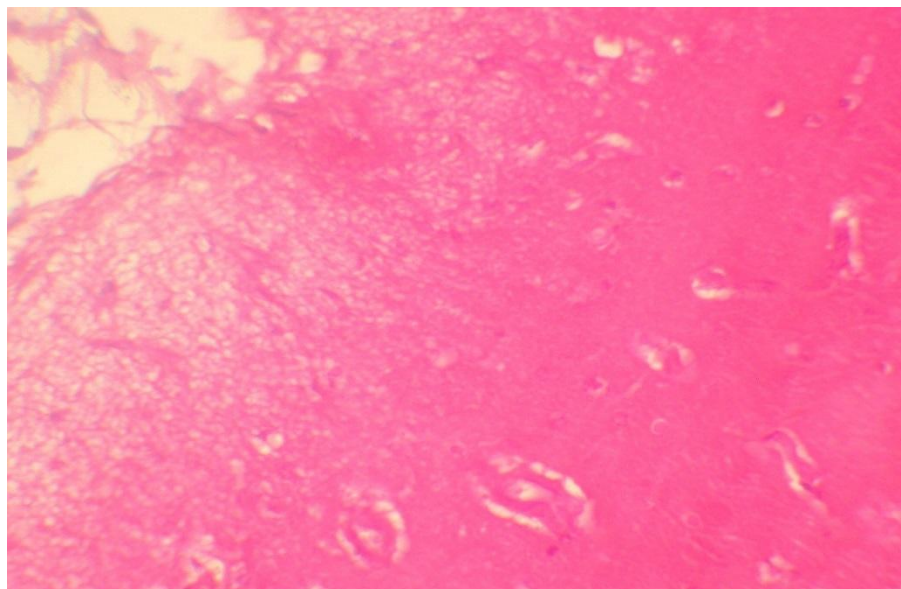


Рисунок 50 - Головной мозг, кора больших полушарий овцы, получавшей хроническую затравку 2,3,7,8 - ТХДД дозе 1/200 ЛД₅₀. Отек зоны под мягкими мозговыми оболочками, периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

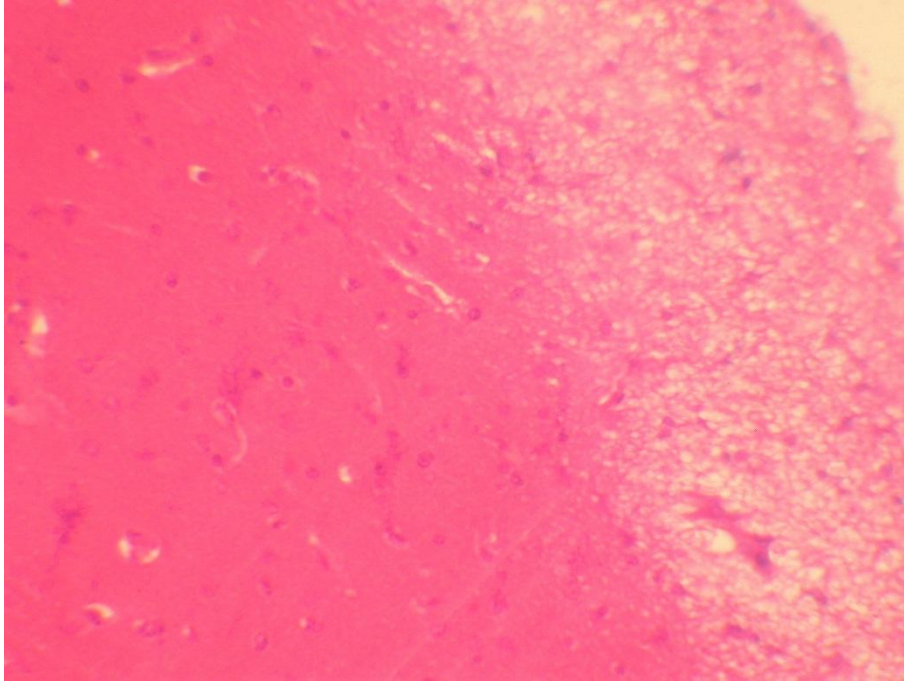


Рисунок 51 - Головной мозг, кора больших полушарий овец, получавших хроническую заправку 2,3,7,8 - ТХДД в дозе $1/400$ ЛД₅₀. Отек зоны под мягкими мозговыми оболочками. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

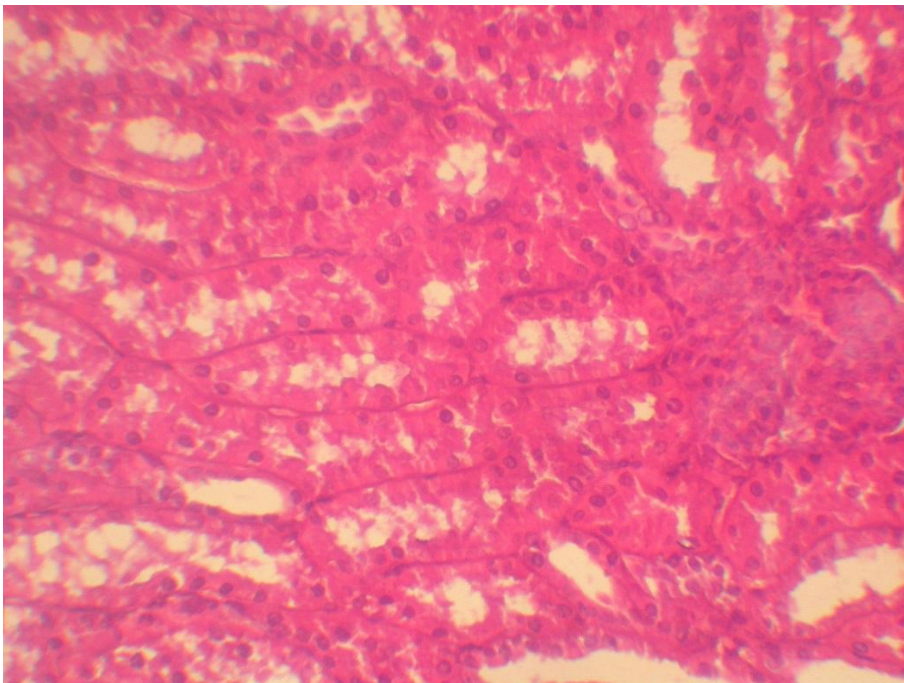


Рисунок 52 - Почка овцы, контрольное животное. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

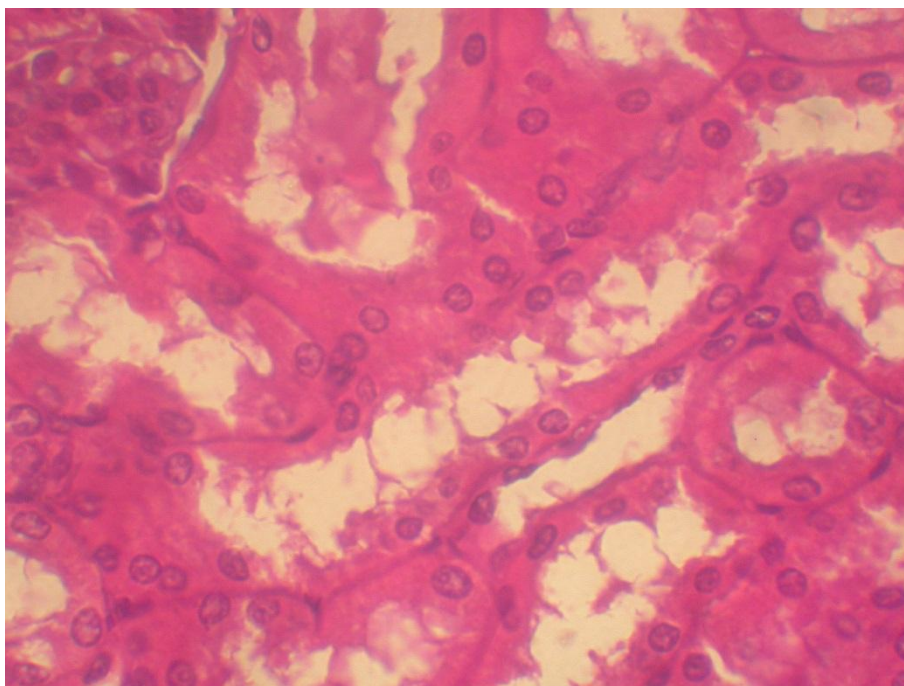


Рисунок 53 - Почка овцы, получавшей хроническую затравку 2,3,7,8 - ТХДД в дозе 1/200 ЛД₅₀. Очаговые некротические изменения клеток эпителия извитых канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

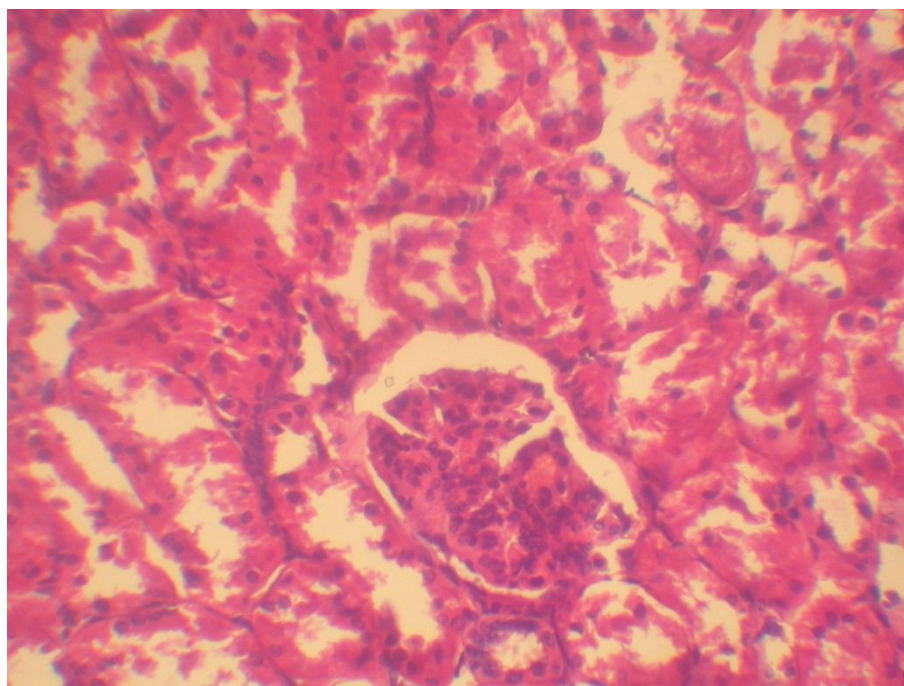


Рисунок 54 - Почка овцы, получавшей хроническую затравку 2,3,7,8 - ТХДД в дозе 1/400 ЛД₅₀. Очаговые некротические изменения клеток эпителия извитых канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

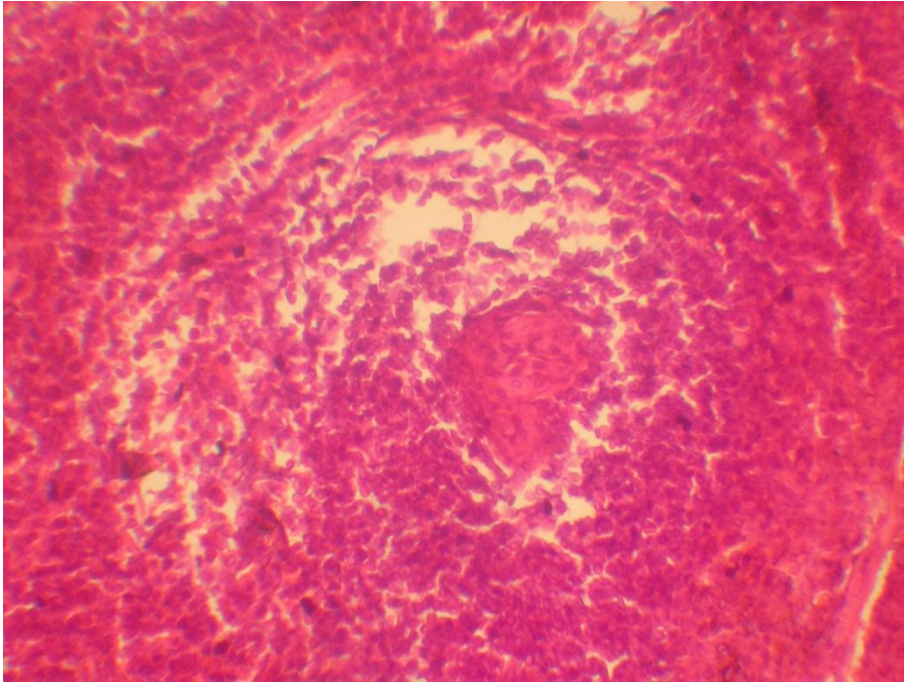


Рисунок 55 - Селезенка овцы, контрольное животное. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

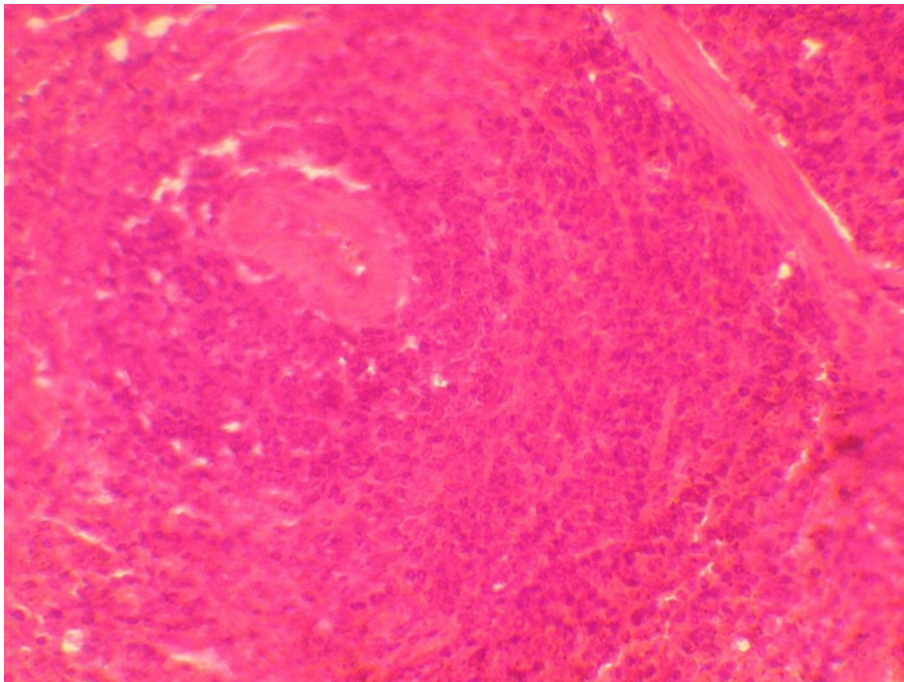


Рисунок 56 - Селезенка овцы, получавшей хроническую загрузку 2,3,7,8 - ТХДД в дозе 1/400 ЛД₅₀. Обогащение тимусозависимых зон лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

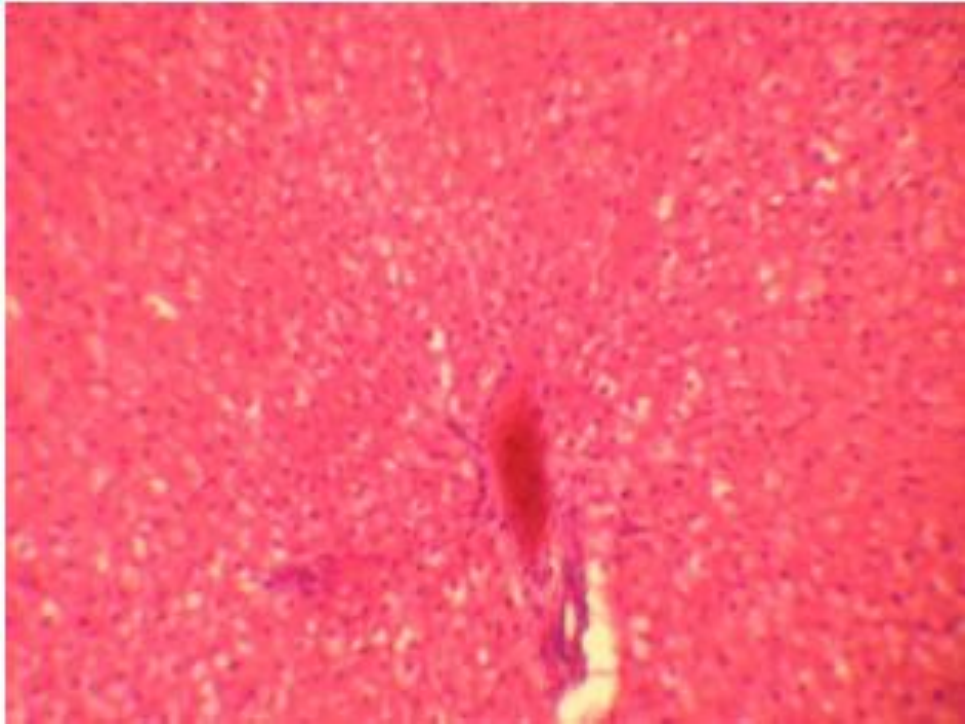


Рисунок 57 -Печень овцы (контрольное животное) окраска гематоксилином и эозином, х210.

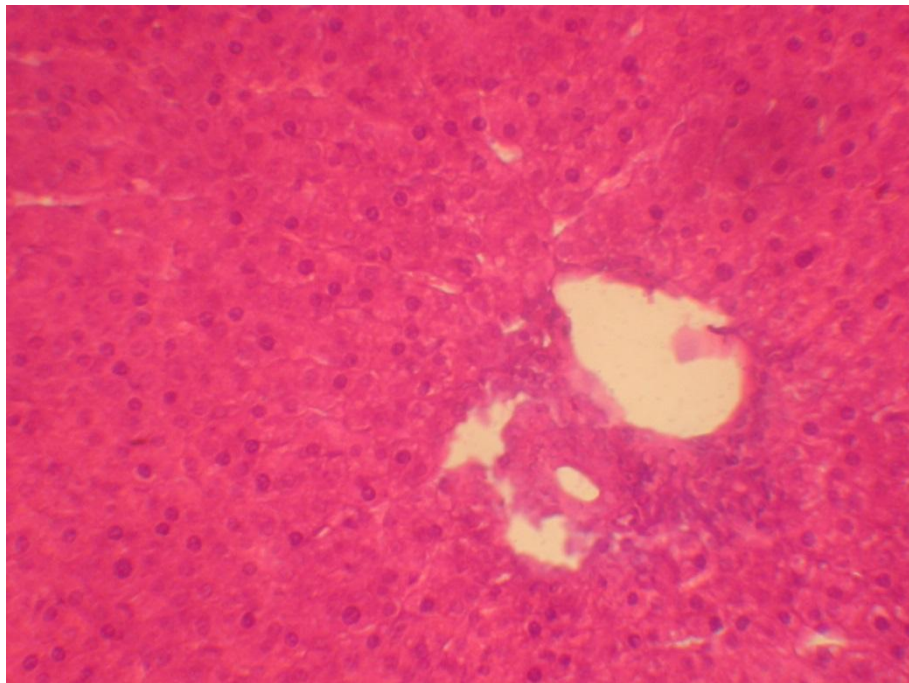


Рисунок 58 - Печень овцы, получавшей хроническую затравку 2,3,7,8 -ТХДД в дозе 1/400 ЛД₅₀.Зернистая дистрофия гепатоцитов.Окраска гематоксилином и эозином, х 210.

В головном мозге животных, получавших диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ наблюдался отек субпиальной зоны головного мозга, во всех случаях отмечалось скопление микрофагов вокруг нейронов и единичная нейронофагия, небольшое набухание некоторых нейронов (рис. 59). В почках были обнаружены участки десквамации эпителия извитых канальцев, слущивание эпителия в просветы канальцев, очаговые некрозы эпителия, небольшое утолщение волокнистых структур капсул клубочков почек (рис. 60). В печени наблюдалась умеренная жировая дистрофия, преимущественно в центролобулярной зоне (рис. 61). В селезенке имелись фолликулы с многочисленными лимфоцитами, часть из них были в виде ядер и обломков (рис. 62). Во всех органах стенки сосудов были нерезко утолщены и набухшие.

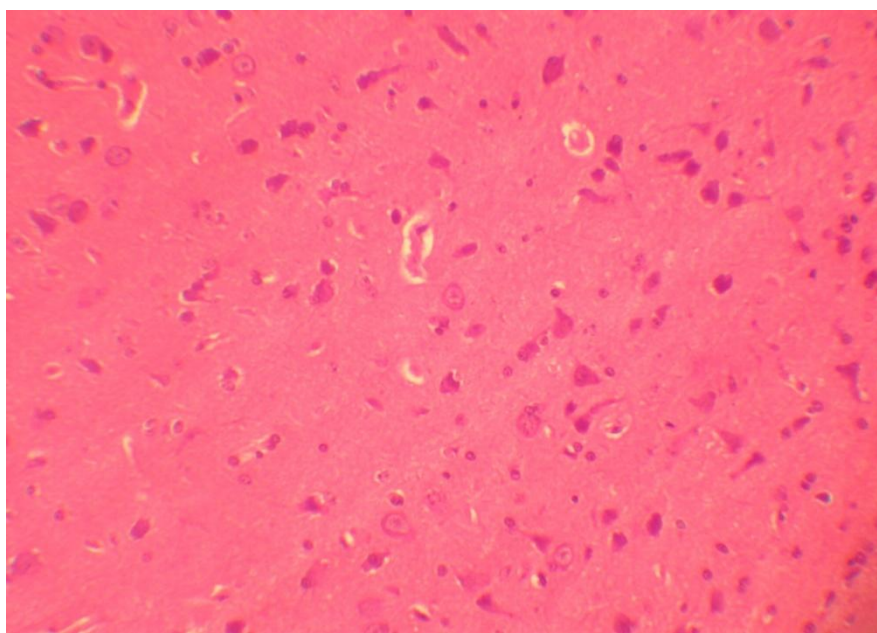


Рисунок 59 - Кора больших полушарий овцы, получавшей диоксин 1/800 ЛД₅₀ в течение 30 суток, нейродистрофия, сателлитоз, окраска гематоксилином и эозином, х 210.

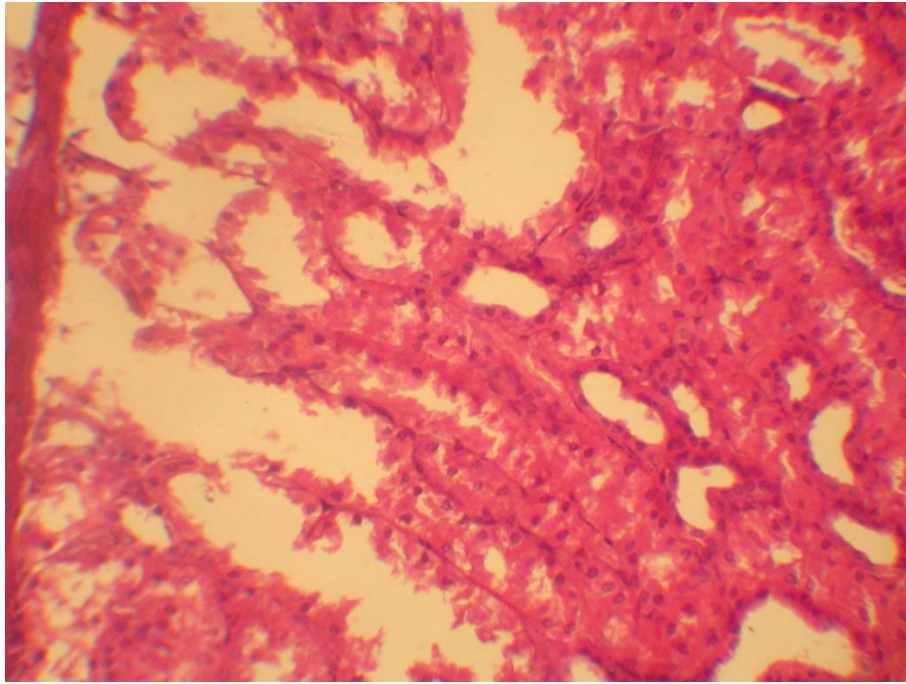


Рисунок 60 -Почка овцы,получавшей диоксин $1/800$ ЛД₅₀ в течение 30 суток,участок десквамации эпителия извитых канальцев, окраска гематоксилином и эозином, х 210.

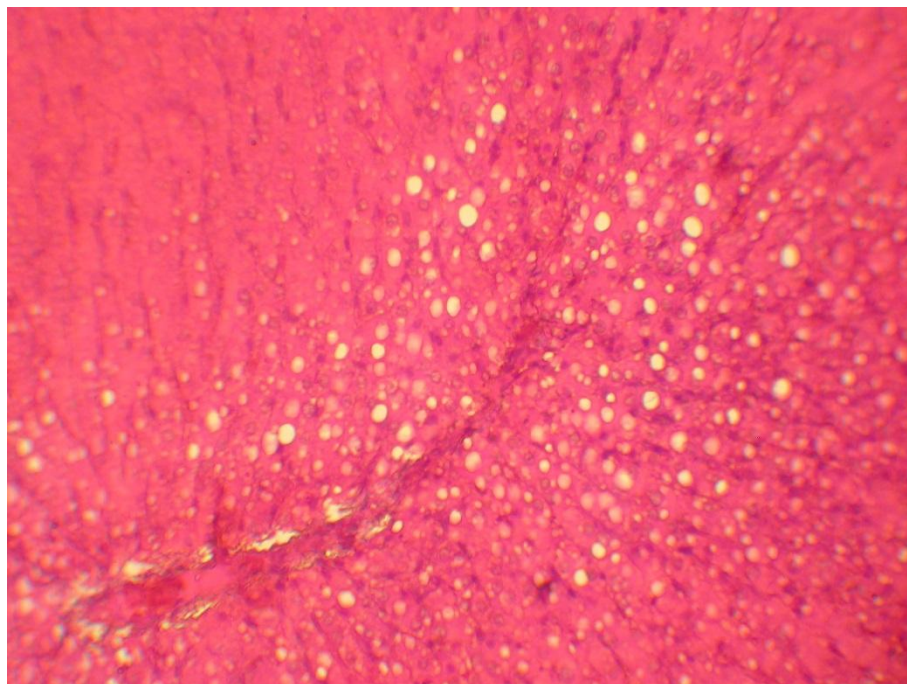


Рисунок61 -Печень овцы,получавшей диоксин $1/800$ ЛД₅₀ в течение 30 суток,очаговая жировая дистрофия, окраска гематоксилином и эозином, х 210.

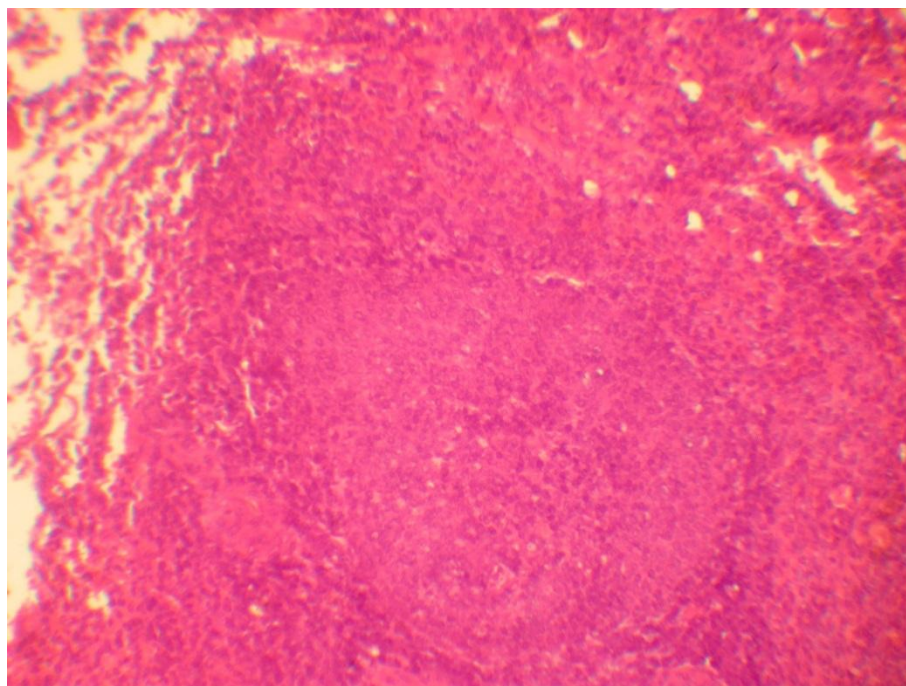


Рисунок 62 -Селезенка овцы,получавшей диоксин $1/800$ ЛД₅₀ в течение 30 суток,активированный фолликул с пустым реактивным центром, окраска гематоксилином и эозином, х 210.

В ходе исследования гистопрепаратов у овец, получавших диоксин в дозе $1/1000$ от ЛД₅₀, структура головного мозга (рис. 63),печени (рис.64), почек (рис. 65) и селезенки (рис. 66) не отличались от контроля. В головном мозге сосуды были расширены, сниженного кровенаполнения, на единичных нейронах наблюдалось оседание клеток микроглии. В сердце на фоне сниженного кровенаполнения строение не отличалось от нормы. В печени гепатоциты имели четкую структуру, строма была без особенностей. В селезенкеопределялось умеренное скопление лимфоцитов, малокровие. В почках на фонесниженного кровенаполнения были видны участки нарушения структуры клеток эпителия извитых канальцев, на которых ядра не определялись, цитоплазма клеток имела вид зернистых глыбок, отмечено слущивание апикальных частей эпителия в просвет канальцев. Описанные изменения имели место и в препаратах контрольных животных.

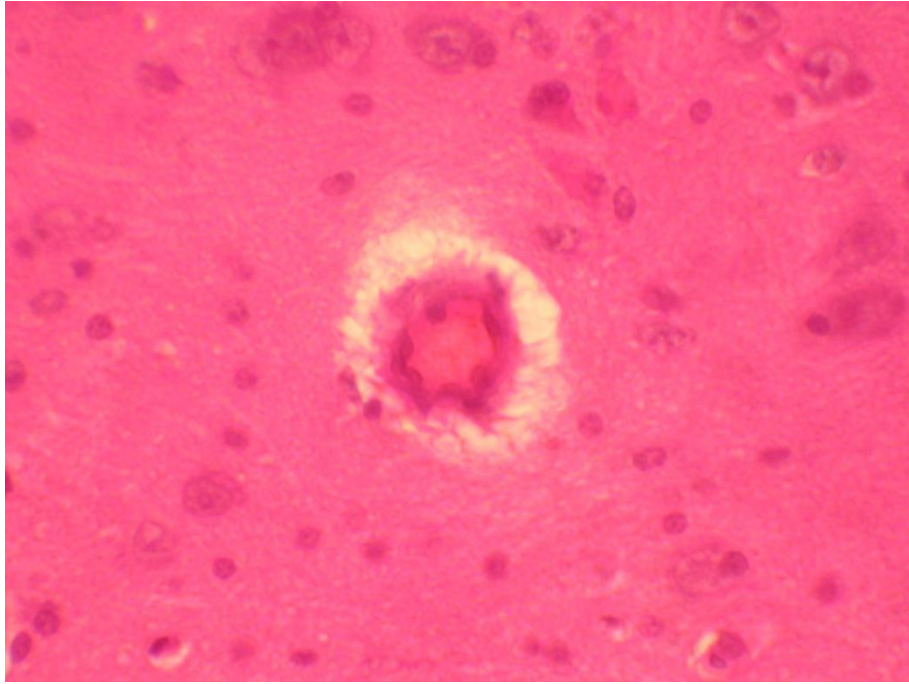


Рисунок 63 - Головной мозг овцы получавшей диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20.

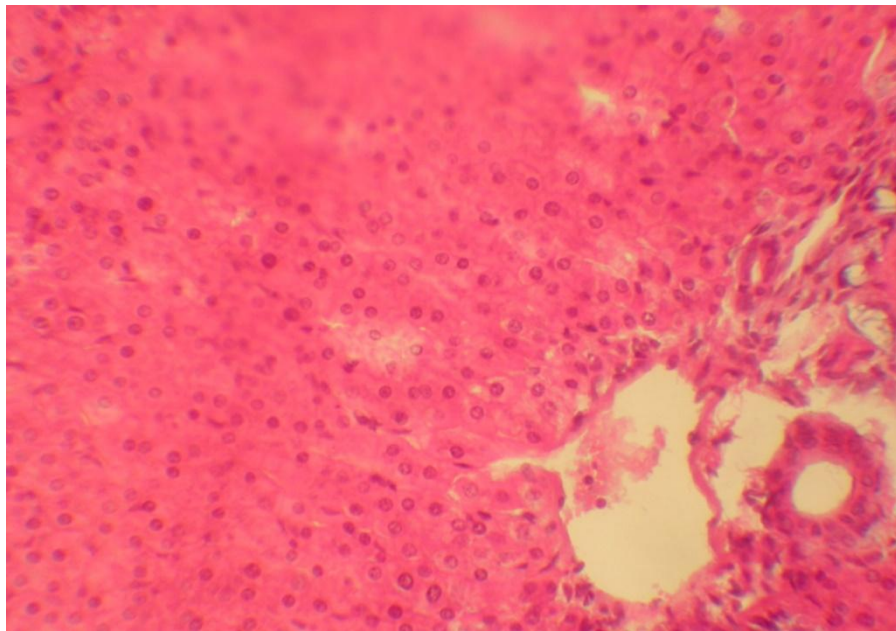


Рисунок 64 - Печень овцы получавшей диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20.

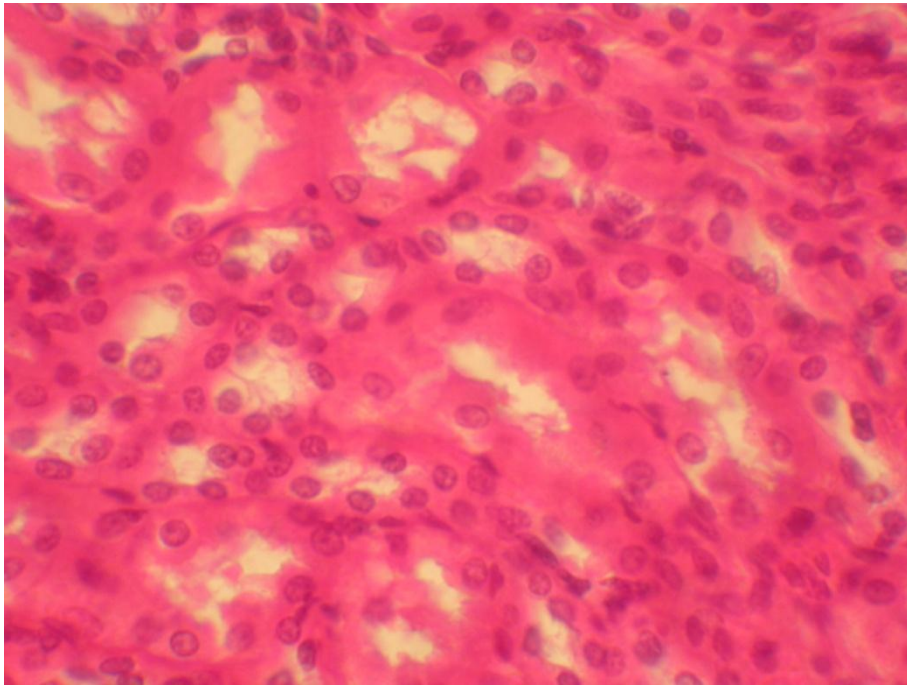


Рисунок 65 -Почкаовцы получавшей диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20.

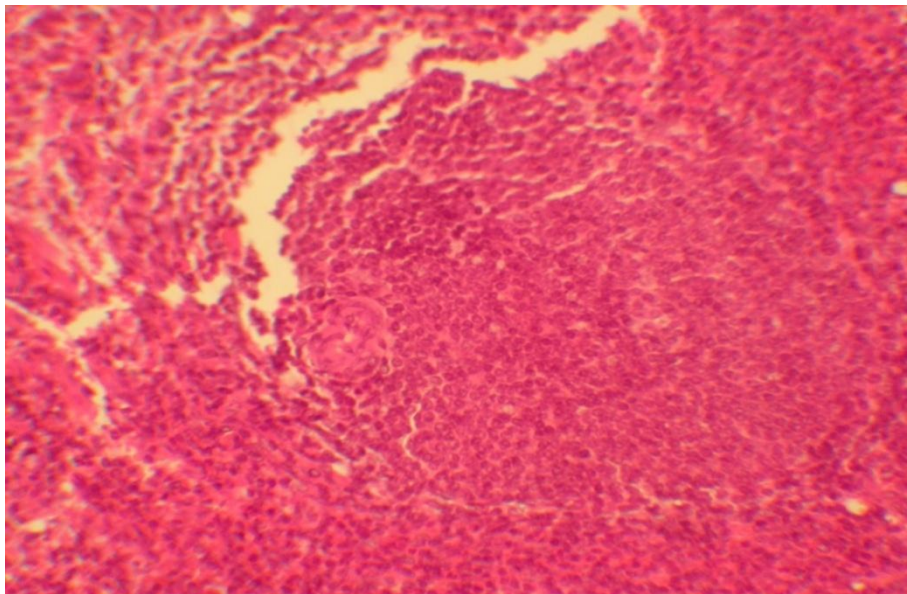


Рисунок 66 - Селезенкаовцы получавшей диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20.

2.2.5.4.3 Электронномикроскопические исследования

При ультраструктурных исследованиях паренхиматозных органов овец, наиболее выраженная деструкция клеток отмечалась в печени и почках.

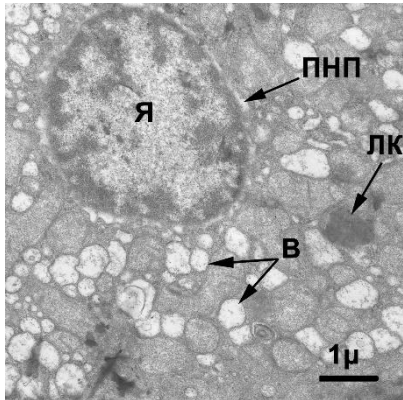
В гепатоцитах овец, получавших диоксин в дозе $1/200$ ЛД₅₀ (рис. 67 а) имеются ядра неправильной формы, у некоторых маргинальное расположение хроматина. В отличие от контроля (рис. 67 д), прослеживается увеличение перинуклеарного пространства и глубокие инвагинации наружной ядерной оболочки. Внутри некоторых ядер обнаруживаются крупные мембранно-ограниченные вакуоли с везикулярным содержимым. Имеются ядра в состоянии пикноза. Цитоплазма гепатоцитов сильно вакуолизирована.

Встречаются митохондрии, с небольшим количеством пластинчатых крист в просветленном матриксе. Отдельные митохондрии имеют признаки глубокой деструкции.

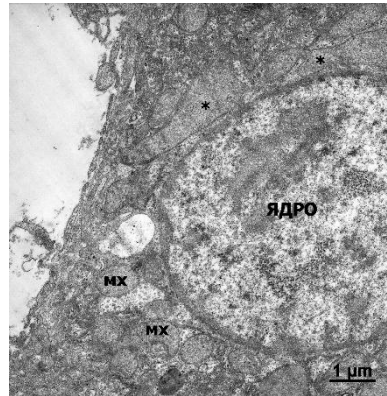
В гепатоцитах овец, получавших диоксин в дозе $1/400$ ЛД₅₀, в ядрах виден неравномерно конденсированный хроматин (рис.67 б) на фоне просветленной кариоплазмы, частично просветленная и вакуолизированная цитоплазма, набухшие каналы шероховатого и гладкого ЭПР. Встречаются митохондрии с электронно-светлым матриксом, отдельные из них имеют признаки глубокой деструкции.

В клетках паренхимы печени, затравленных диоксином в дозе $1/800$ ЛД₅₀ ядра правильной формы, не отличаются от таковых биологического контроля. Между мембранами ядерной оболочки ровной линией просматривается перинуклеарное пространство. Гиалоплазма средней электронной плотности. Цитоплазма вакуолизирована незначительно. Отмечаются лизосомы с плотным содержимым. Митохондрии с электронно-прозрачным содержимым встречаются редко (рис. 67 в).

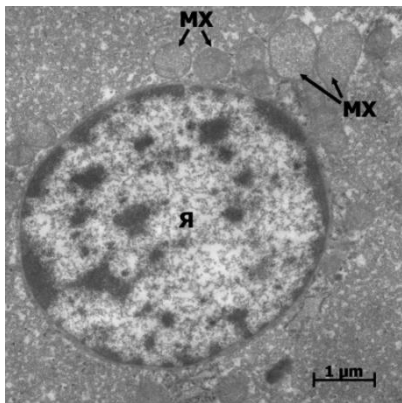
А)



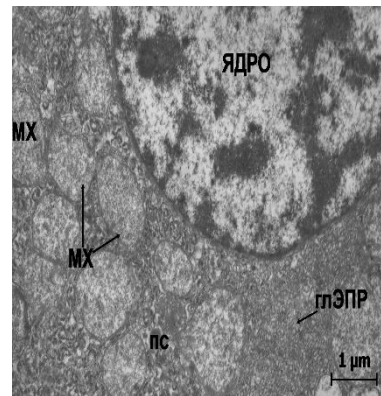
Б)



В)



Г)



Д)

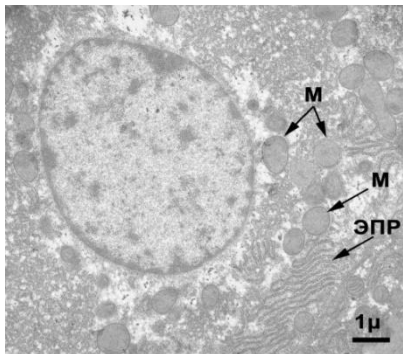


Рисунок 67. – Ультраструктура гепатоцитов овец, получавших диоксин в дозах: А) 1/200 ЛД₅₀, Б) 1/400 ЛД₅₀, В) 1/800 ЛД₅₀, Г) 1/1000 ЛД₅₀, Д) Биологический контроль. Условные обозначения: Я – ядро, ПНП – перинуклеарное пространство, ЛК – липидные капли, В – вакуоли, МХ – митохондрии, ПС – пероксисома, ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

У животных, получавших диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀, в гепатоцитах ядра имеют округлую форму. Конденсированный хроматин располагается около ядерной мембраны небольшими скоплениями. Ядрышко хорошо

просматривается (рис. 67 г). У некоторых ядер имеются небольшие участки инвагинации кариолеммы. Перинуклеарное пространство равномерное, не имеет участков расширения. Вблизи ядерной оболочки хорошо видны отдельные рибосомы. В цитоплазме отмечается развитый гладкий эндоплазматический ретикулум. Цитоплазма заполнена небольшим количеством розеток гликогена. Сильно развита гранулярная эндоплазматическая сеть. Митохондрии в основном округлой формы. Некоторые имеют хлопьевидный матрикс средней электронной плотности.

В почках овец, получавших 2,3,7,8 – ТХДД в дозе 1 мкг/кг массы тела, ядра эпителиоцитов, имеют в основном округлую форму. Перинуклеарное пространство неравномерное. Конденсированный хроматин располагается по периферии ядерной оболочки. Митохондрии со следами деструкции. Некоторые из них лишены крист, с электронно-прозрачным матриксом. Складки базальной плазмалеммы не протяженные. Митохондрии подоцитов характеризуются электронно-плотным матриксом. При этом кристы плохо различимы, нечеткие. В подоцитах визуализируется просветление цитоплазмы и потеря малых вторичных цитоподий, соответственно, уменьшение количества фильтрационных пор (рис. 68 а).

У овец, получавших токсикант в дозе 0,5 мкг/кг массы тела, ядра эпителиоцитов проксимальных канальцев имеют неправильную форму. Конденсированный хроматин располагается по периферии ядерной оболочки. Перинуклеарное пространство местами увеличено. Митохондрии эпителиоцитов увеличены округлой формы. Некоторые из митохондрий, не имеют крист. Матрикс средней электронной плотности. Встречаются митохондрии с сильно просветленным матриксом. В некоторых клетках вблизи ядра, располагается сильно развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум. В свою очередь, гладкий эндоплазматический ретикулум не выражен. Складки базальной плазмалеммы эпителиоцитов небольшой протяженности. Цитоплазма изобилует мелкими вакуолями с электронно-светлым содержимым. Встречаются крупные вакуоли с хлопьевидным

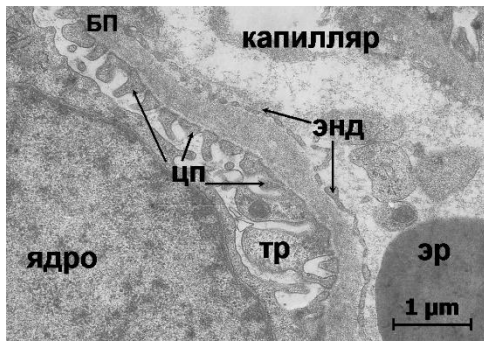
содержимым. В подоцитах наблюдается частичное просветление цитоплазмы и незначительная потеря малых вторичных цитоподий (рис. 68 б).

Ядра эпителиоцитов проксимальных канальцев почек овец, получавших 2,3,7,8 – ТХДД в дозе $1/800$ ЛД₅₀ почек опытных животных имеют округлую форму. Хроматин равномерно распределен в ядре. Митохондрии средней электронной плотности, кристы хорошо просматриваются. В клетках наблюдаются крупные вакуоли с хлопьевидным содержимым. Цитоплазма подоцитов почти электронно-прозрачная с большим содержанием микрофиламентов. В митохондриях подоцитов видны кристы. Матрикс средней электронной плотности. Встречается хорошо развитый аппарат Гольджи с большим количеством цистерн. В дистальных канальцах визуально наблюдается снижение количества складок плазмалеммы. Хроматин ядер клеток, образующих дистальные канальцы равномерно распределен внутри ядра, в отличие от контрольного варианта, где хроматин сконденсирован по периферии ядра. В подоцитах наблюдается частичное просветление цитоплазмы (рис. 68 в).

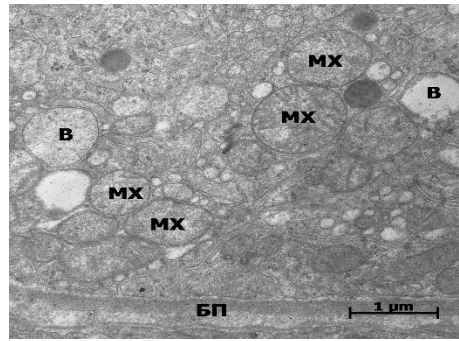
У животных, получавших наименьшую дозу диоксина (0,2 мкг/кг массы тела) ядра эпителиоцитов проксимальных канальцев имеют овальную форму (рис. 68 г). В кариоплазме отмечается участки конденсированного хроматина, расположенные хаотично. Вокруг ядра хорошо просматривается гранулярный эндоплазматический ретикулум. Митохондрии, находящиеся в складках базальной части плазмалеммы имели удлинённую форму. Кристы хорошо просматривались, четкие. Матрикс средней электронной плотности.

Складки мембраны вдаются вглубь клетки, доходя до ядра. Они имеют четкие границы, без участков расширения. Очень редко встречаются крупные вакуоли с электронно-прозрачным содержимым. Деструктивные митохондрии не выявляются. Ядра подоцитов имеют овальную форму. Митохондрии с четко выраженными пластинчатыми кристами. Матрикс средней электронной плотности. Хорошо выражен и часто встречался аппарат Гольджи.

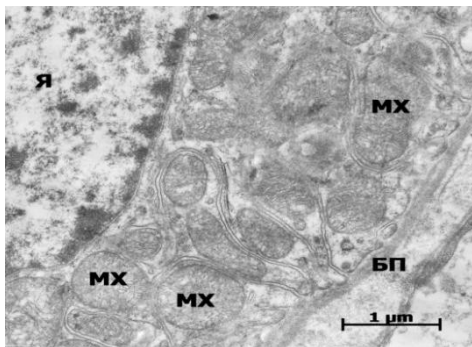
А)



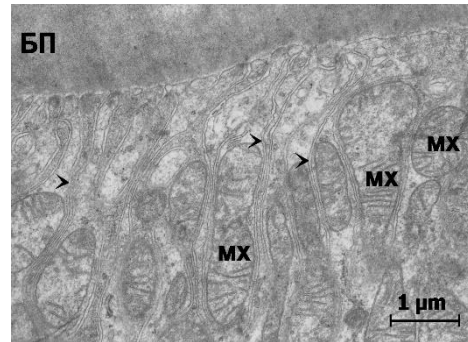
Б)



В)



Г)



Д)

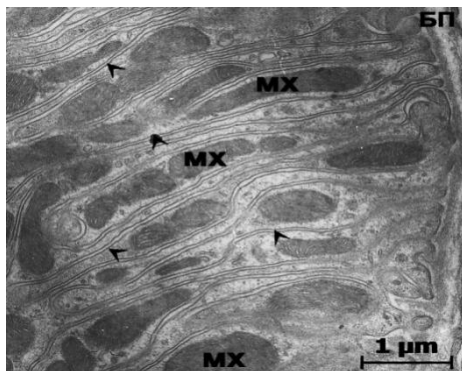


Рисунок 68 – Фрагменты коркового слоя почек овец, получавших диоксин в дозах: А) 1/200 ЛД₅₀, Б) 1/400 ЛД₅₀, В) 1/800 ЛД₅₀, Г) 1/1000 ЛД₅₀, Д) Биологический контроль. Условные обозначения: ЦП-цитоподии, БП - базальная пластинка, ТР – трабекула, ЭНД – эндотелий, ЭР – эритроцит, В – вакуоли, МХ –митохондрии.

Таким образом, электронно-микроскопические исследования клеток печени и почек овец при отравлении диоксином в малых дозах показали, что самые существенные структурные перестройки происходят при поступлении токсиканта в дозах 1/200 ЛД₅₀ и 1/400ЛД₅₀. Диоксин в дозах 1/800 ЛД₅₀ и 1/1000 ЛД₅₀ приводит изменениям, имеющим признаки адапционных приспособлений организма при детоксикации. Ультраструктурная картина в

зависимости от дозы диоксина подтверждается изменениями или отсутствием таковых – общей симптоматики, гематологических, биохимических, иммунобиологических показателей и гистоструктуры.

2.2.6 Изучение воздействия Т-2 токсина на организм овец в малых дозах

Следующим этапом наших исследований явилось изучение воздействия диоксина на организм животных в количестве (2 ПДК). Животные были разделены на 2 группы по 3 животных в каждой. Первая группа получала обычный рацион, вторая микотоксин в дозе 200 мкг/кг массы в сутки. Опыты проводили в течение 60 сут.

В группе животных получавших токсин клинические признаки появились к 40 сут в виде уменьшения потребления корма. К 60 сут эксперимента масса тела была ниже исходного уровня на 2,7 кг. Температура тела оставалась в норме. Содержание эритроцитов и лейкоцитов снижалось к концу опыта на 20 и 12% соответственно (таблица 25).

Таблица 25 – Клинико-гематологические показатели овец затравленных Т-2 токсином в дозе (2 ПДК)

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Живая масса / кг	35,71±2,51	35,70±2,53	35,70±2,53	35,70±2,52
Температура тела, °С	38,50±0,05	38,60±0,05	38,50±0,07	38,42±0,40
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,73±0,08	8,40±0,07	8,40±0,07*	8,40±0,07*
Гемоглобин, г/л	126,67±4,14	126,00±3,08	126,00±3,08	124,00±2,83
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,00±0,55	6,03±0,47	6,00±0,55	5,93±0,47
Затравка Т-2 токсином (2 ПДК)				
Живая масса / кг	34,91±1,50	34,75±1,51	34,00±1,30	32,18±1,10*
Температура тела, °С	38,52±0,05	38,65±0,05	38,55±0,07	38,45±0,40
Эритроциты, ×10 ¹² /л	7,70±0,31	8,07±0,35	7,98±0,25	6,17±0,21*
Гемоглобин, г/л	138,23±2,49	140,03±2,56	129,00±1,83	129,32±2,14
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,13±0,21	5,77±0,14	4,77±0,04*	4,53±0,02*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

Биохимические исследования показали, что во второй группе общий белок снизился на 60 сут на 11%, β -глобулины повышались на 40 и 60 сут на 28 и 28%. Концентрация АСТ увеличивалась на 40 и 60 сут в 1,6 и 2,1 раза. Максимальное повышение концентрации АЛТ прослеживалось на 20 день исследования в 1,5 раза, в дальнейшем происходило понижение данного фермента. Содержание глюкозы понижалось на 20 и 40 сут на 11 и 68% соответственно (таблица 26).

Таблица 26 – Биохимические показатели сыворотки крови овец, затравленных Т-2 токсином в дозе 2(ПДК)

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Общий белок, г/л	80,33±0,41	80,67±0,41	79,00±0,41	79,33±0,41
Альбумины, %	50,00±0,71	50,00±0,71	47,50±0,94*	46,83±1,34*
α- глобулины, %	14,20±0,37	15,00±0,71	17,57±1,02*	17,53±0,70*
β- глобулины, %	12,60±0,37	13,40±0,37	15,70±0,63*	16,40±1,30*
γ- глобулины, %	24,57±1,08	23,53±0,90	21,47±0,36	21,57±0,36
АСТ, Е/л	115,67±12,42	98,33±1,50	106,00±8,19	115,00±20,00
АЛТ, Е/л	16,90±0,99	18,92±0,34	18,10±0,02	18,00±0,09
Глюкоза, ммоль/л	3,93±0,34	4,40±0,33	4,11±0,33	3,80±0,56
Креатинин, мкмоль/л	84,53±0,91	88,90±0,23	88,92±0,45	84,73±0,96
ЛДГ, Е/л	187,00±1,34	182,40±2,67	188,00±0,91	180,00±1,13
Мочевина, ммоль/л	2,01±0,56	1,63±0,50	1,90±0,36	1,80±0,65
Общий билирубин, мкмоль/л	15,39±0,10	13,16±0,15	14,19±0,21	12,48±0,65
Холестерин, ммоль/л	1,49±0,06	1,49±0,87	1,54±0,06	1,53±0,09
Затравка Т-2 токсином в дозе 2ПДК				
Общий белок, г/л	76,70±0,27	77,77±0,18	77,77±0,08	78,81±0,08
Альбумины, %	48,67±1,63	48,87±1,28	47,00±1,41	46,63±1,78*
α- глобулины, %	16,00±0,12	16,57±0,42	17,33±0,11*	17,13±0,81
β- глобулины, %	14,10±1,22	14,10±1,21	18,33±1,18*	18,13±1,72*
γ- глобулины, %	27,10±0,07	25,13±0,42	25,73±1,18	25,37±1,62

1	2	3	4	5
АСТ, Е/л	107,33±23,50	115,33±7,77	167,00±6,13	227,33±31,31
АЛТ, Е/л	26,11±0,23	38,11±0,98*	32,51±0,23	26,93±0,67
Глюкоза, ммоль/л	3,11±0,23	2,77±0,23	2,12±0,45*	2,62±0,56*
Креатинин, ммоль/л	84,44±0,34	84,32±0,03	98,33±0,45*	74,73±0,67
ЛДГ, Е/л	212,00±2,34	455,00±5,23	295,00±2,45	290,00±2,47
Мочевина, ммоль/л	1,69±0,57	2,15±0,07*	3,00±0,50*	3,68±0,79*
Общий билирубин, мкмоль/л	14,19±0,23	17,10±0,26*	18,29±0,32*	19,23±0,06*
Холестерин, ммоль/л	1,39±0,66	1,70±0,24	1,76±0,69	1,87±0,08*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

Концентрация ЛДГ и мочевины увеличивалась в данные сроки исследования в 2,6, 1,4, 1,4 и 1,3, 1,7, 2,1 раза соответственно, а содержание количества общего билирубина и холестерина 21, 29, 35% и 26, 26, 34% от исходных значений.

Содержание МДА в крови подопытных животных увеличивалось в среднем в 1,4-1,7 раза от фона (таблица 27).

При исследовании показателей естественной резистентности, у животных второй группы наблюдалось снижение фагоцитарной емкости на 40 и 60 сут на 10 и 10%, Т-лимфоцитов на 11 и 10%, В-лимфоцитов на 5 и 6% (таблица 28).

Таблица 27 – Содержание МДА в крови овец затравленных Т-2 токсином в дозе 2 ПДК

Показатель		Срок исследования (сут) и группа животных			
		Фон	20	40	60
Биологический контроль					
МДА, мкмоль/мл	Гемолиза Т	1,67±0,15	1,73±0,11	1,67±0,18	1,60±0,14
	Плазма	2,60±0,14	2,70±0,07	2,60±0,14	2,53±0,11
Затравка Т-2 токсином в дозе 2 ПДК					
МДА, мкмоль/мл	Гемолиза Т	1,40±0,04	1,57±0,07	2,17±0,21*	2,10±0,15*
	Плазма	2,10±0,07	2,10±0,07	2,90±0,21*	3,00±0,12*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

Таблица 28 – Показатели естественной резистентности овец при затравке Т-2 токсином в дозе 2 ПДК

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Фаг. активность, %	39,67±0,41	40,33±0,41	40,33±1,08	40,00±0,71
Фаг. индекс	9,10±0,07	9,00±0,21	8,97±0,32	8,87±0,50
Фаг. число	3,60±0,07	3,63±0,04	3,63±0,04	3,70±0,07
Фаг. емкость	21,20±1,87	21,90±1,59	21,77±1,88	21,93±1,78
Активность лизоцима, %	16,40±1,39	17,33±1,78	18,00±1,22	18,67±1,47
Т-лимфоциты, %	43,00±1,22	42,33±1,08	41,67±0,41	41,33±0,82
В-лимфоциты, %	17,33±1,08	17,00±0,71	17,67±0,41	17,33±0,41
Затравка Т-2 токсином в дозе 2 ПДК				
Фаг. активность, %	38,31±0,31	38,33±0,31	33,77±0,31*	35,10±0,81*
Фаг. индекс	8,82±0,27	9,11±0,018	9,17±0,28	9,72±0,31
Фаг. число	3,63±1,11	3,53±0,14	3,17±0,14	3,42±0,22*
Фаг. емкость	22,17±1,11	21,13±0,21	19,87±0,25*	19,30±0,58*

1	2	3	4	5
Активность лизоцима, %	20,13±1,04	23,57±0,31	20,13±0,31	20,13±1,18*
T-лимфоциты, %	42,13±1,08	41,10±0,81	37,23±0,42	38,13±0,31*
B-лимфоциты, %	16,13±1,18	16,10±0,81	15,23±0,31*	15,17±0,31*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

При изучении гистосрезов животных, затравленных Т-2 токсином, на фоне сниженного кровенаполнения внутренних органов в головном мозге было отмечено оседание клеток микроглии на некоторых нейронах, внутриклеточный отёк имел умеренную выраженность (рис. 70). В сердце были обнаружены мелкоочаговые скопления круглых клеток и единичных гистиоцитов в соединительной ткани, клетки проводящей системы были увеличены с отёком внутри (рис. 72). В печени также обнаружены межлочные слабо выраженные скопления лимфоцитов (рис. 74). В почках явления десквамации были выражены неравномерно до полного слущивания клеток эпителия извитых канальцев на некоторых участках (рис. 76).

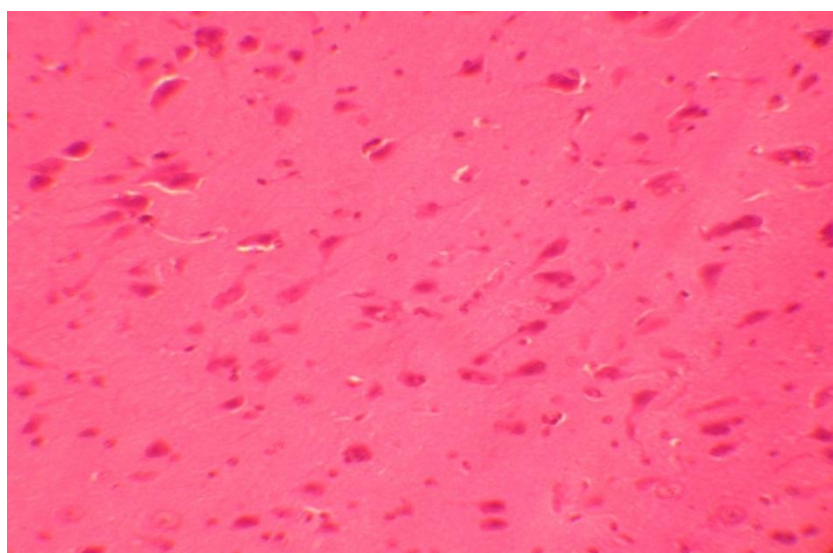


Рисунок 69 – Головной мозг контрольной овцы, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20

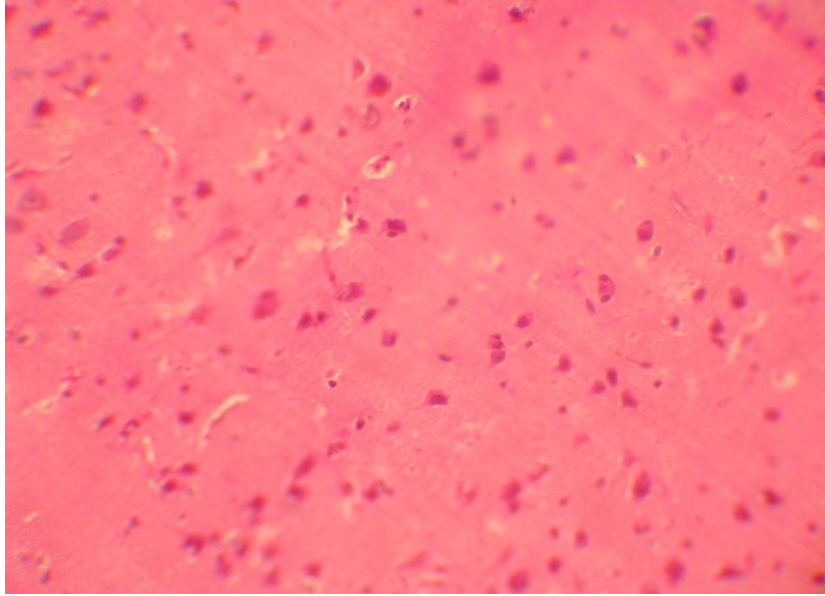


Рисунок 70 – Головной мозг овцы затравленной Т-2 токсином в дозе 2ПДК, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20.

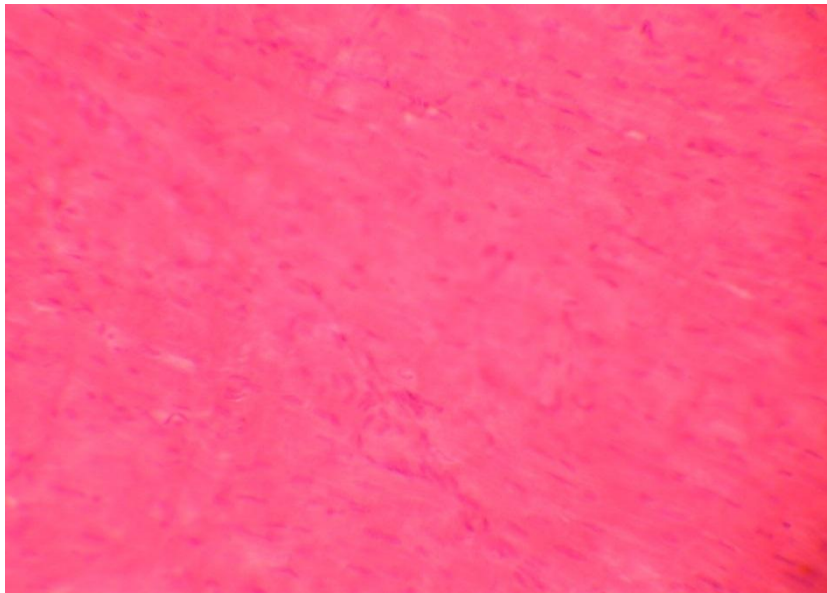


Рисунок 71 - Сердце овцы, контрольное животное, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20

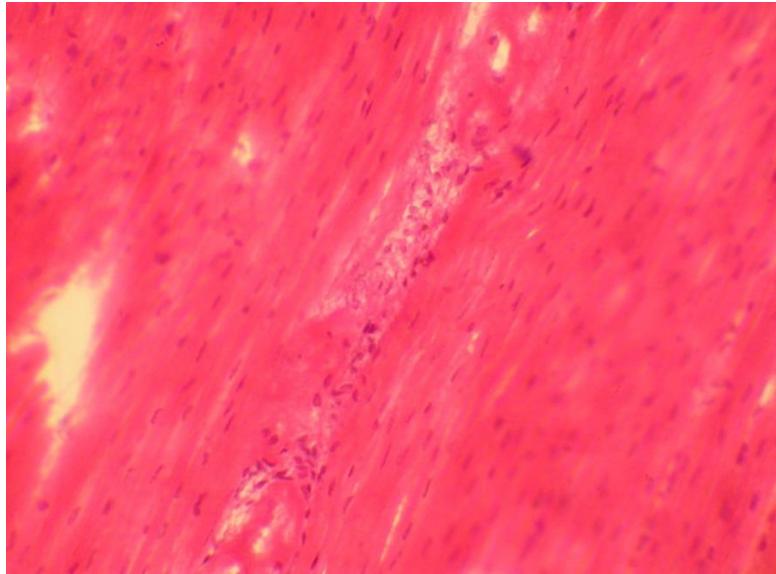


Рисунок 72 – Сердце овцы затравленной Т-2 токсином в дозе 2 ПДК, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20



Рисунок 73- Печень овцы, контрольное животное, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20

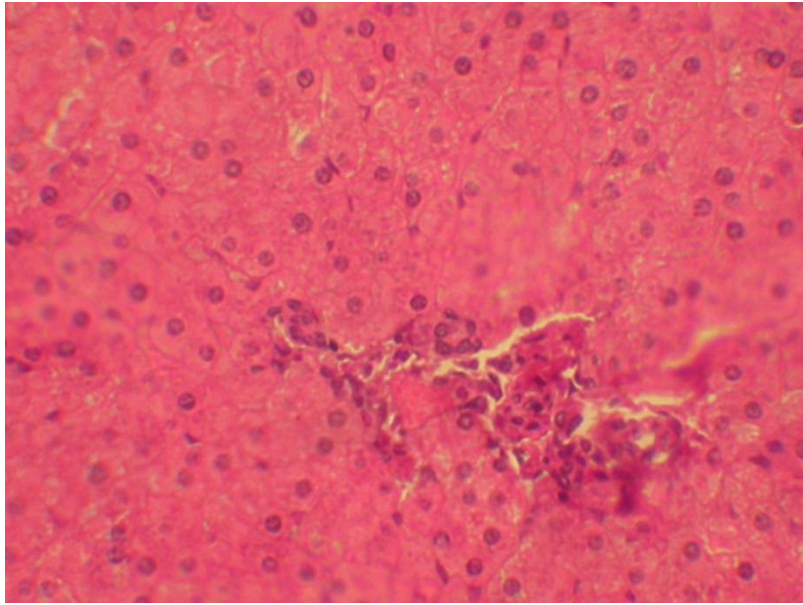


Рисунок 74 – Печень овцы затравленной Т-2 токсином в дозе 2 ПДК, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20

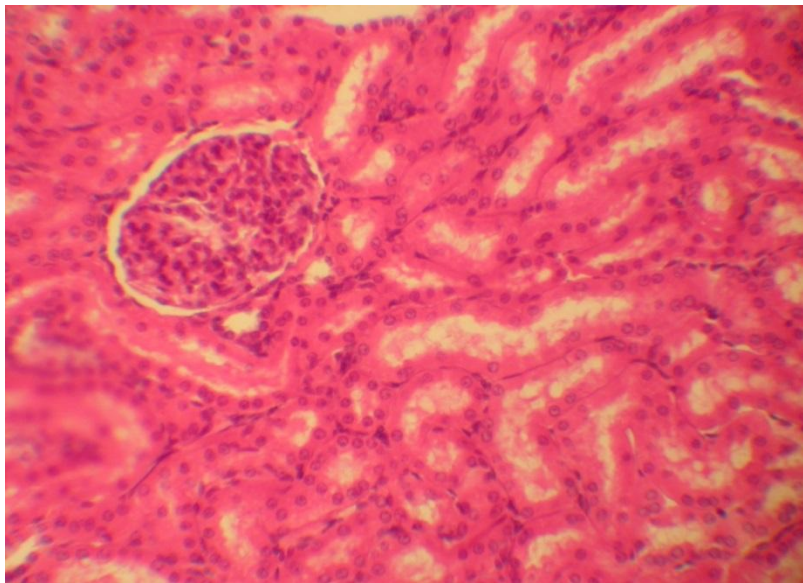


Рисунок 75 - Почка овцы, контрольное животное, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20

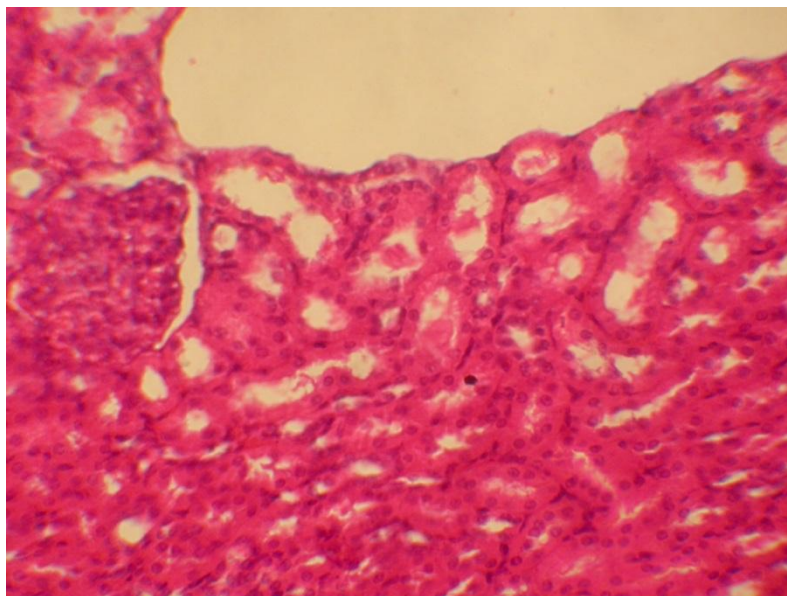


Рисунок 76 – Почка овцы получавшей Т-2 токсин в дозе 2 ПДК, окраска гематоксилином и эозином, объектив 20.

Таким образом, у овец, потребляющих с кормом Т-2 токсин, отмечались внешние признаки отравления, изменения гематологических, биохимических, иммунологических показателей крови и выявлялись гистологические изменения органов.

2.2.7 Изучение раздельного и сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм овец

Для изучения сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм овец в малых дозах был проведен опыт. С этой целью было сформировано 3 группы по 3 животных в каждой. Первая группа получала обычный рацион, вторая группа диоксин в дозе $1/400$ ЛД₅₀ (0,5 мкг/кг массы тела) и Т-2 токсин в количестве 200 мкг или 2 ПДК, третья диоксин в дозе $1/1000$ ЛД₅₀ (0,2 мкг/кг массы тела) и Т-2 токсин в выше указанной дозе.

2.2.7.1 Клинико-гематологические исследования

При изучении клинико-гематологических показателей, у животных получавших диоксин в дозе $1/400$ ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК наблюдалось

снижение содержания эритроцитов и гемоглобина на 60 сут на 20, 26 и 14% соответственно. В третьей группе количество эритроцитов на 20 сут увеличивалось на 12%, а к концу опыта данный показатель снижался на 23 % ниже исходного уровня. Прослеживалось снижение количества лейкоцитов к концу опыта на 16% (таблица 29).

Таблица 29 – Клинико-гематологические показатели овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином.

Показатель	Срок исследования и группа животных, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Контроль				
Живая масса / кг	35,71±2,51	35,70±2,53	35,70±2,53	35,70±2,52
Температура тела, °С	38,50±0,05	38,60±0,05	38,50±0,07	38,42±0,40
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,73±0,08	8,40±0,07	8,40±0,07*	8,40±0,07*
Гемоглобин, г/л	126,67±4,14	126,00±3,08	126,00±3,08	124,00±2,83
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,00±0,55	6,03±0,47	6,00±0,55	5,93±0,47
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2 ПДК				
Температура тела, °С	38,50±0,01	38,52±0,01	38,50±0,02	38,52±0,04
Живая масса / кг	23,67±1,47	23,67±1,47	22,40±1,71	21,50±1,84
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,67±0,11	7,67±0,11	7,53±0,32	6,93±0,36
Гемоглобин, г/л	125,00±3,54	102,67±3,27*	99,33±0,82*	91,67±2,04*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,50±0,07	6,70±0,07	6,03±0,04*	5,57±0,08*
Затравка диоксином в дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2 ПДК				
Живая масса / кг	34,90±1,50	34,35±1,55	34,01±1,35	32,00±1,10
Температура тела, °С	38,50±0,15	38,60±0,25	38,50±0,17	38,65±0,10
Эритроциты, ×10 ¹² /л	7,77±0,41	8,67±0,15	8,00±0,15	6,07±0,11*
Гемоглобин, г/л	134,33±3,49	140,33±2,86	131,00±1,87	133,33±2,04
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,83±0,11	5,87±0,04	4,87±0,04*	4,83±0,04*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

2.2.7.2 Биохимические исследования

Биохимический анализ сыворотки крови показал, что во второй группе содержание общего белка на 40 и 60 сут понижалось на 11 и 20%. Отмечалось изменение в соотношения белковых фракций. Так, фракция альбуминов на 20,

40 и 60 сут снижалась на 33, 33 и 41%, α -глобулины наоборот повышались к 20 и 40 сут на 46 и 23% и концу исследования показатель возвращался к норме. Фракция β -глобулинов повышалась в данные сроки на 35, 69 и 92% соответственно от исходных данных.

В третьей группе получавшей сочетано диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в количестве 2 ПДК общий белок и альбумины снижались к концу опыта на 15 и 13% соответственно, фракция β -глобулинов увеличивалась на 40 и 60 сут на 28 и 42% (таблица 30).

Таблица 30 - Биохимические показатели сыворотки крови овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель	Срок исследования (сут) и группы животных			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Общий белок, г/л	80,33±0,41	80,67±0,41	79,00±0,41	79,33±0,41
Альбумины, %	50,00±0,71	50,00±0,71	47,50±0,94*	46,83±1,34*
α - глобулины, %	14,20±0,37	15,00±0,71	17,57±1,02*	17,53±0,70*
β - глобулины, %	12,60±0,37	13,40±0,37	15,70±0,63*	16,40±1,30*
γ - глобулины, %	24,57±1,08	23,53±0,90	21,47±0,36	21,57±0,36
АСТ, Е/л	115,67±12,42	98,33±1,50	106,00±8,19	115,00±20,00
АЛТ, Е/л	16,90±0,99	18,92±0,34	18,10±0,02	18,00±0,09
Глюкоза, ммоль/л	3,93±0,34	4,40±0,33	4,11±0,33	3,80±0,56
1	2	3	4	5
Креатинин, мкмоль/л	84,53±0,91	88,90±0,23	88,92±0,45	84,73±0,96
ЛДГ, Е/л	187,00±1,34	182,40±2,67	188,00±0,91	180,00±1,13

1	2	3	4	5
Мочевина, ммоль/л	2,01±0,56	1,63±0,50	1,90±0,36	1,80±0,65
Общий билирубин, мкмоль/л	15,39±0,10	13,16±0,15	14,19±0,21	12,48±0,65
Холестерин, ммоль/л	1,49±0,06	1,49±0,87	1,54±0,06	1,53±0,09
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2ПДК				
Общий белок, г/л	78,00±0,71	78,67±0,82	70,67±0,82*	63,00±1,22*
Альбумины, %	50,33±0,41	33,10±0,07*	33,03±0,04*	29,53±0,36*
α- глобулины, %	14,33±0,41	21,00±0,71*	17,67±0,41*	14,33±0,41
β- глобулины, %	13,33±0,41	18,00±0,71*	22,00±0,71*	25,67±0,82*
γ- глобулины, %	24,33±1,08	26,67±0,41	25,17±1,08	26,87±0,73
АСТ, Е/л	105,04±13,50	115,13±6,07	177,01±6,88	207,33±1,81
АЛТ, Е/л	24,10±0,43	40,44±0,88	44,51±0,31	46,94±0,68
Глюкоза, ммоль/л	3,00±0,83	2,17±0,29	2,00±0,15	2,00±0,16
Креатинин, ммоль/л	86,34±0,14	85,82±0,13	100,13±0,95	104,71±0,68
ЛДГ, Е/л	212,00±2,34	265,10±7,23	300,00±8,45*	390,00±2,46*
Мочевина, ммоль/л	1,60±0,47	2,55±0,27*	3,20±0,60*	4,00±0,80*
Общий билирубин, мкмоль/л	15,11±0,34	17,11±0,16*	19,09±0,12	19,43±0,16*
Холестерин, ммоль/л	1,41±0,16	1,65±0,14	1,86±0,79*	2,47±0,19*
Затравка диоксином в дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2ПДК				
Общий белок, г/л	76,00±0,07	76,00±0,07	71,70±0,09*	66,30±0,11
Альбумины, %	41,40±0,37	42,33±0,41	36,33±1,47*	36,33±2,04
α- глобулины, %	16,10±0,12	16,67±0,41	17,33±0,41*	15,33±0,82

1	2	3	4	5
β- глобулины, %	14,00±1,22	14,00±1,22	18,33±1,08*	20,33±1,78
γ- глобулины, %	27,00±0,07	25,73±0,45	25,73±1,78	25,87±1,63
АСТ, Е/л	108,88±28,60	115,88±8,87	177,00±6,10	238,88±14,30
АЛТ, Е/л	26,41±0,28	38,14±0,90*	38,51±0,83	30,90±0,61
Глюкоза, ммоль/л	3,11±0,22	2,87±0,33	2,18±0,46*	2,82±0,58
Креатинин, ммоль/л	85,54±0,38	85,31±0,03	88,83±0,55	75,83±0,67
ЛДГ, Е/л	211,01±2,34	465,10±6,23	290,00±2,40*	290,00±2,37*
Мочевина, ммоль/л	1,60±0,58	2,16±0,17	3,10±0,60*	3,60±0,70*
Общий билирубин, мкмоль/л	14,10±0,28	17,11±0,26	17,20±0,38	19,28±0,16
Холестерин, ммоль/л	1,30±0,60	1,71±0,25	1,75±0,60*	1,88±0,18

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

Из таблицы 30 видно, что в обеих группах получавших сочетано токсиканты происходило повышение таких показателей как АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевина, билирубин и холестерин.

Так, концентрация АСТ в исследуемые сроки повышалась в 1,1; 1,6 и 2 раза, АЛТ – в 1,7; 1,9 и 1,9 раза, ЛДГ – в 1,2; 1,4 и 1,8 раза, мочевина 1,6; 2 и 2,5 раза. Отмечалось снижение уровня глюкозы в данные сроки на 27, 30 и 30%. Содержание креатинина оставалось ближе к фоновой величине. На 40 и 60 сут прослеживалось увеличение количества общего билирубина в 1,2 и 1,3 раза, холестерина – в 1,3 и 1,7 раза.

В третьей группе вышеперечисленные показатели были близки к группе получавших только Т-2 токсин. Так количество АСТ на 40 и 60 сут увеличивалось в 1,6 и 2,1 раза, повышение концентрации АЛТ наблюдалось на 20 и 40 сут исследования в 1,5 и 1,5 раза, а к 60 сут показатель возвращался к норме. Максимальное снижение содержания глюкозы отмечалось на 40 сут на 32%. Количество мочевины в исследуемые сроки увеличивалось в 1,3; 1,9 и 2,2

раза. Повышение уровня лактатдегидрогеназы прослеживалось на 20 сут в 2,3 раза и к 40 сут данный показатель снижался и был выше исходного уровня в 1,3 раза. Происходило увеличение содержания билирубина общего и холестерина, билирубина на 60 сут на 35%, а холестерина на 20 и 40 сут на 30 и 30 % соответственно.

В группе овец получавших сочетано диоксин в дозе 0,5 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг корма, концентрация малонового диальдегида в гемолизате увеличивалось на 20, 40 и 60 сут на 30, 45 и 67%, в плазме – на 36, 40 и 57% соответственно.

У животных третьей группы затравленных диоксином в дозе 0,2 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином в количестве 200 мкг/кг корма, содержание МДА в гемолизате на 40 и 60 сут исследования увеличивалось на 44 и 44%, в плазме на 68 и 70% (таблица 31).

Таблица 31 – Содержание МДА в крови овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель		Срок исследования (сут), группы животных			
		Фон	20	40	60
Биологический контроль					
МДА, мкмоль/мл	Гемализат	1,67±0,15	1,73±0,11	1,67±0,18	1,60±0,14
	Плазма	2,60±0,14	2,70±0,07	2,60±0,14	2,53±0,11
Диоксин 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2 ПДК)					
МДА, мкмоль/мл	Гемализат	1,53±0,04	1,97±0,04*	2,23±0,04*	2,57±0,04*
	Плазма	2,13±0,08	2,90±0,07*	3,03±0,04*	3,30±0,12*
Диоксин 1/1000 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2 ПДК)					
МДА, мкмоль/мл	Гемализат	1,50±0,07	1,57±0,04	2,17±0,11*	2,17±0,18*
	Плазма	2,00±0,07	2,30±0,07*	3,37±0,11*	3,43±0,11*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

2.2.7.3 Показатели естественной резистентности

Введение в рацион токсикантов способствовало снижению естественной резистентности животных, которая была более выраженной во второй группе. Так, фагоцитарная активность на 40 и 60 сут исследования снижалась на 15 и 17%, фагоцитарное число - на 18 и 24%, фагоцитарная емкость – на 25 и 34%, активность лизоцима – на 25 и 30%, тимусзависимые клетки на 12 и 18%, бурса зависимые клетки на 10 и 19% соответственно.

В третьей опытной группе изменение исследуемых показателей происходило менее выраженной. Фагоцитарная активность на 40 и 60 сут снижалась на 5 и 7%, фагоцитарная емкость - на 7 и 8%, Т-лимфоциты –на 10 и 10%, В-лимфоциты на 5 и 5% от фоновой величины, активность лизоцима -на 7% на 60 сут (таблица 32).

Таблица 32 – Показатели естественной резистентности овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Показатель	Срок исследования (сут), группы животных			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Фагоцитарная активность, %	39,33±0,41	39,00±0,71	39,67±0,41	40,33±0,41
Фаг. индекс	8,77±0,04	8,70±0,07	8,77±0,04	9,13±0,23
Фаг. число	3,67±0,04	3,73±0,04	3,80±0,07	3,83±0,04
Фаг. емкость	25,40±0,36	25,43±0,36	25,60±0,37	26,03±0,04
Активность лизоцима, %	17,33±0,41	17,67±0,41	18,67±0,41	19,67±0,41
Т-лимфоциты, %	41,33±1,08	41,00±0,71	42,33±0,71	40,67±1,47
В-лимфоциты, %	19,67±0,41	19,33±0,41	19,67±0,41	18,67±0,41
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2ПДК				
1	2	3	4	5
Фагоцитарная активность, %	38,67±0,82	39,00±0,71	34,67±0,41*	32,33±0,41*

1	2	3	4	5
Фаг.индекс	9,10±0,37	8,97±0,11	8,70±0,12	8,67±0,11
Фаг.число	3,70±0,12	3,57±0,04	2,97±0,04*	2,80±0,07*
Фаг.емкость	24,40±0,62	24,27±0,36	18,10±0,12*	15,97±0,04*
Активность лизоцима, %	24,00±3,24	22,00±2,12	18,00±0,71	17,00±0,71
Т-лимфоциты, %	41,00±0,71	40,67±0,41	36,00±0,41*	33,33±1,08*
В-лимфоциты, %	16,33±0,41	16,67±0,41	14,67±0,41*	13,33±1,08
Затравка диоксином в дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2ПДК				
Фагоцитарная активность, %	40,00±1,22	40,00±0,71	39,00±1,08	36,99±1,22
Фаг.индекс	8,93±0,37	9,10±0,37	9,13±0,16	8,87±0,43*
Фаг.число	3,63±0,04	3,67±0,15	3,63±0,04	3,60±0,12
Фаг.емкость	21,07±0,73	20,83±0,48	19,73±0,71	19,07±0,70*
Активность лизоцима, %	26,00±2,12	25,33±1,78	25,67±0,82	24,67±0,82
Т-лимфоциты, %	42,33±0,41	43,00±0,71	42,00±0,71*	41,67±0,41*
В-лимфоциты, %	16,00±0,41	16,33±0,41	15,37±0,41*	15,33±0,41*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

2.2.7.4 Патоморфологические исследования

2.2.7.4.1 Патологоанатомические исследования

При вскрытии, у овец, получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК, отмечалось увеличение печени, орган был кровенаполнен, окрашен в темно-коричневый цвет. В почках граница между корковыми и мозговыми слоями сглажена. Легкие, не спавшиеся бледно-розового цвета, при пальпации тестоватые. Сердце округлой формы, видны точечные кровоизлияния. Селезенка не увеличена, края острые. Кровеносные сосуды головного мозга умеренно наполнены кровью. Наблюдалось инъекция сосудов брыжейки и кишечника, гиперемия слизистой оболочки тонкого отдела кишечника.

Патологоанатомическая картина вскрытия умерщвленных овец третьей опытной группы отражала незначительную инъецию сосудов брыжейки и кишечника, гиперемию слизистой оболочки тонкого отдела кишечника, коричнево-красную окраску печени, слабую выраженность границы между корковым и мозговым веществом почек, отечность вещества головного мозга, кровенаполненность сосудов. Легкие, сердце, селезенка не имели видимых патологических изменений.

2.2.7.4.2 Электронномикроскопические исследования

Ядра гепатоцитов контрольной группы имеют округлую форму с диффузным расположением хроматина средней электронной плотности, в ядерной оболочке присутствуют ядерные поры. Небольшое количество конденсированного хроматина располагается по периферии ядра (рис. 77). Перинуклеарное пространство одинаковой ширины по всему периметру ядра. Митохондрии в основном округлой и продолговатой формы средних размеров. Небольшое количество ламеллярных крист располагаются в плотном матриксе и равномерно заполняют весь объем митохондрий. В клетках наличествует ЭПС четко видимыми рибосомами. В цитоплазме встречаются микротельца и Гольджи с мелкими цистернами. По всей цитоплазме распределено большое количество гликогена.

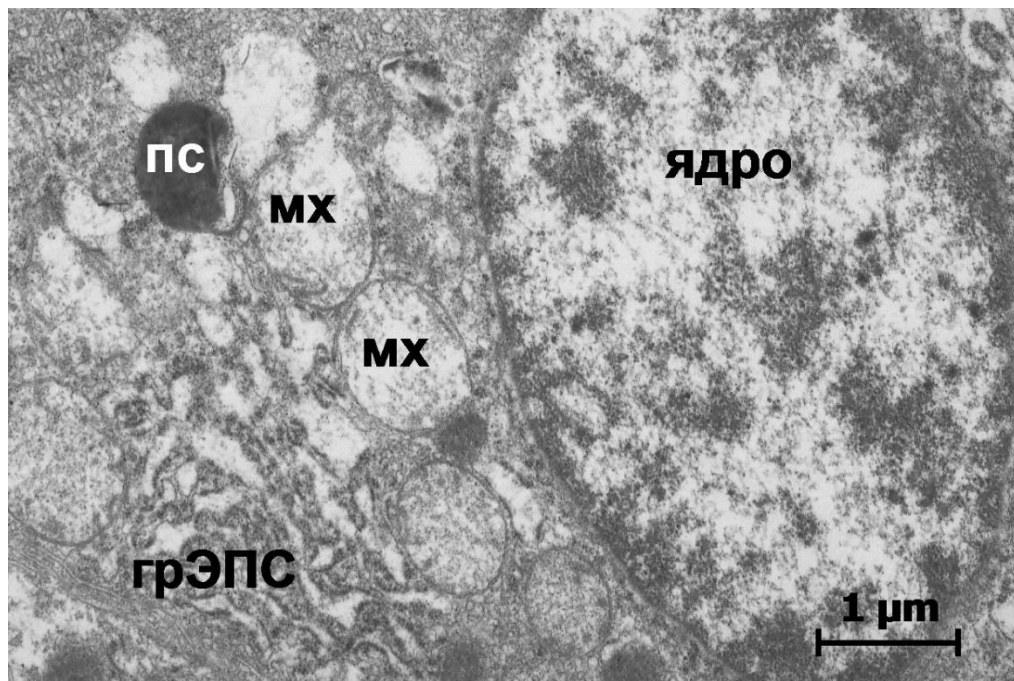


Рисунок 77. – Фрагмент гепатоцита овцы контрольной группы. *Условные обозначения:* М – митохондрия; грЭПС – гранулярная эндоплазматический сеть.

В отличие от контрольной группы животных, в гепатоцитах у овец, получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК, отмечается неравномерно конденсированный хроматин, большое количество глобулярного хроматина (интерхроматиновые гранулы) на фоне просветленной кариоплазмы.

Цитоплазма – просветленная с пустотами. Каналы шероховатого и гладкого ЭПР фрагментированы, встречаются редко (рис. 78). Митохондрии с плотным хлопьевидным матриксом практически без крист. В цитоплазме обнаруживаются мультиламеллярные или мультивезикулярные образования.

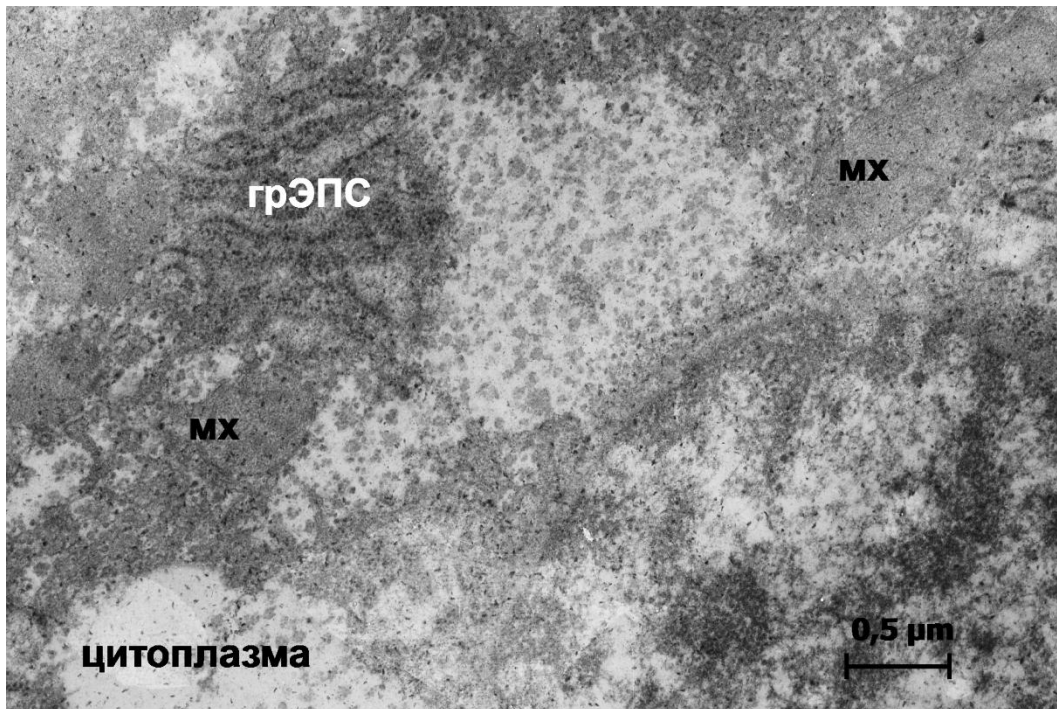


Рисунок 78. – Фрагмент гепатоцита овцы, получавшей диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин 2 ПДК. *Условные обозначения:* М – митохондрия; грЭПС – гранулярная эндоплазматическая сеть.

Ядра гепатоцитов у овец, получавших диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг массы корма, округлой формы, гетерохроматин локализуется по периферии, эухроматин в центре. Кариоплазма средней электронной плотности. Имеются ядрышки. У некоторых ядер наличествуют участки инвагинации кариолеммы. Перинуклеарное пространство не увеличено, в нем наблюдаются ядерные поры. В цитоплазме отмечается гладкий эндоплазматический ретикулум и небольшое количество розеток гликогена. Сильно развита гранулярная эндоплазматическая сеть. Вместе с тем, состояние большинства митохондрий характеризуется, как неблагоприятное. Несмотря на наличие двойной мембраны, многие из них имеют просветленный матрикс и полное отсутствие крист (рис. 79). Кроме того, в цитоплазме находятся места скопления остаточных мембран и мультиламеллярных тел. Также встречаются мелкие вакуоли с электронно-прозрачным содержимым.

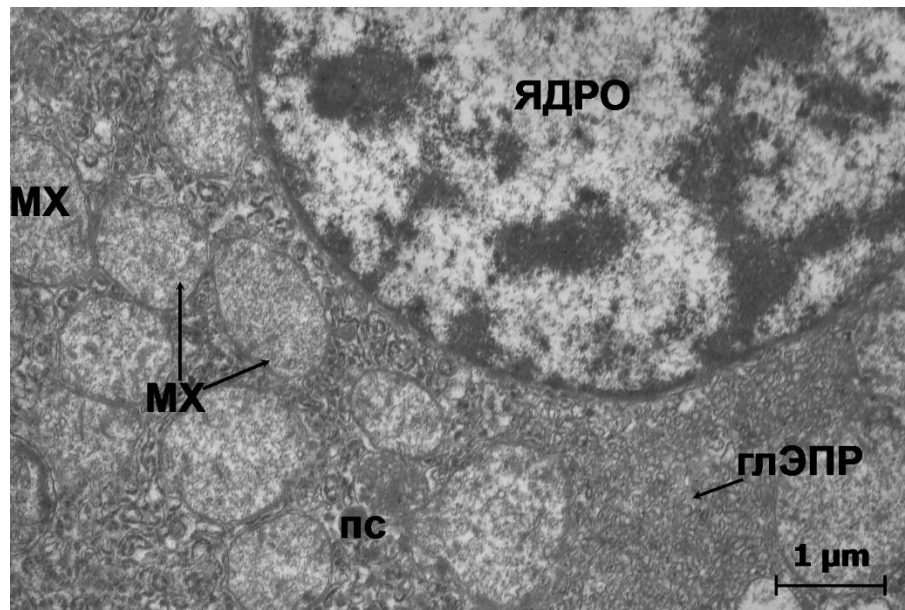


Рисунок 79. – Фрагмент гепатоцита овцы после затравки в диоксином дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсином 2 ПДК. Условные обозначения: МХ – митохондрии, ПС – пероксисома, глЭПР – гладкий эндоплазматический ретикулум.

Ядра клеток, образующих проксимальные каналцы имеют округлую форму. Хроматин сконденсирован в центре и по периферии ядра. Митохондрии расположенные вокруг ядра имеют овально-округлую форму. Кристы отчетливо видны. Содержимое митохондрий средней электронной плотности. Митохондрии, распределенные в складках плазмалеммы базальной части клетки имеют вытянутую форму (рис. 80 а). Кристы также отчетливо просматриваются, матрикс средней электронной плотности. Складки плазмалеммы большой протяженности, достигающие до самого ядра. Межмембранное расстояние в складках макс 52 нм. Фильтрационные щели хорошо различимы между ножками подоцитов (рис. 80 б). Митохондрии подоцитов с четкими кристами, цитоплазма электронно-плотная.

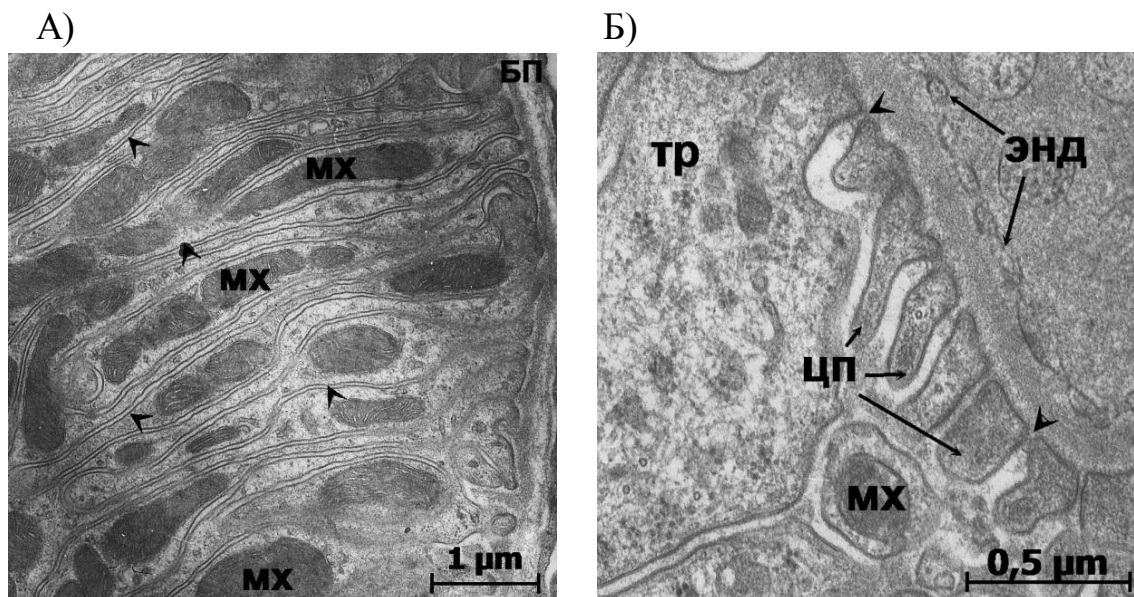


Рисунок - 80 а,б. Кортикальный слой почек овец контрольной группы: а) Фрагмент эпителиоцита проксимального канальца, стрелками обозначены складки базальной мембраны, б) Фрагмент подоцита, стрелками обозначены щелевые диафрагмы. Условные обозначения: ТР – трабекула, ЦП - цитоподии, ЭНД – эндотелий, МХ – митохондрии, БП - базальная пластинка.

При сочетанном влиянии диоксина в дозе $1/400$ ЛД₅₀ и Т-2 токсина в дозе 2 ПДК, ядра подоцитов имеют неправильную форму, окружены ядерными оболочками с ядерными порами. Хроматин средней электронной плотности. Конденсированный хроматин располагается как по периферии, так и в центральной части ядра. В ядре обнаруживаются интерхроматиновые гранулы. Регистрируется просветление кариоплазмы. Гиалоплазма подоцита средней электронной плотности. В цитоплазме просматриваются диктиосомы аппарата Гольджи, эндоплазматический ретикулум, округлые либо овальной формы митохондрии. Матрикс митохондрий средней электронной плотности, кристы имеются в небольшом количестве.

В трабекулах виден актиновый цитоскелет. Наблюдается слияние малых ножек у большинства подоцитов. В капиллярах отмечается истончение и фрагментация эндотелия. Происходит просветление и набухание капсулы Шумлянско-Боумана (рис. 81).

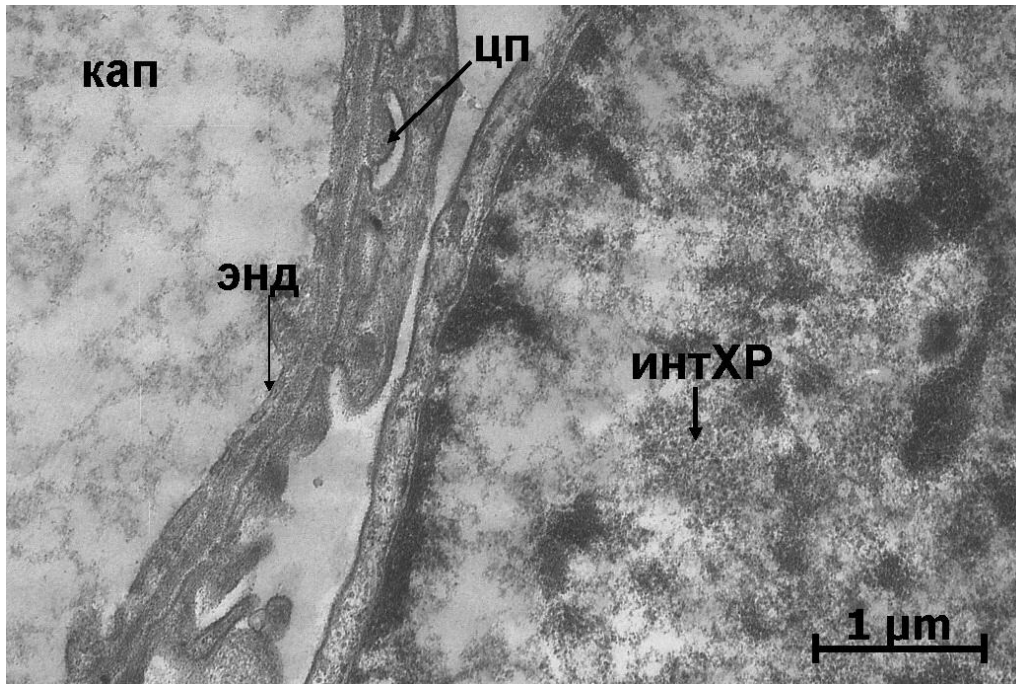


Рисунок 81. – Фрагмент подоцита коркового вещества почек овец после сочетанной заправки диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2 ПДК. Условные обозначения: ЦП – цитоподии, БП – базальная пластинка, ЭНД – эндотелий.

Ядра эпителиоцитов проксимальных канальцев неправильной формы, окруженные ядерной оболочкой с ядерными порами. Конденсированный хроматин располагается по периферии ядра. Эухроматин находится в центральной части. Гиалоплазма средней электронной плотности. На апикальной части эпителиоцита располагаются микроворсинки. Цитоплазма микроворсинок электронно-светлая, хлопьевидная. Так же здесь обнаруживается набухший эндоплазматический ретикулум. скопление пероксисом, телолизосом и крупных электронно-прозрачных вакуолей.

Базальная часть эпителиоцитов проксимальных канальцев образует базальный лабиринт. Складки доходят до ядерной зоны клеток, в отдельных участках очень короткие и с набухшим межмембранным пространством. Между складками располагаются в большом количестве митохондрии. Матрикс митохондрий средней электронной плотности. Хорошо просматриваются кристы (рис. 82).

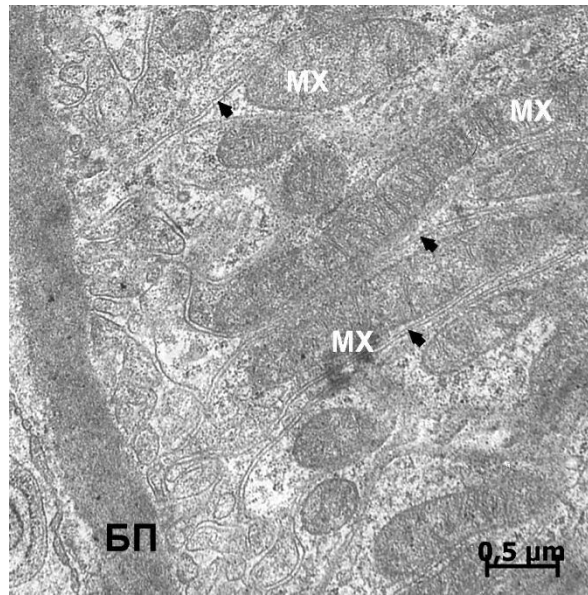


Рисунок 82. – Фрагмент эпителиоцита проксимального канальца овцы после сочетанной затравки диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2 ПДК. *Условные обозначения:* БП – базальная пластинка, МХ – митохондрии.

Ядра эпителиоцитов округло-овальной, иногда неправильной формы. Хроматин в ядре расположен равномерно. В оболочке ядра отмечаются четко выраженные ядерные поры. По периферии ядра встречаются свободные рибосомы и полисомы. Цитоплазма имеет среднюю электронную плотность и включает гладкий эндоплазматический ретикулум. Основная масса митохондрий характеризуется наличием двойной мембраны с матриксом средней электронной плотности. Часть митохондрий имеет четко выраженные кристы, у некоторых наличествует хлопьевидный матрикс. Складки лабиринта плазматической мембраны эпителиоцитов очень многочисленны с высокой протяженностью. Базальная пластинка не равномерная без четких границ. Вакуоли почти не встречаются.

Ядра подоцитов (рис. 83) овальной формы. В митохондриях имеются пластинчатые кристы. Матрикс средней электронной плотности. Встречается аппарат Гольджи.

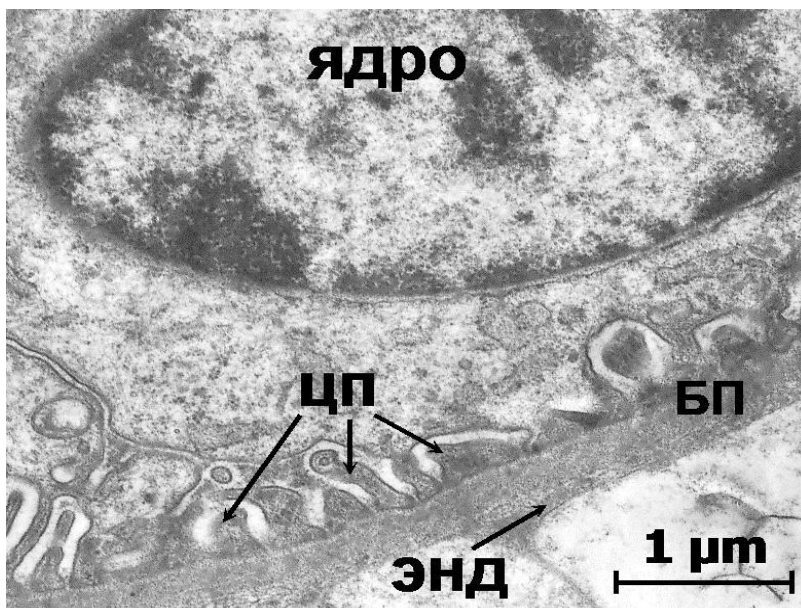


Рисунок 83. – Фрагмент подоцита гломерулы коркового вещества почек овец после сочетанной затравки диоксином в дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2 ПДК. Условные обозначения: ЦП – цитоподии, БП – базальная пластинка, ЭНД – эндотелий.

Описанные деструктивные процессы клеточной организации гепатоцитов, подоцитов и эпителиоцитов подтверждают значительное токсическое воздействие диоксида и Т-2 токсина на печень и почки овец, что свидетельствует о взаимоусилении воздействия данных ксенобиотиков при сочетанном поступлении.

2.2.7.5 Определение содержания Т-2 токсина при сочетанном отравлении овец диоксином и Т-2 токсином

Для исследований органов на содержание Т-2 токсина брали кусочки печени, почек и скелетную мускулатуру. Исследуемый токсин обнаруживался в следовых количествах. В первой группе ксенобиотика не было обнаружено. Во второй группе получавшей диоксин в количестве 0,5 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг корма в печени содержания яда составляло 2,5 мкг/кг, в мышцах 3,2 мкг/кг, в почках 1,5 мкг/кг. В третьей группе в выше перечисленных органах количество обнаруженного токсина составило 2,4; 2,0 и 1,5 мкг/кг соответственно (рис.84).

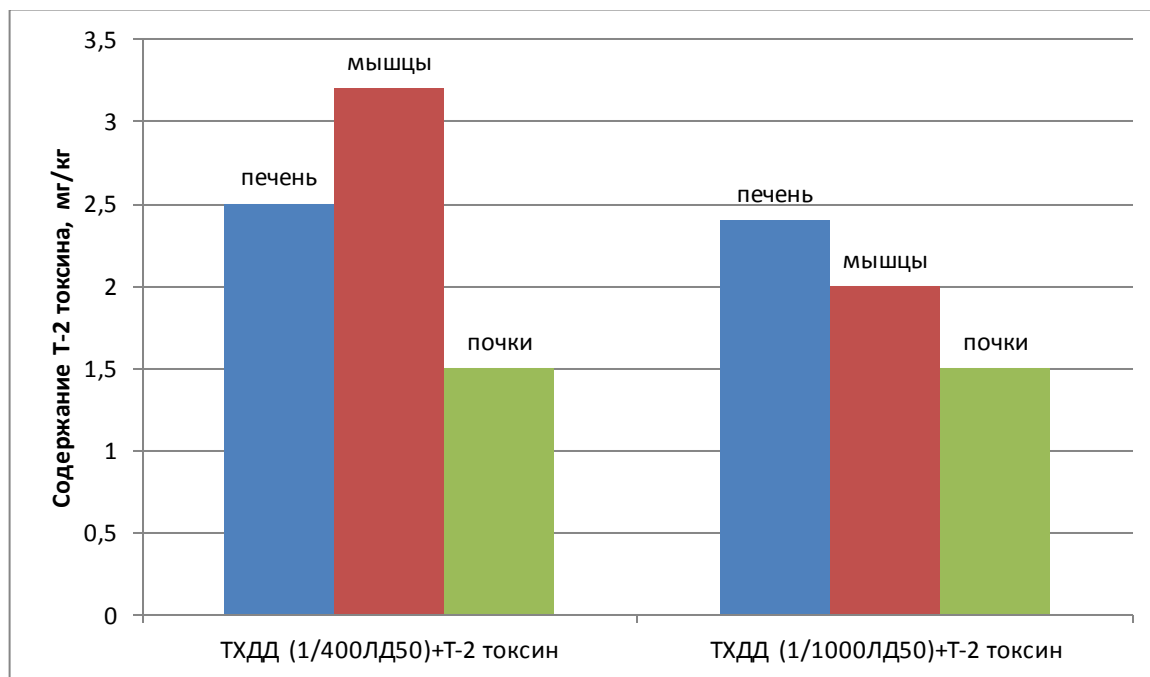


Рисунок 84 - Содержание Т-2 токсина в органах овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином

Таким образом, сочетанное отравление овец диоксином и Т-2 токсином характеризуется изменением гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей, структурными нарушениями тканей и клеток органов.

2.2.8 Изыскание лечебно-профилактических средств при остром отравлении диоксином и определение их эффективности

С целью скрининга лечебно-профилактических средств было отобрано 3 препарата: димефосфон – мембраностабилизатор и иммуномодулятор; янтарная кислота- адаптоген; тканевой стимулятор – АСД-2. Исследования проводили на 50 морских свинок живой массы 500 – 550 г. животные были разделены на 5 групп по 10 в каждой. Первая группа служила биологическим контролем, которым внутрижелудочно вводили адекватное количество рафинированного масла без диоксина. Второй группе животных внутрижелудочно, однократно

вводили масляный раствор 2,3,7,8-ГХДД в абсолютно смертельной дозе равной 2 мкг/кг массы тела. Третья группа получала токсикант вышеуказанной дозе и янтарную кислоту в дозе 25 мг/кг массы тела, четвертая – токсикант и димефосфон в количестве 90 мг/кг массы тела, пятая подопытная группа – диоксин и АСД-2 в дозе 2 мл на голову. Третья, четвертая и пятая группы морских свинок получали исследуемые препараты за 3 дня до и в течение 30 дней после введения поллютанта. Эффективность препаратов проводилось по клиническим признакам и соотношению выживших и павших животных.

Морские свинки контрольной группы хорошо поедали корм, прибавляли в весе и были активны.

В группе животных, получавших диоксин в смертельной дозе, симптомы проявились на 7 сут в виде уменьшения потребления корма, конъюнктивитов, ринитов, окрашивание шерстного покрова вокруг гениталий в бурый цвет, снижения массы тела. Животные стали погибать на 12 сут. и к 21 дню исследований все животные этой группы пали.

В группах животных получавших испытываемые препараты снижение массы тела происходило менее выраженной. Так, в третьей группе получавшей янтарную кислоту, к 30 сут масса тела снизилась на 90 г., в четвертой подопытной группе на 40 г., в пятой – на 33 г., тогда как во второй не леченой группе уже к 20 сут вес снизился на 155 г. от исходного уровня (таблица 33).

Таблица 33– Динамика живой массы морских свинок

Группы животных	Сутки исследования			
	Фон	10	20	30
Биологический контроль	528,33±2,04	533,33±4,08	553,33±2,76	581,67±2,04
2,3,7,8-ТХДД	548,33±2,04	455,00±9,35	393,33±9,35*	-
2,3,7,8-ТХДД+янтарная кислота	503,33±4,08	488,33±5,40	450,00±5,40*	413,33±9,88*
2,3,7,8-ТХДД+димефосфон	506,67±8,16	496,67±4,08	478,33±4,08*	466,57±9,80*
2,3,7,8-ТХДД+АСД-2	505,00±6,12	491,67±2,04	476,67±2,04*	472,33±1,47*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

Из таблицы 34 видно, что при лечении янтарной кислотой пало 7 животных из 10, выживаемость составила 30%. В группе морских свинок получавших мембраностабилизатор выжило 4, пало 6, выживаемость составило 40%. В группе которым вводили антисептик стимулятор выжило 6, а пало 4, выживаемость составили 60%.

Таблица –34 Сравнительная эффективность лечебно-профилактических средств при остром отравлении морских свинок диоксином в дозе ЛД 100 (2 мкг/кг массы тела)

Наименование группы животных	Количество животных			
	всего	выжило	пало	% выживаемости
Биологический контроль	10	10	0	100
Диоксин	10	0	10	0
Диоксин+АСД-2 (2 мл на голову)	10	6	4	60
Диоксин+димефосфон (90 мг/кг массы тела)	10	4	6	40
Диоксин+янтарная Кислота (25 мг/кг массы тела)	10	3	7	30

Следовательно, наиболее эффективным оказался препарат АСД-2, введении которого в организм животных способствовало отдалению клинических признаков и сохранностью поголовья на 60%.

2.2.9 Изучение сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина на организм овец на фоне применения лекарственных препаратов

Для изучения воздействия лечебно-профилактических препаратов при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином было сформировано 4 группы овец, по 3 животных в каждой. Первая группа служила биологическим контролем. Вторая получала сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ (0,5 мкг/кг массы тела) и Т-2 токсин в количестве 200 мкг/кг массы корма. Третья группа опытных животных наряду с токсикантами получала янтарную кислоту в дозе 25 мг/кг массы тела и энтеросорбент -бентонит в количестве 2% от рациона животного, четвертая – совместно с токсикантами получала тканевой стимулятор АСД-2(3 мл/гол) и бентонит в выше перечисленной дозе. Опыты проводились в течение 60 сут.

2.2.9.1 Клинико-гематологические исследования

Из таблицы 35 видно, что у животных получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК наблюдалось снижение содержания эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов на 60 сут на 20, 26 и 14% соответственно. В третьей группе животных происходило снижение данных показателей за исключением лейкоцитов. Так эритроциты и гемоглобин снижались к концу эксперимента на 18 и 20%. В четвертой группе получавшей тканевой стимулятор и сорбент прослеживалось уменьшение количества гемоглобина на 60 сут на 25%.

Таблица – 35 Клинико-гематологические показатели овец при сочетанном отравлении диоксином и применении лекарственных средств

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Контроль				
Температура тела, °С	38,50±0,02	38,50±0,03	38,50±0,07	38,51±0,04
Живая масса / кг	21,33±0,41	22,00±0,71	21,33±0,41	20,50±0,35
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,83±0,04	9,27±0,33	9,50±0,31	9,60±0,07*
Гемоглобин, г/л	120,33±0,41	130,33±1,08*	122,00±0,71	126,00±1,87*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,90±0,07	6,80±0,07	6,73±0,15	6,80±0,07
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК)				
Температура тела, °С	38,50±0,01	38,52±0,01	38,50±0,02	38,52±0,04
Живая масса / кг	23,67±1,47	23,67±1,47	22,40±1,71	21,50±1,84
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,67±0,11	7,67±0,11	7,53±0,32	6,93±0,36
Гемоглобин, г/л	125,00±3,54	102,67±3,27*	99,33±0,82*	91,67±2,04*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,50±0,07	6,70±0,07	6,03±0,04*	5,57±0,08*
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +янтарная кислота+бентонит				
Температура тела, °С	38,55±0,02	38,51±0,10	38,56±0,02	38,55±0,12
Живая масса / кг	23,67±2,16	23,33±2,27	24,00±1,41	23,33±1,08
Эритроциты, ×10 ¹² /л	8,67±0,04	7,97±0,04*	7,83±0,04*	7,03±0,04*
Гемоглобин, г/л	135,67±1,47	109,33±0,82*	107,33±1,47*	107,33±2,04*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,90±0,07	5,90±0,07	5,87±0,04	5,47±0,11*
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +АСД-2+бентонит				
Температура тела, °С	38,55±0,10	38,56±0,11	38,52±0,06	38,51±0,07
Живая масса / кг	38,00±1,22	38,33±0,82	38,67±0,41	38,67±0,41
Эритроциты, ×10 ¹² /л	7,90±0,07	7,03±0,04*	7,17±0,11*	7,23±0,23*
Гемоглобин, г/л	131,00±0,71	101,33±1,08*	98,67±0,82*	97,67±1,47*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,05±0,08	6,03±0,04	5,87±0,04	5,73±0,11

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

2.2.9.2 Биохимические исследования

В сыворотки крови овец, получавших только токсиканты, содержание общего белка на 40 и 60 сут понижалось на 11 и 20%. Отмечалось изменение в соотношения белковых фракций. Так, фракция альбуминов на 20, 40 и 60 сут снижалось на 33, 33 и 41%, α-глобулины наоборот повышались к 20 и 40 сут на 46 и 23% и концу исследования показатель возвращался к норме. Фракция β-глобулинов повышалась в данные сроки на 35, 69 и 92% соответственно от исходных данных. Концентрация АСТ в исследуемые сроки повышалась в 1,1; 1,6 и 2 раза, АЛТ – в 1,7; 1,9 и 1,9 раза, ЛДГ – в 1,2; 1,4 и 1,8 раза, мочевины 1,6;

2 и 2,5 раза. Отмечалось снижение уровня глюкозы в данные сроки на 27, 30 и 30%. Содержание креатинина оставалось ближе к фоновой величине. На 40 и 60 сут прослеживалось увеличение количества общего билирубина в 1,2 и 1,3 раза, холестерина – в 1,3 и 1,7 раза (таблица 36).

В третьей группе, получавшей с токсикантами янтарную кислоту и бентонит, содержание альбуминов на 40 и 60 сут снижалось на 27 и 37%, а концентрация α -, β - и γ глобулинов в эти же сроки исследования увеличивалось на 13 и 13%, 61 и 85%, 23 и 28% соответственно от исходной величины. Количество печеночных ферментов к концу исследования увеличивалось, АСТ – в 1,3 раза, АЛТ – в 1,1 раза. Прослеживалось увеличение содержания мочевины на 20, 40 и 60 сут в 1,6; 2 и 1,9 раза, в эти же сроки повышалось концентрация билирубина общего на 32, 32 и 30%.

Из таблицы 36 видно, что в четвертой группе получавшей тканевой стимулятор и сорбент содержание альбуминов уменьшалось в исследуемые сроки на 20, 21 и 28%, а количество α -, β - и γ глобулинов увеличивалось на 39, 44 и 42%, 12, 12 и 24%, 20, 19 и 20% соответственно. Отмечалось увеличение концентрации мочевины – в 1,4; 1,3 и 1,6 раза, а общего билирубина в 1,2 раза. Такие показатели как, АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, креатинин и холестерин не изменялись и оставались в пределах исходной величины.

Таблица 36- Биохимические показатели сыворотки крови овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Общий белок, г/л	80,30±0,11	80,17±0,22	80,00±0,21	79,43±0,11
Альбумины, %	51,10±0,70	50,10±0,71	48,50±0,84*	47,73±1,34*
α- глобулины, %	13,10±0,17	14,10±0,71	16,47±1,12*	16,51±0,71*
β- глобулины, %	13,10±0,17	12,41±0,17	16,71±0,53*	17,30±1,20*
γ- глобулины, %	23,58±1,19	23,33±0,80	20,57±0,16	20,47±0,26
АСТ, Е/л	114,17±11,42	108,33±1,10	106,10±4,10	105,10±2,00
АЛТ, Е/л	17,80±0,89	17,82±0,24	18,11±0,12	18,10±0,19
Глюкоза, ммоль/л	3,83±0,24	4,30±0,23	4,10±0,13	3,83±0,16
Креатинин, мкмоль/л	85,33±0,81	86,80±0,33	88,12±0,35	85,13±0,86
ЛДГ, Е/л	186,10±1,24	185,30±2,57	188,10±0,81	185,10±1,33
Мочевина, ммоль/л	2,11±0,46	1,53±0,40	1,91±0,16	1,82±0,55
Общий билирубин, мкмоль/л	14,29±0,11	13,66±0,55	13,19±0,22	12,50±0,15
Холестерин, ммоль/л	1,39±0,16	1,39±0,97	1,55±0,16	1,50±0,19
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2ПДК				
Общий белок, г/л	78,00±0,71	78,67±0,82	70,67±0,82*	63,00±1,22*
Альбумины, %	50,33±0,41	33,10±0,07*	33,03±0,04*	29,53±0,36*
α- глобулины, %	14,33±0,41	21,00±0,71*	17,67±0,41*	14,33±0,41
β- глобулины, %	13,33±0,41	18,00±0,71*	22,00±0,71*	25,67±0,82*
γ- глобулины, %	24,33±1,08	26,67±0,41	25,17±1,08	26,87±0,73

1	2	3	4	5
АСТ, Е/л	105,04±13,50	115,13±6,07	177,01±6,88	207,33±1,81
АЛТ, Е/л	24,10±0,43	40,44±0,88	44,51±0,31*	46,94±0,68*
Глюкоза, ммоль/л	3,00±0,83	2,17±0,29	2,00±0,15	2,00±0,16
Креатинин, ммоль/л	86,34±0,14	85,82±0,13	100,13±0,95*	104,71±0,68
ЛДГ, Е/л	212,00±2,34	265,10±7,23	300,00±8,45	390,00±2,46*
Мочевина, ммоль/л	1,60±0,47	2,55±0,27*	3,20±0,60*	4,00±0,80
Общий билирубин, мкмоль/л	15,11±0,34	17,11±0,16	19,09±0,12	19,43±0,16*
Холестерин, ммоль/л	1,41±0,16	1,65±0,14	1,86±0,79	2,47±0,19*
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +янтарная кислота+бентонит				
Общий белок, г/л	77,67±1,08	78,33±0,41	74,33±0,41	71,00±0,71
Альбумины, %	49,33±0,41	38,67±0,41*	36,00±0,71*	31,67±1,08*
α- глобулины, %	12,67±0,41	14,33±0,41*	14,00±0,71	14,33±0,41*
β- глобулины, %	14,00±0,71	14,67±0,41	22,67±0,41*	26,00±0,71*
γ- глобулины, %	22,33±2,27	26,33±0,41	27,67±0,41	28,67±0,82
АСТ, Е/л	105,18±25,61	105,88±8,17	117,10±8,10	139,00±4,31
АЛТ, Е/л	26,40±0,21	28,44±0,10	28,51±0,13	30,10±0,11*
Глюкоза, ммоль/л	3,10±0,12	3,17±0,33	3,18±1,46	2,99±0,51
Креатинин, ммоль/л	84,44±0,31	83,30±0,13	85,84±0,15*	85,13±0,17*
ЛДГ, Е/л	210,11±2,44	261,11±5,21	260,00±1,40	240,01±2,77*
Мочевина, ммоль/л	1,61±0,51	2,66±0,77*	3,20±0,61*	2,99±0,10
Общий билирубин, мкмоль/л	14,11±0,29	18,71±0,16*	18,10±0,18*	17,08±0,18
Холестерин, ммоль/л	1,31±0,61	1,31±0,05	1,45±0,10*	1,18±0,11
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +АСД-2+бентонит				

1	2	3	4	5
Общий белок, г/л	77,33±0,41	77,33±0,41	73,67±0,41*	71,33±0,82*
Альбумины, %	48,67±0,82	38,67±0,41*	37,33±0,41*	34,67±0,82*
α- глобулины, %	12,67±0,41	17,67±0,41*	18,33±0,41*	17,33±0,41*
β- глобулины, %	16,33±1,47	18,33±0,41*	18,33±0,41*	20,33±0,41*
γ- глобулины, %	22,50±1,62	27,00±1,22	26,87±0,57	27,33±0,96
АСТ, Е/л	101,18±25,10	105,11±4,87	107,10±4,11	108,10±4,33
АЛТ, Е/л	26,11±0,18	28,11±0,90	28,11±0,14*	28,90±0,12*
Глюкоза, ммоль/л	3,10±0,11	3,87±0,13	3,18±0,17	3,82±0,19*
Креатинин, ммоль/л	80,14±0,18	84,11±0,13	84,13±0,11	85,13±0,77
ЛДГ, Е/л	210,11±1,14	205,11±4,28	205,11±1,41	201,31±1,77
Мочевина, ммоль/л	1,61±0,18	2,36±0,77*	2,16±0,11*	2,61±1,70
Общий билирубин, мкмоль/л	14,20±0,38	14,14±0,18	17,50±0,19*	17,28±1,16
Холестерин, ммоль/л	1,31±0,66	1,31±0,15	1,35±0,10*	1,38±0,38*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

В группе овец получавших сочетано диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг корма, концентрация малонового диальдегида в гемолизате увеличивалось на 20, 40 и 60 сут на 30, 45 и 67%, в плазме – на 36, 40 и 57% соответственно (таблица 37).

В третьей группе содержание МДА в плазме крови увеличивалось на 15% на 60 сут исследования.

В четвертой группе, получавшей с токсикантами АСД-2 и бентонит, изменения количества данного продукта ПОЛ не прослеживалось, показатель оставался на уровне фоновой величины.

Таблица – 37 Содержание МДА в крови овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

Показатель		Срок исследования (сут) и группа			
		Фон	20	40	60
Биологический контроль					
МДА, мкмоль /мл	Гемолизат	1,87±0,04	1,73±0,04	1,53±0,04*	1,57±0,04*
	Плазма	2,30±0,07	2,53±0,04*	2,23±0,04	2,17±0,04
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК)					
МДА, мкмоль /мл	Гемолизат	1,53±0,04	1,97±0,04*	2,23±0,04*	2,57±0,04*
	Плазма	2,13±0,08	2,90±0,07*	3,03±0,04*	3,30±0,12*
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +янтарная кислота+бентонит					
МДА, мкмоль /мл	Гемолизат	1,60±0,07	1,53±0,04	1,53±0,04	1,57±0,04
	Плазма	2,27±0,11	2,17±0,08	2,17±0,15	2,63±0,08*
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +АСД-2+бентонит					
МДА, мкмоль /мл	Гемолизат	1,50±0,07	1,57±0,04	1,63±0,04*	1,63±0,04*
	Плазма	1,97±0,04	2,00±0,07*	2,13±0,11	2,10±0,07*

Примечание: * - различия с контролем достоверны

2.2.9.3 Показатели естественной резистентности

Из таблицы – 38 видно, что в группе животных получавших только токсиканты, фагоцитарное число на 40 и 60 сут исследования снижалось на 18 и 24%, фагоцитарная емкость – на 25 и 34%, активность лизоцима – на 25 и 30%, Т-лимфоциты - на 12 и 18%, В – лимфоциты -на 10 и 19% соответственно.

В группе животных получавших адаптоген и сорбент фагоцитарная активность, фагоцитарная емкость и активность лизоцима снижались к концу исследования на 10, 27 и 18% соответственно.

У овец, получавших АСД-2 и бентонит, исследуемые показатели не изменялись на протяжении всего опыта за исключением В-лимфоцитов, количество которых к 60 сут увеличилось на 13%.

Таблица 38 – Иммунобиологические показатели организма овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином и применении лекарственных средств

Показатель	Срок исследования, группы			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Фагоцитарная активность, %	39,33±0,41	39,00±0,71	39,67±0,41	40,33±0,41
Фаг.индекс	8,77±0,04	8,70±0,07	8,77±0,04	9,13±0,23
Фаг.число	3,67±0,04	3,73±0,04	3,80±0,07	3,83±0,04
Фаг.емкость	25,40±0,36	25,43±0,36	25,60±0,37	26,03±0,04
Активность лизоцима, %	17,33±0,41	17,67±0,41	18,67±0,41	19,67±0,41
Т-лимфоциты, %	41,33±1,08	41,00±0,71	42,33±0,71	40,67±1,47
В-лимфоциты, %	19,67±0,41	19,33±0,41	19,67±0,41	18,67±0,41
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсином в дозе 2ПДК				
Фагоцитарная активность, %	38,67±0,82	39,00±0,71	34,67±0,41*	32,33±0,41*
Фаг.индекс	9,10±0,37	8,97±0,11	8,70±0,12	8,67±0,11
Фаг.число	3,70±0,12	3,57±0,04	2,97±0,04*	2,80±0,07*
Фаг.емкость	24,40±0,62	24,27±0,36	18,10±0,12*	15,97±0,04*
Активность лизоцима, %	24,00±3,24	22,00±2,12	18,00±0,71	17,00±0,71
Т-лимфоциты, %	41,00±0,71	40,67±0,41	36,00±0,41*	33,33±1,08*
В-лимфоциты, %	16,33±0,41	16,67±0,41	14,67±0,41*	13,33±1,08
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +янтарная кислота+бентонит				
Фаг.активность, %	40,33±0,41	39,33±0,41	36,33±1,08*	36,00±0,71*
Фаг.индекс	9,07±0,08	9,00±0,07	8,67±0,27	8,80±0,37
Фаг.число	3,67±0,04	3,73±0,11	3,27±0,08*	3,47±0,29
Фаг.емкость	21,77±0,45	22,10±1,00	19,07±0,40*	16,47±0,04*

1	2	3	4	5
Активность лизоцима, %	21,33±1,08	22,00±0,71	19,33±1,08	17,67±0,82
Т-лимфоциты, %	41,00±1,22	41,67±0,41	38,67±0,41	38,67±0,41
В-лимфоциты, %	16,33±1,08	15,67±0,41	15,67±0,41	15,00±0,71*
Диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ + Т-2 токсин (2ПДК) +АСД-2+бентонит				
Фаг. активность, %	39,67±0,41	43,33±0,41*	41,33±0,82	38,33±0,41*
Фаг. индекс	9,97±0,08	9,20±0,12	9,57±0,23	9,27±0,08*
Фаг. число	3,73±0,15	4,27±0,16	4,00±0,07*	3,67±0,04*
Фаг. емкость	22,22±0,62	25,33±0,72*	23,30±0,58	21,33±0,48*
Активность лизоцима, %	19,00±0,71	24,67±0,41*	23,00±0,71*	20,33±0,41
Т-лимфоциты, %	43,33±0,82	45,00±0,71	43,00±0,71	42,33±0,82
В-лимфоциты, %	16,00±0,71	16,67±0,41	17,00±0,71	18,33±0,41*

Примечание: * - различия с контролем достоверны с точностью $p \leq 0,05$

2.2.9.4 Патоморфологические исследования

2.2.9.4.1 Патологоанатомические исследования

У овец второй группы получавшей только отмечалось увеличение печени, орган был кровенаполнен, окрашен в темно-коричневый цвет. В почках граница между корковыми и мозговыми слоими сглажена. Легкие, не спавшиеся бледно-розового цвета, при пальпации тестоватые. Сердце округлой формы, видны точечные кровоизлияния. Селезенка не увеличена, края острые. Кровеносные сосуды головного мозга умеренно наполнены кровью. Наблюдалось инъеция сосудов брыжейки и кишечника, гиперемия слизистой оболочки тонкого отдела кишечника.

При вскрытии трупов овец третьей и четвертых групп, получавших лекарственные препараты с токсикантами патологических изменений органов обнаружено не было. Печень в объеме не увеличена, красно-бурого цвета, плотной консистенции. Легкие бледно-розовые, селезенка в размере не

увеличена, лиловой (темно-вишневой) окраски, края острые. Почка упругие, граница слоев хорошо выражена. Мочевой пузырь умеренно наполнен мочой светло-соломенного цвета.

2.2.9.4.2 Электронномикроскопические исследования

У животных контрольной группы, подоциты образуют большое количество, практически одинаковых по размеру, мелких вторичных цитоподий, которые вплотную прилегают к базальной пластинке клубочка и образуют фильтрационный барьер. Между мелкими цитоподиями хорошо просматривается большое количество фильтрационных щелей, между которыми осуществляется фильтрация плазмы крови, и образование первичной мочи. Базальная пластинка четко просматривается.

Ядра клеток образующих проксимальные канальцы имеют округлую форму. Хроматин сконденсирован в центре и по периферии ядра. Митохондрии расположенные вокруг ядра имеют округлую форму. Кристы отчетливо видны. Содержимое митохондрий средней электронной плотности. Митохондрии, расположенные в складках плазмалеммы имеют вытянутую форму. Ламеллярные кристы отчетливо просматриваются, матрикс средней электронной плотности (рис. 85). Складки плазмалеммы большой протяженности, достигающие до самого ядра. Межмембранное расстояние в складках макс 52 нм.

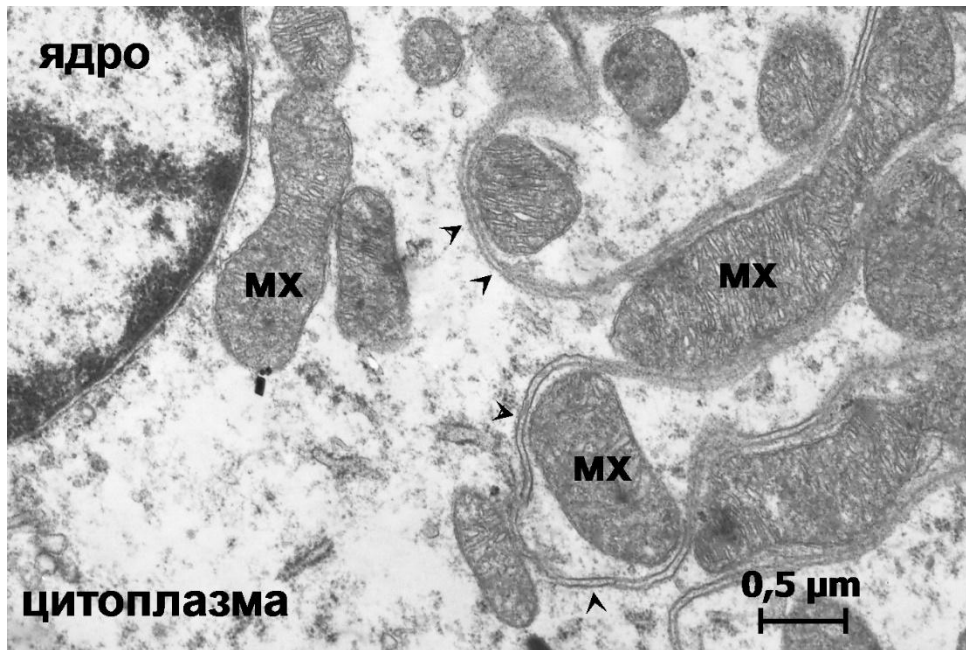


Рисунок 85 - Кортикальный слой почек овец контрольной группы. Участок эпителиоцита проксимального канальца, стрелками обозначены складки базальной мембраны. Условные обозначения: МХ – митохондрии.

Ядра гепатоцитов контрольной группы имеют округлую форму с диффузным расположением хроматина средней электронной плотности, в ядерной оболочке присутствуют ядерные поры. Небольшое количество конденсированного хроматина располагается по периферии ядра (рис. 86). На некоторых снимках отчетливо просматриваются ядрышки. Перинуклеарное пространство одинаковой ширины по всему периметру ядра. Митохондрии в основном округлой и продолговатой формы средних размеров. Небольшое количество ламеллярных крист располагаются в плотном матриксе и равномерно заполняют весь объем митохондрий. В клетках наличествует ЭПР четко видимыми рибосомами. Гладкий эндоплазматический ретикулум хорошо просматривается. В цитоплазме встречаются микротельца и аппарат Гольджи с мелкими цистернами. Цитоплазма заполнена небольшим количеством мелких вакуолей с содержимым средней электронной плотности. По всей цитоплазме распределено большое количество гликогена.

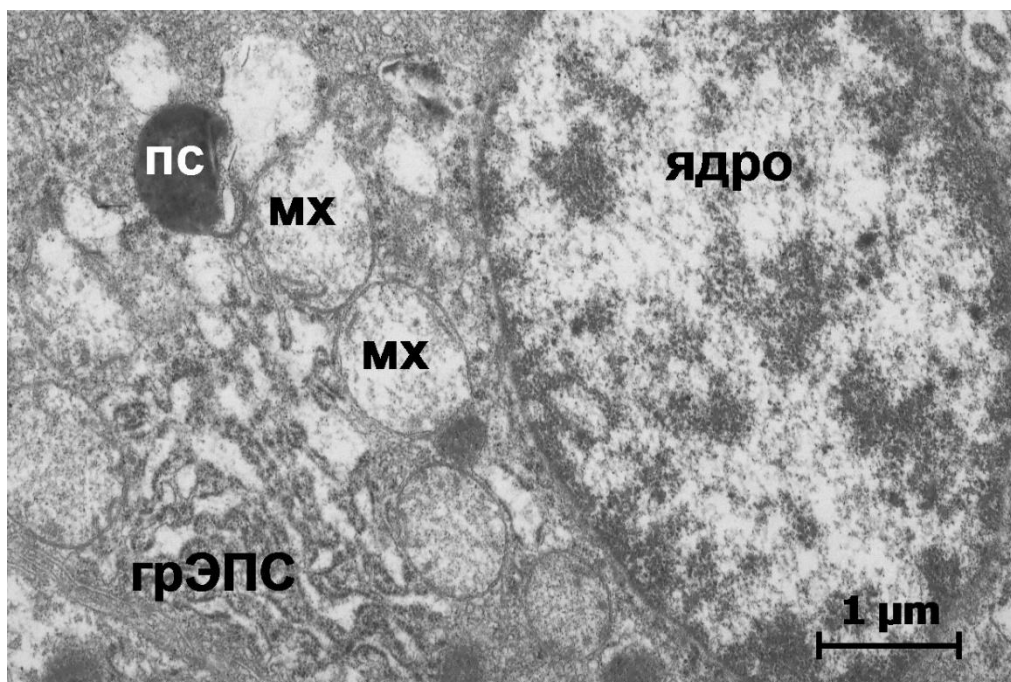


Рисунок 86 - Гепатоцит овцы контрольной группы. *Условные обозначения:* М – митохондрия; ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

Во второй группе получавших только токсиканты, ядра подоцитов неправильной формы, окруженные ядерными оболочками с ядерными порами. Хроматин средней электронной плотности. Конденсированный хроматин располагается как по периферии, так и в центральной части ядра. В ядре обнаруживаются интерхроматиновые гранулы. Регистрируется просветление кариоплазмы. Гиалоплазма подоцита средней электронной плотности. В цитоплазме просматриваются диктиосомы аппарата Гольджи, эндоплазматический ретикулум, округлые либо овальной формы митохондрии. Матрикс митохондрий средней электронной плотности, имеются в небольшом количестве кристы (рис. 87).

В трабекулах просматривается актиновый цитоселет, пероксисомы. Наблюдается слияние малых ножек у большинства подоцитов. В капиллярах отмечается истончение и фрагментация эндотелия. Происходит просветление и набухание капсулы Боумена-Шумлянскогo.

Ядра эпителиоцитов проксимальных канальцев неправильной формы, окруженные ядерной оболочкой с ядерными порами. Конденсированный хроматин располагается по периферии ядра. Эухроматин находится в

центральной части. Гиалоплазма средней электронной плотности. На апикальной части эпителиоцита располагаются микроворсинки. Цитоплазма микроворсинок электронно – светлая, хлопьевидная. Так же здесь обнаруживаются набухший эндоплазматический ретикулум, скопление пероксисом, телолизосом и крупных электроннопрозрачных вакуолей.

Базальная часть эпителиоцитов проксимальных канальцев образует базальный лабиринт. Складки доходят до ядерной зоны клеток, в отдельных участках очень короткие и с набухшим межмембранным пространством. Между складками располагаются в большом количестве митохондрии, чаще удлиненные. Матрикс митохондрий средней электронной плотности. Хорошо просматриваются кристы.

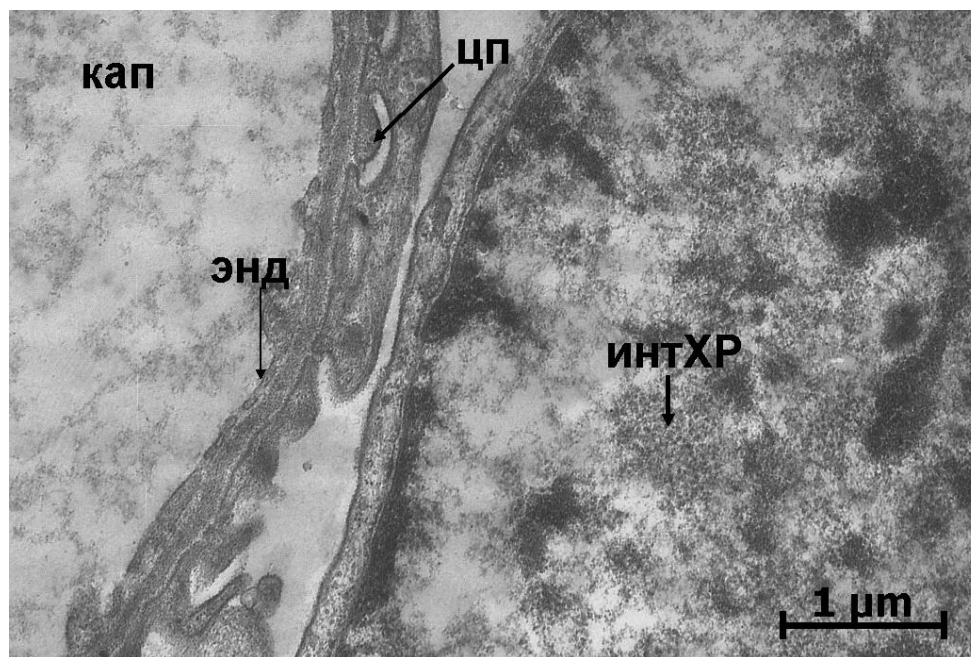


Рисунок 87 - Участок подоцита коркового вещества почек при сочетанном отравлении диоксином в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсина в дозе 2 ПДК. Условные обозначения: ЦП – цитоподии, БП – базальная пластинка, ЭНД – эндотелий.

В отличие от контрольной группы животных, в гепатоцитаховец получавших сочетано диоксин и микотоксин Т-2, отмечаются неравномерно конденсированный хроматин, большое количество глобулярного хроматина (интерхроматиновые гранулы) на фоне просветленной кариоплазмы (рис. 88).

Цитоплазма просветленная с пустотами, каналы шероховатого и гладкого ЭПР фрагментированы, встречаются редко. Митохондрии с плотным хлопьевидным матриксом практически без крист. В цитоплазме много пероксисом, обнаруживаются мультиламеллярные или мультивезикулярные образования.

Все описанные нарушения клеточной организации гепатоцитов, говорят о деструктивных процессах при токсическом воздействии диоксина и Т-2 токсина на печень овец, что свидетельствует о нарушениях функциональной активности.

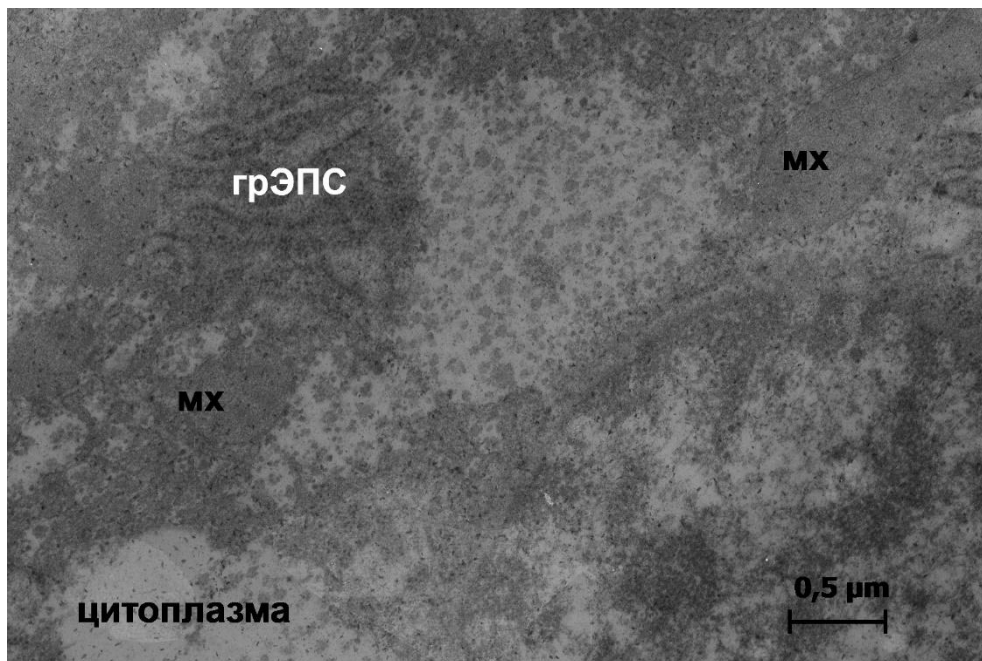
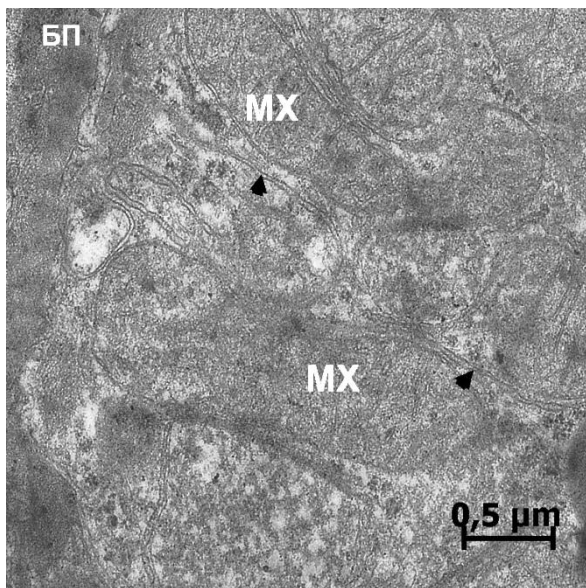


Рисунок 88 - Гепатоцит овцы группы, получавшей диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК. Условные обозначения: М – митохондрия; грЭПР – эндоплазматический ретикулум.

В группе овец получавших с токсикантами янтарную кислоту и бентонит, ядра эпителиоцитов проксимальных канальцев имели неправильную формы, окруженные ядерной оболочкой с ядерными порами. Хроматин средней электронной плотности равномерно распределен по кариоплазме, много глобулярного хроматина. Отчетливо видно ядрышко. Гиалоплазма эпителиоцитов проксимального канальца средней электронной плотности. В

области перикариона встречаются митохондрии округлой формы. Матрикс средней электронной плотности с небольшим количеством крист. На апикальной части эпителиоцитов располагается микроворсинки. Базальная часть эпителиоцита образует складки. Между ними располагаются в большом количестве удлиненные митохондрии. Матрикс средней электронной плотности, обнаруживаются волнообразные кристы. Много пероксисом, встречаются набухшие митохондрии (рис. 89 а, б)

а)



б)

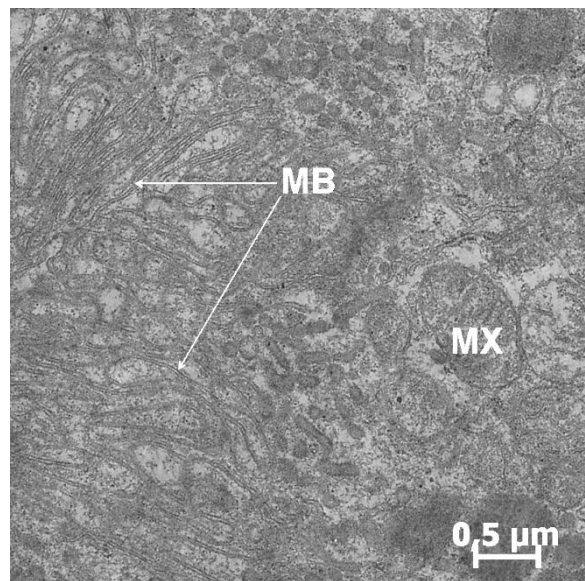


Рисунок 89а, б - Участки эпителиоцитов проксимального канальца овец при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином на фоне применения янтарной кислоты с бентонитом. Условные обозначения: БП - базальная пластинка, МХ - митохондрии, МВ - микроворсинки, короткими стрелками обозначены складки базальной мембраны.

В гепатоцитах животных, которым с ксенобиотиками давали янтарную кислоту и бентонит ядра имеют округлую форму. Конденсированный хроматин располагается около ядерной мембраны небольшими скоплениями. Ядрышко хорошо просматривается. Перинуклеарное пространство равномерное, не имеет участков расширения. Вблизи ядерной оболочки хорошо видны отдельные рибосомы. В цитоплазме отмечается хорошо развитый гладкий

эндоплазматический ретикулум. Цитоплазма заполнена небольшим количеством розеток гликогена. Сильно развита гранулярная эндоплазматическая сеть.

В большинстве митохондрий гепатоцитов кристы либо отсутствуют, либо имеются в очень небольшом количестве. Митохондрии в основном округлой формы (рис. 90). Имеют хлопьевидный матрикс средней электронной плотности. Не смотря на применение лекарственных препаратов, большинство митохондрий находится в набухшем состоянии.

В цитоплазме гепатоцитов имеется очень большое количество скоплений остаточных мембран и мультиламеллярных тел. Встречаются мелкие вакуоли с электронно-прозрачным содержимым.

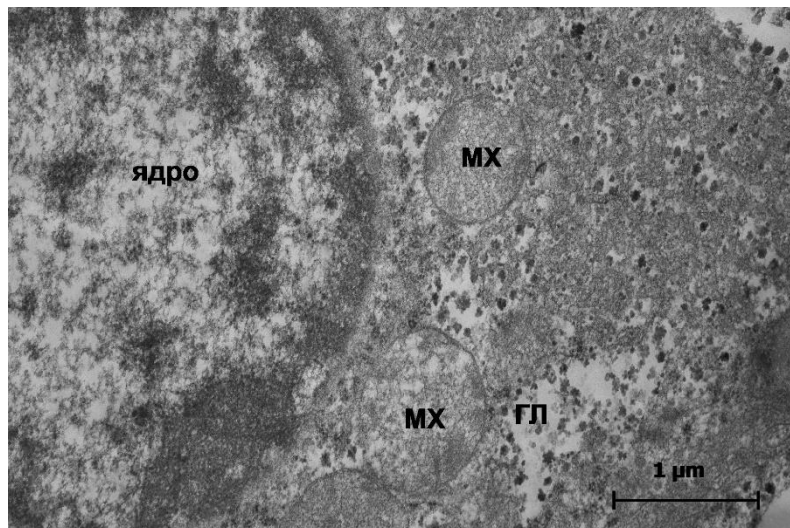


Рисунок 90 - Гепатоцит овцы при сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином на фоне применения янтарной кислоты и бентонита. *Условные обозначения:* М – митохондрия; ГЛ – гликоген.

У овец получавших АСД-2 совместно с бентонитом, в гепатоцитах отмечался полноценный ядерный аппарат, в цитоплазме накопление гликогена между цистернами, хорошо развитый гладкий эндоплазматический ретикулум (глЭПР), наличие митохондрий с плотным матриксом. (рис. 91).

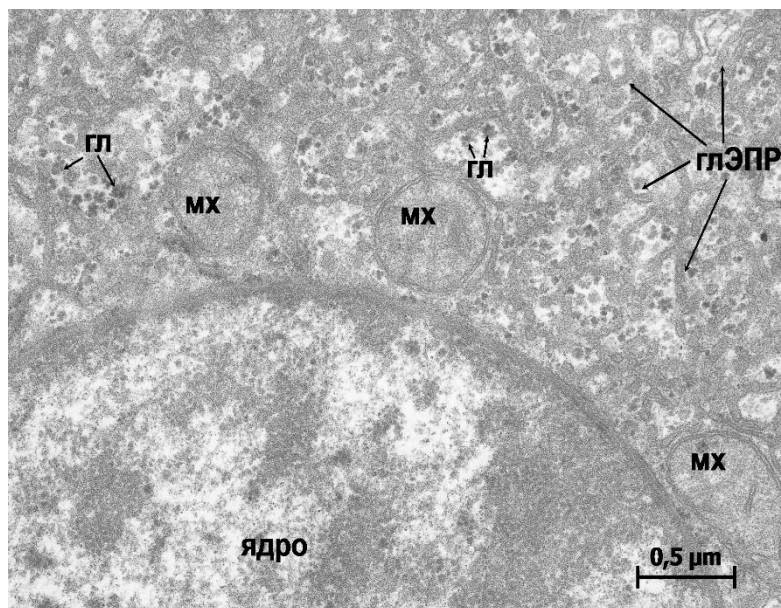


Рисунок 91 - Участок гепатоцита овцы после сочетанного отравления диоксином в дозе $1/400 \text{ ЛД}_{50}$, Т-2 токсином 2 ПДК и применения АСД-2 (3 мл на голову) с бентонитом (2% от рациона). Условные обозначения: М – митохондрии, глЭПР – эндоплазматический ретикулум, ГЛ – гликоген.

2.2.9.5 Определение содержания Т-2 токсина при сочетанном отравлении овец диоксином и Т-2 токсином на фоне применения лекарственных препаратов

В группе овец, получавшей только токсиканты, содержание Т-2 токсина составило в печени 2,5 мкг/кг, в мышцах 3,2 мкг/кг, в почках 1,5 мкг/кг. У животных, получавших с токсикантами янтарную кислоту и бентонит остаточное количество в исследуемых органах составило 1,9; 2,0 и 1,4 мкг/кг, а в группе получавшей тканевой стимулятор и сорбент 1,8; 1,4 и 1,4 мкг/кг соответственно (рис. 92, 93).

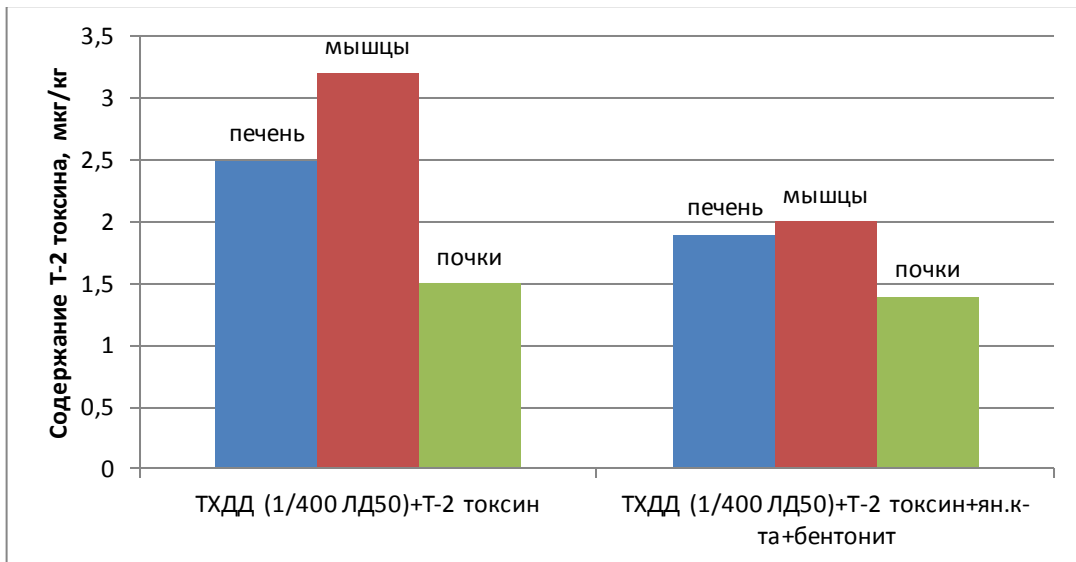


Рисунок 92– Содержание Т-2 токсина в органах при сочетанном отравлении овец диоксином и Т-2 токсином на фоне применения янтарной кислоты с бентонитом.

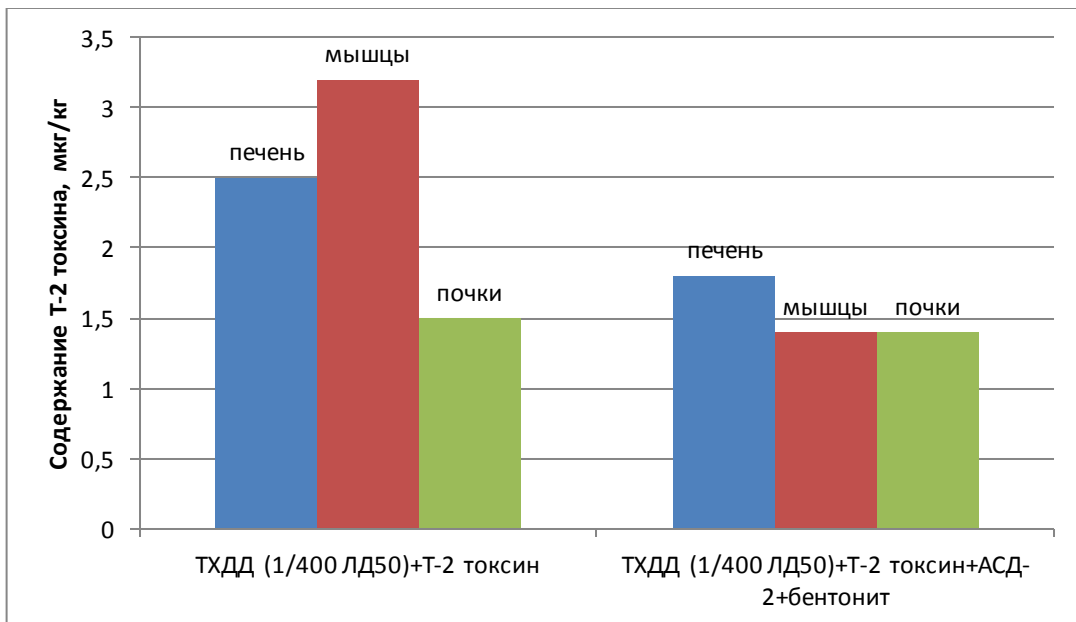


Рисунок 93- Содержание Т-2 токсина в органах при сочетанном отравлении овец диоксином и Т-2 токсином на фоне применения АСД-2 с бентонитом.

Следовательно, при сочетанном отравлении овец диоксином и Т-2 токсином происходит более выраженное изменение гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей, воздействие исследуемых токсикантов характеризуется ультраструктурными изменениями клеток и тканей органов.

Применение янтарной кислоты с бентонитом, АСД-2 с бентонитом защищало от негативного воздействия выше перечисленных токсикантов,

которое характеризовалось снижением токсической нагрузки на организм и приводило к восстановлению функции органов.

2.2.10 Изучение отдельного и сочетанного действия диоксина и токсичных элементов на организм кроликов

Исследования проводили на 30 кроликах разделенных на 6 групп по 5 в каждой. Первая группа служила биологическим контролем и получала с кормом растительное масло, вторая группа получала диоксин в дозе 1/200 ЛД₅₀ (0,15 мкг/кг живой массы), третья – кадмия хлорид в дозе 1/20 ЛД₅₀ (5,85 мг/кг живой массы), четвертая – свинца ацетат в дозе 1/10 ЛД₅₀ (65 мг/кг живой массы). Пятая группа кроликов получала диоксин и кадмия хлорид в выше указанных дозах, шестая – диоксин и свинца ацетат (диоксин 1/200 ЛД₅₀, свинца ацетата 1/10 ЛД₅₀). Опыты проводили в течение 30 сут.

2.2.10.1 Клинико-гематологические и биохимические исследования

В первой и во второй группах клинические признаки отсутствовали.

В группе животных, получавших кадмий, клинические признаки появились на 23 день затравки в виде общего угнетения, снижения аппетита, в дальнейшем отказом от корма и воды.

У животных четвертой группы, клинические признаки проявились на 27 сутки в виде угнетения и снижения аппетита. Масса тела на 30 сутки снизилась на 15%. Падежа животных не было.

У животных, которым давали диоксины и кадмия хлорид одновременно, клинические признаки появились на 15 день затравки в виде угнетения, одышки, отказа от корма, диареи, наблюдалась потеря массы тела. На 22 день затравки один кролик пал.

В шестой группе животных клинические признаки появились на 18 сутки в виде угнетения, вялости, взъерошенности шерстного покрова. У некоторых кроликов наблюдались парезы задних конечностей. Масса тела снизилась к 30 сут на 18% соответственно. В течение эксперимента пали 2 кролика на 20 сут.

Содержание эритроцитов у второй группы кроликов на 20 и 30 сутки уменьшилось на 17 и 29%, уровень гемоглобина понизился на 16 и 17% соответственно от фонового показателя. В группе животных, получавших свинец, содержание эритроцитов уменьшилось на 20 сут на 18%, гемоглобина – на 14%. В четвертой группе животных количество красных кровяных клеток на 30 сутки снизилось на 17%, гемоглобина – на 13%.

При сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом количество эритроцитов на 20 сут снизилось на 25%, уровень гемоглобина снижался на 30 сут на 17%. У животных шестой группы количество эритроцитов снизилось на 20 и 30 сутки на 23% и 24%, гемоглобина - на 14% и 21%, соответственно (таблица 39).

Изучение белкового состава крови показало, что у животных второй группы количество общего белка в сыворотке крови оставалось в пределах исходных величин. Концентрация альбуминов на 10 и 30 сут снижалась на 20 и 26%, количество α -глобулинов на 10 сут уменьшилось на 28%, в дальнейшем происходило повышение их уровня.

Таблица 39 –Морфологические и биохимические показатели крови кроликов при сочетанном отравлении диоксином и токсичными элементами

Показатель	Срок исследований, сут			
	Фон	10	20	30
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,97 \pm 1,31	7,86 \pm 0,21	7,50 \pm 0,13	6,95 \pm 0,21
Гемоглобин, г/л	142,00 \pm 5,01	140,40 \pm 8,7	140,50 \pm 2,09	139,52 \pm 5,21
Общ. белок, г/л	69,20 \pm 2,34	70,45 \pm 3,71	70,15 \pm 3,20	71,15 \pm 4,20
Альбумины, %	69,65 \pm 1,19	66,18 \pm 1,29	67,39 \pm 1,18	66,52 \pm 4,10
α -глобулины, %	11,12 \pm 1,73	11,12 \pm 0,54	10,63 \pm 0,25	11,95 \pm 1,75
β -глобулины, %	8,10 \pm 1,63	9,23 \pm 0,64	9,58 \pm 1,77	8,99 \pm 1,14
γ -глобулины, %	10,83 \pm 1,51	11,65 \pm 4,85	11,41 \pm 1,15	10,91 \pm 2,01
Затравка диоксином				

1	2	3	4	5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,95 \pm 1,21	7,55 \pm 0,21	6,50 \pm 0,83	5,55 \pm 0,29
Гемоглобин, г/л	144,00 \pm 5,00	130,50 \pm 8,7	120,50 \pm 2,90	117,50 \pm 6,2
Общ. белок, г/л	69,10 \pm 3,54	70,35 \pm 3,71	72,15 \pm 4,10	72,75 \pm 6,20
Альбумины, %	70,75 \pm 2,08	56,88 \pm 1,29	61,39 \pm 2,80	51,52 \pm 5,40
α -глобулины, %	10,22 \pm 0,83	7,42 \pm 0,54	8,63 \pm 0,15	8,95 \pm 1,75*
β -глобулины, %	7,20 \pm 0,67	12,23 \pm 0,54	13,58 \pm 1,67*	11,66 \pm 1,04
γ -глобулины, %	11,84 \pm 1,55	13,65 \pm 5,85	16,41 \pm 1,75*	18,92 \pm 3,01
Затравка кадмия хлоридом				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,80 \pm 0,24	9,13 \pm 0,08	6,47 \pm 0,21	8,06 \pm 0,77
Гемоглобин, г/л	132,00 \pm 4,70	152,00 \pm 2,54	112,20 \pm 4,81	120,00 \pm 4,08
Общ. белок, г/л	58,33 \pm 1,08	57,00 \pm 0,70	54,00 \pm 1,41	49,66 \pm 0,40*
Альбумины, %	61,93 \pm 1,98	50,10 \pm 1,27	45,43 \pm 0,93*	45,23 \pm 1,35*
α -глобулины, %	8,73 \pm 1,42	8,10 \pm 0,49	9,00 \pm 1,51	9,03 \pm 1,70
β -глобулины, %	11,30 \pm 3,27	8,13 \pm 0,21	8,43 \pm 2,91	10,63 \pm 1,67
γ -глобулины, %	17,90 \pm 3,74	33,70 \pm 2,10*	40,50 \pm 0,61*	32,60 \pm 1,41*
Затравка свинца ацетатом				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,80 \pm 0,24	7,62 \pm 0,08	6,39 \pm 0,21	6,22 \pm 0,77
Гемоглобин, г/л	132,00 \pm 4,70	138,00 \pm 2,54	113,52 \pm 4,81	115,00 \pm 4,08
Общ. белок, г/л	58,33 \pm 1,08	57,00 \pm 0,70	50,16 \pm 1,41	49,66 \pm 0,40*
Альбумины, %	61,93 \pm 1,98	55,10 \pm 1,27	49,54 \pm 0,93*	49,23 \pm 2,35*
α -глобулины, %	8,73 \pm 1,42	9,10 \pm 0,49	9,00 \pm 1,51	9,03 \pm 1,70
β -глобулины, %	11,30 \pm 3,27	14,3 \pm 0,21	16,37 \pm 2,91	13,57 \pm 3,67
γ -глобулины, %	17,90 \pm 3,74	15,57 \pm 2,10*	15,38 \pm 0,61*	17,60 \pm 1,41*
Затравка кадмия хлоридом и диоксином				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,90 \pm 0,10	6,90 \pm 0,22	8,76 \pm 0,14	8,70 \pm 0,69
Гемоглобин, г/л	159,66 \pm 2,67	168,66 \pm 1,47	148,33 \pm 0,81	131,03 \pm 1,54
Общ. белок, г/л	58,30 \pm 1,08	62,33 \pm 4,7	48,01 \pm 1,08	43,20 \pm 1,48
Альбумины, %	65,96 \pm 1,31	49,50 \pm 1,22*	39,33 \pm 0,41*	32,00 \pm 0,64*
α -глобулины, %	8,10 \pm 0,60	9,93 \pm 0,86	8,06 \pm 0,21	7,50 \pm 0,36
β -глобулины, %	8,20 \pm 0,14	13,10 \pm 1,93*	17,96 \pm 0,26*	17,70 \pm 0,26*
γ -глобулины, %	16,80 \pm 1,43	28,00 \pm 1,41*	30,30 \pm 1,29*	35,00 \pm 1,40*
Затравка ацетатом свинца и диоксином				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,90 \pm 0,10	7,84 \pm 0,12	6,00 \pm 0,22	5,92 \pm 0,14
Гемоглобин, г/л	159,66 \pm 2,67	158,25 \pm 2,74	135,71 \pm 1,47	124,53 \pm 0,81
Общ. белок, г/л	58,30 \pm 1,08	55,23 \pm 2,32	57,33 \pm 4,7	46,05 \pm 1,08
Альбумины, %	65,96 \pm 1,31	63,20 \pm 1,14	49,50 \pm 1,22*	50,78 \pm 2,41*
α -глобулины, %	8,10 \pm 0,60	9,43 \pm 1,64	9,93 \pm 0,86	10,03 \pm 4,21
β -глобулины, %	8,20 \pm 0,14	9,42 \pm 0,41	10,57 \pm 3,93*	14,43 \pm 0,26*
γ -глобулины, %	16,80 \pm 1,43	17,53 \pm 2,87	19,00 \pm 1,41*	19,30 \pm 1,29*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

В третьей группе содержание общего белка снижалось на 30 сут на 16%, альбумины снижались на 20 сут на 25%, концентрация γ -глобулинов увеличивалась на 10, 20 и 30 сут на 49, 57 и 48 %.

В группе животных, получавших свинца ацетат, общий белок понизился на 30 сутки на 13%, альбумины – на 19%. Содержание β -глобулинов повышалось на 20 и 30 сут на 27 и 45% соответственно, а γ -глобулины снижались на 20 и 30 сутки на 12% и 13% .

Исходя из таблицы 38, у кроликов, получавших сочетано диоксин и кадмий, общий белок снижался на 20 и 30 сут на 18 и 19%. Концентрация альбуминов снижалась на 10, 20 и 30 сут на 23, 39 и 49 %, содержание α -глобулинов не претерпевало существенных изменений и находилось на уровне фоновой величины. Фракция β -глобулинов увеличивалась на 10, 20 и 30 сут на 50, 79 и 74%, γ -глобулинов –на 65, 79 и 97%.

В группе животных, затравленных диоксином и свинцом, общий белок снижался на 30 сутки на 20%. Количество альбуминов снижалось на 30 сутки на 22%, а α -глобулинов повышалось на 23%. Концентрация β -глобулинов повышалась на 20 и 30 сутки на 28% и 75%.

2.2.10.2 Показатели естественной резистентности

У животных получавших только диоксин, количество лейкоцитов уменьшилось на 10 сут на 34%, к 30 суткам происходило постепенное восстановление количественного состава белых кровяных клеток. В группе животных, получавших кадмия хлорид, количество лейкоцитов снижалось на 30 сут на 15 %. В четвертой группе содержание белых кровяных клеток к концу исследований снижалось на 15%. В группах получавших сочетано токсиканты так же отмечалось снижение данного показателя. Так в группе, получавшей 2,3,7,8 – ТХДД и кадмий, содержание лейкоцитов уменьшалось на 20 и 30 сут на 19 и 20%, а в шестой группе количество данных клеток уменьшалось лишь к 30 сут на 20%.

Поступление вышеперечисленных токсикантов оказывало существенное влияние на естественную резистентность кроликов. Как видно из таблицы 40, в группе получавшей диоксин фагоцитарная активность повышалась на 10, 20, 30 сут наблюдений на 31, 33, 41%. Фагоцитарное число на 10 и 30 сут уменьшалось на 31 и 32%; фагоцитарный индекс на 11 и 12%. Максимальное снижение фагоцитарной емкости отмечалось на 20 сут на 27%. Активность лизоцима на 20 и 30 сутки снижалась на 16 и 31%.

В третьей группе фагоцитарная активность на 30 сут снижалась на 27%, фагоцитарное число – на 44%, фагоцитарный индекс – на 27%, фагоцитарная емкость – на 52%. Отмечалось увеличение активности лизоцима на 10 сут на 37%, на 20 сут показатель снижался до фонового уровня.

В группе кроликов, получавших свинец, показатели фагоцитарной активности снижались на 30 сут, активность нейтрофилов – на 20%, фагоцитарный индекс – на 12%, фагоцитарное число – на 14%, фагоцитарная емкость – на 21%, активность лизоцима – на 22%.

Поступление диоксина и кадмия хлорида в организм животных вызывало выраженное снижение показателей естественной резистентности. Так фагоцитарная активность на 20 и 30 сут снижалась на 23 и 36%, фагоцитарное число – на 30 и 41%, фагоцитарный индекс – на 34 и 40%, фагоцитарная емкость – на 39 и 47%, активность лизоцима – на 31 и 25%.

По сравнению с пятой группой, у животных, получавших диоксин и свинец фагоцитоз был менее угнетен, однако тенденция к снижению активности данной функции иммунной системы наблюдалась. Из таблицы 39 видно, что фагоцитарная активность на 30 сут снизилась на 23%, фагоцитарный индекс – на 21%, фагоцитарное число – на 31%, фагоцитарная емкость – на 40%, лизоцимная активность – на 30%.

Таблица 40 – Показатели естественной резистентности кроликов при отравлении диоксином и токсичными элементами

Показатель	Срок исследований, сут			
	Фон	10	20	30
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,50 \pm 0,07	7,53 \pm 0,04	7,53 \pm 0,04	7,56 \pm 0,04
Фаг. активность, %	62,66 \pm 2,48	63,33 \pm 2,48	64,00 \pm 2,12	63,33 \pm 2,27
Фаг. индекс	7,86 \pm 0,22	7,80 \pm 0,24	7,73 \pm 0,26	7,66 \pm 0,29
Фаг. число	5,00 \pm 0,07	4,96 \pm 0,10	4,90 \pm 0,12	4,83 \pm 0,14
Фаг. емкость	37,46 \pm 0,45	37,50 \pm 0,95	36,90 \pm 1,05	36,53 \pm 1,00
Активность лизоцима, %	27,33 \pm 1,14	27,50 \pm 1,09	27,66 \pm 1,47	27,33 \pm 1,77
Затравка диоксином				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,10 \pm 0,50	5,93 \pm 0,40*	6,75 \pm 0,38*	8,20 \pm 2,17
Ф. активность, %	63,50 \pm 1,06	84,01 \pm 2,83*	85,03 \pm 4,24	89,50 \pm 1,06
Ф. индекс	7,92 \pm 1,86	5,42 \pm 0,37*	6,36 \pm 0,17*	5,25 \pm 0,06*
Ф. число	5,07 \pm 1,26	4,53 \pm 0,16	5,42 \pm 0,42	4,30 \pm 0,11
Ф. емкость	47,67 \pm 13,78	40,51 \pm 2,44	34,91 \pm 8,11	38,17 \pm 7,76
Активность лизоцима, %	40,50 \pm 2,18	35,63 \pm 0,52	34,33 \pm 0,74*	27,78 \pm 8,20*
Затравка кадмия хлоридом				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,66 \pm 0,24	8,20 \pm 0,14*	7,60 \pm 0,25	6,40 \pm 0,18*
Ф. активность, %	58,00 \pm 1,87	64,33 \pm 0,40	57,00 \pm 0,70	42,33 \pm 1,47*
Ф. индекс	6,66 \pm 0,14	7,40 \pm 0,07*	6,23 \pm 0,14	4,83 \pm 0,20*
Ф. число	3,86 \pm 0,08	4,66 \pm 0,10*	3,80 \pm 0,07	2,16 \pm 0,20*
Ф. емкость	29,46 \pm 0,58	39,30 \pm 0,57	28,80 \pm 0,48	23,83 \pm 1,05*
Активность лизоцима, %	43,96 \pm 2,43	49,20 \pm 1,73*	45,90 \pm 3,24*	45,20 \pm 0,60*
Затравка свинца ацетатом				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,90 \pm 0,18	7,90 \pm 0,07	7,26 \pm 0,08	7,13 \pm 0,08*
Фаг. активность, %	60,00 \pm 0,90	59,66 \pm 0,87	48,66 \pm 0,86	59,66 \pm 0,99
Фаг. индекс	8,23 \pm 0,23	7,60 \pm 0,23	7,23 \pm 0,25*	7,86 \pm 0,22*
Фаг. число	5,00 \pm 0,09	4,30 \pm 0,11	4,33 \pm 0,13*	4,40 \pm 0,89
Фаг. емкость	39,50 \pm 0,15	33,96 \pm 0,88	31,46 \pm 0,86	33,33 \pm 0,87
Активность лизоцима, %	28,03 \pm 1,01	24,50 \pm 0,97	22,00 \pm 0,24	23,33 \pm 0,55*
Затравка кадмия хлоридом и диоксином				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,50 \pm 0,07	6,50 \pm 0,28	6,33 \pm 0,34	5,90 \pm 0,94
Ф. активность, %	65,00 \pm 0,70	62,33 \pm 1,47	50,00 \pm 0,70*	42,00 \pm 3,26*
Ф. индекс	8,66 \pm 0,14	8,30 \pm 0,07	5,63 \pm 0,10*	5,20 \pm 0,16*
Ф. число	5,50 \pm 0,12	5,50 \pm 0,07	3,93 \pm 0,04*	3,20 \pm 0,14*

1	2	3	4	5
Ф.емкость	41,30±1,60	38,93±0,77	25,00±0,70*	22,00±1,38*
Активность лизоцима, %	40,13±1,71	39,40±1,65	33,70±0,48*	35,00±0,86*
Затравка свинца ацетатом и диоксином				
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,72±0,12	7,77±0,22	6,77±0,23	6,86±0,02
Фаг.активность, %	62,20±1,08	60,20±1,18	58,21±1,17	52,00±1,00*
Фаг.индекс	8,22±0,17	7,92±0,18	7,30±0,15*	6,40±0,05
Фаг.число	5,02±0,04	4,90±0,14	4,99±0,16	3,46±0,02*
Фаг.емкость	41,20±0,22	40,10±0,02	40,10±0,11	23,70±0,78*
Активность лизоцима, %	27,74±0,20	25,72±0,19	23,72±0,15	22,33±0,72*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

В контрольной группе животных содержание Т- и В- лимфоцитов оставалось в пределах фоновых величин. Во второй и третьей группах Т-клетки снижались на 30 сут на 19 и 17% соответственно. В четвертой группе Т и В лимфоциты в эти же сроки снижались на 11 и 19%. У кроликов пятой группы количество тимусзависимых клеток уменьшалось на 20 и 30 сут на 12 и 25%, В-лимфоцитов - на 20 и 31%. В группе животных получавших сочетано диоксин и свинец Т- и В- лимфоциты на 30 сут уменьшилось на 27% и 23%, относительно фоновых величин (таблица 41).

Таблица 41 - Содержание Т- и В- лимфоцитов при сочетанном отравлении диоксином и токсичными элементами.

Срок исследований, сут	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
1	2	3
Биологический контроль		
Фон	45,33±0,40	26,33±0,81
10	45,33±1,08	26,66±0,40
20	45,00±0,70	26,33±0,81
30	45,00±0,70	26,00±0,77
Затравка диоксином		
Фон	45,00±1,41	26,50±1,06
10	46,00±4,24	29,50±0,35
20	48,01±2,73	27,00±8,49
30	36,45±2,83*	28,50±1,06
Затравка кадмия хлоридом		
Фон	42,66±1,08	26,00±0,70

1	2	3
10	42,00±1,41	24,66±0,40
20	40,66±1,47	25,33±1,08
30	35,33±1,77*	25,00±1,87*
Затравка свинца ацетатом		
Фон	42,33±0,32	23,33±0,23
10	39,33±0,70	20,66±0,10
20	37,00±0,65*	18,66±0,11*
30	36,66±0,62*	18,33±0,98
Затравка кадмия хлоридом и диоксином		
Фон	44,66±1,47	29,00±3,24
10	44,00±1,47	28,33±1,47
20	39,00±0,70	23,00±0,70
30	33,00±1,08*	20,00±0,50*
Затравка диоксином и свинца ацетатом		
Фон	43,20±0,55	21,40±0,34
10	41,10±0,56	20,30±0,33
20	36,33±0,54*	19,00±0,23*
30	31,00±0,54*	16,56±0,23*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таким образом, поступление в организм кроликов диоксина в сочетании с токсичными элементами вызывает гибель 20 – 40% животных. Совместное отравление животных диоксином и токсичными элементами сопровождалось потенцированием токсического эффекта, характеризующееся более выраженными гематологическими, биохимическими и иммунобиологическими изменениями, чем при интоксикации животных этими ядами в отдельности.

2.2.10.3 Изучение сочетанного действия диоксина и токсичных элементов на фоне применения цеолита

Далее проводили исследования по изучению лечебной эффективности лекарственных средств при отравлении кроликов диоксином и токсичными элементами. Животные были разделены на 5 групп, по 5 в каждой. Первая группа являлась биологическим контролем. Вторая получала диоксин в дозе 1/200 ЛД₅₀ (0,15 мкг/кг живой массы) и кадмия хлорид в дозе 1/20 ЛД₅₀ (5,85 мг/кг живой массы), третья наряду с диоксином и кадмием получала

энтеросорбентцеолит в дозе 2% от рациона животного. Животные четвертой группы подвергались затравке диоксином в выше указанной дозе и свинца ацетатом в дозе 1/10 ЛД₅₀ (65 мг/кг живой массы), пятая группа получала с данными токсикантами цеолит (2% от рациона животного).

У животных, которым давали диоксин и кадмия хлорид одновременно, клинические признаки появились на 15 день затравки в виде угнетения, одышки, отказа от корма, диареи, наблюдалась потеря массы тела. На 22 день затравки один кролик пал.

У кроликов третьей группы симптомы интоксикации были менее выражены и появились на 20 сутки. Снижение массы тела не наблюдалось. Падежа животных не было.

В четвертой группе животных клинические признаки появились на 18 сутки в виде угнетения, вялости, взъерошенности шерстного покрова. У некоторых кроликов наблюдались парезы задних конечностей. Масса тела снизилась к 30 сут на 18% соответственно. В течение эксперимента пали 2 кролика на 20 сут.

В пятой группе, где на ряду с диоксином и свинцом давали цеолит, на 30 сутки пал один кролик.

При сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом количество эритроцитов на 20 сут снизилось на 25%, уровень гемоглобина снижался на 30 сут на 17%. В группе животных, где с данными ксенобиотиками давали цеолит, количество эритроцитов повышалось на 10 и 20 сут на 23 и 22%, гемоглобин оставался на уровне фоновой величины.

Как видно из таблицы 42 сочетанное отравление диоксином и свинцом вызывало снижение количества эритроцитов на 20 и 30 сутки на 23% и 24%, гемоглобина - на 14% и 21%, соответственно, а в пятой леченой группе данные показатели оставались в пределах фоновых величин.

У кроликов второй группы общий белок снижался на 20 и 30 сут на 18 и 19%, а концентрация альбуминов снижалась на 39 и 49 % соответственно, содержание α -глобулинов не претерпевало существенных изменений и

находилось на уровне фоновой величины. Фракция β -глобулинов увеличивалась на 10, 20 и 30 сут на 50, 79 и 74%, γ -глобулинов – на 65, 79 и 97%. У животных, третьей группы, концентрация альбуминов уменьшалась на 20 и 30 сут на 23 и 18%, содержание α -глобулинов на 20 сут увеличилось на 78%, к 30 сут превышение данного показателя составило 38% от исходного уровня. Концентрация γ -глобулинов увеличивалась на 10 сут на 40% .

У животных четвертой группы количество общего белка снижалось на 30 сутки на 20%, альбуминов - на 22%, а α -глобулины наоборот повышались на 23%. Концентрация β -глобулинов повышалась на 20 и 30 сутки на 28% и 75%. У животных, получавших с токсикантами цеолит, содержание β -глобулинов на 30 сут увеличивалось на 25%. Изменения содержания общего белка и концентрации альбуминов, α – и γ -глобулинов в данной группе не наблюдалось.

Таблица 42 –Морфологические и биохимические показатели крови кроликов при сочетанном отравлении диоксином и токсичными элементами на фоне применения цеолита

Показатель	Срок исследований, сутки			
	Фон	10	20	30
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,97 \pm 1,31	7,86 \pm 0,21	7,50 \pm 0,13	6,95 \pm 0,21
Гемоглобин, г/л	142,00 \pm 5,01	140,40 \pm 8,7	140,50 \pm 2,09	139,52 \pm 5,21
Общ.белок, г/л	69,20 \pm 2,34	70,45 \pm 3,71	70,15 \pm 3,20	71,15 \pm 4,20
Альбумины, %	69,65 \pm 1,19	66,18 \pm 1,29	67,39 \pm 1,18	66,52 \pm 4,10
α -глобулины, %	11,12 \pm 1,73	11,12 \pm 0,54	10,63 \pm 0,25	11,95 \pm 1,75
β -глобулины, %	8,10 \pm 1,63	9,23 \pm 0,64	9,58 \pm 1,77	8,99 \pm 1,14
γ -глобулины, %	10,83 \pm 1,51	11,65 \pm 4,85	11,41 \pm 1,15	10,91 \pm 2,01
Затравка диоксином и кадмия хлоридом				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,90 \pm 0,10	6,90 \pm 0,22	8,76 \pm 0,14	8,70 \pm 0,69
Гемоглобин, г/л	159,66 \pm 2,67	168,66 \pm 1,47	148,33 \pm 0,81	131,03 \pm 1,54
Общ.белок, г/л	58,30 \pm 1,08	62,33 \pm 4,7	48,01 \pm 1,08	43,20 \pm 1,48
Альбумины, %	65,96 \pm 1,31	49,50 \pm 1,22*	39,33 \pm 0,41*	32,00 \pm 0,64*
α -глобулины, %	8,10 \pm 0,60	9,93 \pm 0,86	8,06 \pm 0,21	7,50 \pm 0,36
β -глобулины, %	8,20 \pm 0,14	13,10 \pm 1,93*	17,96 \pm 0,26*	17,70 \pm 0,26*
γ -глобулины, %	16,80 \pm 1,43	28,00 \pm 1,41*	30,30 \pm 1,29*	35,00 \pm 1,40*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом+цеолит				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,83 \pm 0,14	9,66 \pm 0,10	9,16 \pm 0,21	7,80 \pm 0,60

1	2	3	4	5
Гемоглобин, г/л	159,66±1,77	154,33±2,85	153,00±1,47	148,50±0,50
Общ.белок, г/л	57,00±0,70	57,66±2,27	52,66±1,47	50,50±0,50
Альбумины, %	55,60±2,82	51,10±1,28	42,03±0,67	45,50±2,50
α-глобулины, %	9,53±2,21	10,33±1,77	17,13±0,16*	13,20±5,20
β-глобулины, %	13,30±2,61	8,40±0,68	17,33±0,21	20,65±4,35*
γ-глобулины, %	21,33±4,44	29,66±2,94	22,36±1,04	19,50±1,50*
Затравка ацетатом свинца и диоксином				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	7,90±0,10	7,84±0,12	6,00±0,22	5,92±0,14
Гемоглобин, г/л	159,66±2,67	158,25±2,74	135,71±1,47	124,53±0,81
Общ.белок, г/л	58,30±1,08	55,23±2,32	57,33±4,7	46,05±1,08
Альбумины, %	65,96±1,31	63,20±1,14	49,50±1,22*	50,78±2,41*
α-глобулины, %	8,10±0,60	9,43±1,64	9,93±0,86	10,03±4,21
β-глобулины, %	8,20±0,14	9,42±0,41	10,57±3,93*	14,43±0,26*
γ-глобулины, %	16,80±1,43	17,53±2,87	19,00±1,41*	19,30±1,29*
Затравка ацетатом свинца и диоксином + цеолит				
Эритроциты, ×10 ¹² /л	7,83±0,14	8,26±0,10	8,16±0,21	7,80±0,60
Гемоглобин, г/л	159,66±1,77	154,33±2,85	153,00±1,47	148,50±0,50
Общ.белок, г/л	57,00±0,70	57,66±2,27	52,66±1,47	50,50±0,50
Альбумины, %	55,60±2,82	51,10±1,28	42,03±1,67	45,50±2,50
α-глобулины, %	9,53±2,21	10,33±1,77	11,13±2,16*	10,20±5,20
β-глобулины, %	13,30±2,61	14,40±0,68	17,02±3,21	17,82±4,35*
γ-глобулины, %	21,33±4,44	22,66±2,94	22,36±1,04	19,50±1,50*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

В группе, получавшей диоксин и кадмий содержание лейкоцитов уменьшалось на 20 и 30 сут на 19 и 20%. В четвертой группе количество данных клеток уменьшалось лишь к 30 сут на 20%, а в пятой леченной группе. В третьей и пятых группах животных получавших сорбент количество лейкоцитов оставалось на уровне фона (таблица 43).

Поступление диоксина и кадмия хлорида в организм животных вызывало выраженное снижение показателей естественной резистентности. Так фагоцитарная активность на 20 и 30 сут снижалась на 23 и 36%, фагоцитарное число – на 30 и 41%, фагоцитарный индекс – на 34 и 40%, фагоцитарная емкость – на 39 и 47%, активность лизоцима – на 31 и 25%. Применение цеолита при отравлении кадмием и диоксином существенно снижало токсическую нагрузку. Из таблицы 43 видно, что происходит улучшение показателей фагоцитоза, а также отмечено в два раза менее выраженное угнетение активности лизоцима.

В группе кроликов, получавших свинец с диоксином, фагоцитарная активность на 30 сут снизилась на 23%, фагоцитарный индекс –на 21%, фагоцитарное число –на 31%, фагоцитарная емкость –на 40%, лизоцимная активность –на 30%. В пятой группе кроликов так же, как и в третьей происходило улучшение показателей фагоцитоза. Так к 30 сут наблюдалось снижение фагоцитарного числа на 11%, фагоцитарной емкости – на 16% и активности лизоцима – на 19%.

Таблица 43 – Показатели естественной резистентности кроликов при отравлении диоксином и токсичными элементами на фоне применения цеолита

Показатель	Срок исследований, сут			
	Фон	10	20	30
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	7,50 \pm 0,07	7,53 \pm 0,04	7,53 \pm 0,04	7,56 \pm 0,04
Ф. активность, %	62,66 \pm 2,48	63,33 \pm 2,48	64,00 \pm 2,12	63,33 \pm 2,27
Ф. индекс	7,86 \pm 0,22	7,80 \pm 0,24	7,73 \pm 0,26	7,66 \pm 0,29
Ф. число	5,00 \pm 0,07	4,96 \pm 0,10	4,90 \pm 0,12	4,83 \pm 0,14
Ф. емкость	37,46 \pm 0,45	37,50 \pm 0,95	36,90 \pm 1,05	36,53 \pm 1,00
Активность лизоцима, %	27,33 \pm 1,14	27,50 \pm 1,09	27,66 \pm 1,47	27,33 \pm 1,77
Затравка кадмия хлоридом и диоксином				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	7,50 \pm 0,07	6,50 \pm 0,28	6,33 \pm 0,34	5,90 \pm 0,94
Ф. активность, %	65,00 \pm 0,70	62,33 \pm 1,47	50,00 \pm 0,70*	42,00 \pm 3,26*
Ф. индекс	8,66 \pm 0,14	8,30 \pm 0,07	5,63 \pm 0,10*	5,20 \pm 0,16*
Ф. число	5,50 \pm 0,12	5,50 \pm 0,07	3,93 \pm 0,04*	3,20 \pm 0,14*
Ф. емкость	41,30 \pm 1,60	38,93 \pm 0,77	25,00 \pm 0,70*	22,00 \pm 1,38*
Активность лизоцима, %	40,13 \pm 1,71	39,40 \pm 1,65	33,70 \pm 0,48*	35,00 \pm 0,86*
Затравка кадмия хлоридом и диоксином + цеолитом				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	9,65 \pm 0,21	10,80 \pm 0,14	6,60 \pm 0,11*	6,80 \pm 0,12*
Ф. активность, %	75,50 \pm 2,12	51,50 \pm 0,70	50,00 \pm 2,50	49,00 \pm 2,10*
Ф. индекс	8,30 \pm 0,28	6,85 \pm 0,07	5,00 \pm 0,21*	5,10 \pm 0,22*
Ф. число	6,60 \pm 0,14	3,55 \pm 0,07*	2,50 \pm 0,11*	2,50 \pm 0,12*
Ф. емкость	61,10 \pm 0,84	38,30 \pm 1,27*	16,50 \pm 1,20*	17,00 \pm 0,64*

1	2	3	4	5
Активность лизоцима, %	16,50±0,98	17,25±1,63	13,10±0,18*	12,00±0,14*
Затравка свинца ацетатом и диоксином				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	7,72±0,12	7,77±0,22	6,77±0,23	6,86±0,02
Ф. активность, %	62,20±1,08	60,20±1,18	58,21±1,17	52,00±1,00*
Ф. индекс	8,22±0,17	7,92±0,18	7,30±0,15	6,40±0,05*
Ф. число	5,02±0,04	4,90±0,14	4,99±0,16	3,46±0,02*
Ф. емкость	41,20±0,22	40,10±0,02	40,10±0,11	23,70±0,78*
Активность лизоцима, %	27,74±0,20	25,72±0,19	23,72±0,15*	22,33±0,72*
Затравка свинца ацетатом и диоксином+цеолит				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	7,70±0,09	7,50±1,82	7,22±0,08	7,22±0,08
Ф. активность, %	62,20±0,34	60,20±0,32	58,00±0,23	60,25±0,21
Ф. индекс	8,22±0,33	7,94±0,23	6,95±0,43	7,87±0,50
Ф. число	5,14±0,34	4,80±0,33	4,70±0,91	4,65±0,34
Ф. емкость	39,56±0,48	35,94±0,44	34,25±0,56	33,32±0,51
Активность лизоцима, %	27,74±0,33	26,40±0,34	23,00±0,33	22,62±0,34

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

У кроликов второй группы, получавших диоксин и кадмий снижения содержания тимусзависимых клеток не наблюдалось, но отмечалось снижение В-лимфоцитов на 20 и 30 сут на 20 и 31%. В группе животных, получавших сочетано диоксин и свинец Т- и В- лимфоциты на 30 сут уменьшились на 27% и 23%, относительно фоновых величин. В третьей леченой группе В- лимфоциты на 20 и 30 сут снижались на 12 и 18%. В пятой группе изменений в динамике Т- и В- лимфоцитов не наблюдалось (таблица 44).

Таблица 44 - Содержание Т- и В - лимфоцитов в крови кроликов при сочетанном отравлении диоксином и токсичными элементами на фоне применения цеолита

Срок исследований, сут	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
1	2	3
Биологический контроль		
Фон	45,33±0,40	26,33±0,81
10	45,33±1,08	26,66±0,40
20	45,00±0,70	26,33±0,81
30	45,00±0,70	26,00±0,77

1	2	3
Затравка кадмия хлоридом и диоксином		
Фон	44,66±1,47	29,00±3,24
10	44,00±1,47	28,33±1,47
20	44,00±0,70	23,00±0,70
30	41,00±1,08*	20,00±0,50*
Затравка кадмия хлоридом и диоксином+цеолит		
Фон	46,00±1,22	27,00±1,41
10	46,66±1,77	27,00±1,87
20	46,33±1,47*	24,33±1,87*
30	45,00±1,00*	23,50±0,50*
Затравка свинца ацетатом и диоксином		
Фон	43,20±0,55	21,40±0,34
10	41,10±0,56	20,30±0,33
20	36,33±0,54*	19,00±0,23*
30	31,00±0,54*	16,56±0,23*
Затравка свинца ацетатом и диоксином+цеолит		
Фон	43,00±0,46	22,21±0,23
10	43,20±0,78	21,45±0,32
20	42,50±0,87*	20,50±0,21*
30	42,40±0,67*	20,75±,22*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таким образом, проведёнными исследованиями установлено, что при сочетанном отравлении кроликов диоксином и кадмия хлоридом, цеолит отдаляет проявление клинических признаков интоксикации, предотвращает падеж затравленных животных, а при отравлении их диоксином и свинцом отмечалась гибель 20% подопытных при 40 % падеже в группе без лечения. Кроме того, отмечалось нормализующее влияние сорбента на гематологические и биохимические показатели, и естественную резистентность.

2.2.10.4 Токсикокинетика кадмия и свинца в организме кроликов при сочетанном отравлении диоксином и токсичными элементами на фоне применения цеолита

Тяжелые металлы, поступающие в организм, вначале распределяются в зависимости от скорости доставки их кровью к различным органам и тканям

организма, а затем уже происходит их перераспределение среди органов. Поэтому нами проведены исследования по изучению влияния цеолита на содержания кадмия и свинца в органах и тканях кроликов при сочетанной интоксикации животных.

Таблица 45 – Содержание кадмия (мг/кг) в органах кроликов при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом и применении цеолита

Орган	Фон	Группа животных			
		Затравка диоксином	Затравка кадмием	Кадмий+ диоксин	Кадмий+ диоксин+ цеолит
Печень	0,20±0,04	0,18±0,09	3,65±0,20*	4,92±0,21*	4,06±0,18*
Почки	0,98±0,07	0,96±0,02	4,75±0,22*	7,50±0,32*	4,53±0,21*
Сердце	0,05±0,02	0,06±0,03	0,46±0,02*	0,54±0,03*	0,38±0,02*
Мышцы	0,10±0,08	0,12±0,07	0,18±0,02*	0,14±0,01*	0,09±0,01*
Кости	0,82±0,07	0,84±0,08	1,30±0,11*	1,20±0,09*	1,00±0,08*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таблица 46– Содержание свинца (мг/кг) в органах кроликов при сочетанном отравлении диоксином и свинца ацетатом и применении цеолита

Орган	Фон	Группа животных			
		Затравка диоксином	Затравка свинцом	свинец+ диоксин	свинец+ диоксин+ цеолит
Печень	0,26±0,01	0,30±0,02	3,90±0,05*	4,20±0,04	3,10±0,2*
Почки	0,44±0,02	0,50±0,04	4,68±0,01*	4,98±0,02*	3,55±0,03*
Сердце	0,14±0,01	0,11±0,01	0,98±0,03*	1,33±0,01*	1,09±0,03*
Мышцы	0,23±0,02	0,22±0,03	1,35±0,04	1,65±0,02*	1,30±0,02*
Кости	0,89±0,04	0,88±0,03	5,30±0,02*	5,40±0,04*	4,90±0,01*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Как видно из таблицы 45, при поступлении кадмия совместно с диоксином содержание элемента превышало в печени, почках, сердце в 1,3; 1,5

и 1,1 раза чем при раздельном его поступлении в организм кроликов. Применение цеолита способствовало менее выраженной кумуляции металла. Так в исследуемых органах животных получавших энтеросорбент количество тяжелого металла было ниже в среднем в 1,2-1,6 раза чем у кроликов не получавших цеолит.

В группе животных получавших совместно свинца ацетат, диоксин и цеолит содержание свинца в печени, почках, сердце, мышцах и костном мозге в 1,4; 1,4; 1,2; 1,2 и 1,1 раза было ниже чем в органах кроликов, не получавших цеолит с токсикантами (таблица 46).

2.2.10.5 Патоморфологические исследования

При патологоанатомическом исследовании у животных затравленных только диоксином, кадмием и свинцом в отдельности визуальных изменений органов не отмечалось.

У кроликов, получавших одновременно диоксин и кадмия хлорид, в подкожной клетчатке жировые отложения отсутствовали, отмечены точечные кровоизлияния. На слизистой оболочке глаз скопление гнойных масс. Слизистая оболочка носовой полости гиперимирована. Селезенка не увеличена, вишнево-красного цвета, края острые. Печень темно-красного цвета, дряблая. Желудок умеренно наполнен кормом, слизистая бледного цвета. Тонкий отдел кишечника наполнен газами, слизистая светло-красного цвета. В толстом отделе кишечника присутствуют каловые массы кашицеобразной консистенции, слизистая оболочка гиперимирована. Почки неравномерно окрашены. Мочевой пузырь умеренно наполнен прозрачной, соломенного цвета мочой, слизистая бледно-розового цвета.

У животных получавших сочетано диоксин и свинец макрокартина органов была схожей с кроликами затравленных кадмием и диоксином.

В органах кроликов леченых групп, визуальных изменений макрокартины практически не наблюдалось. Только в группе получавшей диоксин и свинец с сорбентом печень была слегка дряблой.

При гистологическом исследовании в печени животных, получавших диоксин, наблюдались нарушения дольчатой структуры, мелкие центробулярные очаги некрозов, по периферии долек отмечались участки некробиоза. Кровеносные сосуды сужены. Вследствие нарушений гистогематических барьеров, в перисинусоидальных пространствах местами располагались многочисленные эритроциты.

В почках наблюдалось сосудистая реакция в виде гиперемии и кровоизлияний в межканальцевую соединительную ткань. Отмечался некробиоз извитых канальцев, о чем свидетельствуют пикноз и отсутствие ядер, зернистая дистрофия клеток эпителия. Прямые канальцы в состоянии дистрофии, ядра эпителиоцитов увеличены.

В селезенке лимфатические фолликулы уменьшены, пролиферирующая реакция ретикулоэндотелия сглажена. Отмечается разряжение центров фолликулов, подавление реакции образования лейкоцитов. Стенки центральных артерий фолликулов и тробиккулярных сосудов утолщены, стенки мелких артерий геалинизированы.

В группах животных, получавших, тяжелые металлы в печени выявлялись признаки регенерации гепатоцитов, вакуольная дистрофия, повышенное число микрофагов в синусоидах, в почке были обнаружены очаги некробиоза эпителия извитых канальцев, участки десквамации эпителия, в селезенке имелись скопления лимфоцитов в фолликулах.

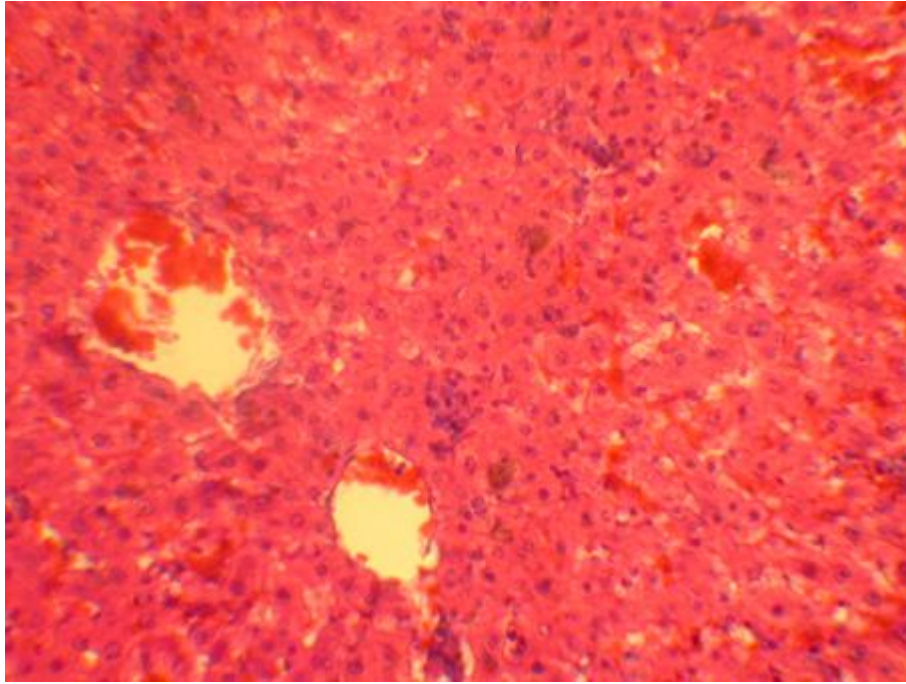


Рисунок94- Печень кролика. Затравка кадмия хлоридом и диоксином. Окраска гематоксилином и эозином, х 200

Гистологические исследования внутренних органов кроликов, получавших затравку диоксином и кадмия хлоридом, показали паретическое венозное полнокровие во всех исследованных органах, нарушение проницаемости сосудов с периваскулярными кровоизлияниями в печени (рис.94), головном мозге (рис.95), почках (рис.96), наблюдались белковая дистрофия почек, печени, некробиотические изменения единичных клеток эпителия канальцев почек, паренхиматозных клеток в печени, хорошо выраженный отек головного мозга. Кроме того, были обнаружены распространенные скопления темного пигмента в паренхиматозных клетках печени, в базальных отделах эпителия извитых канальцев, а также буро-серые массы в расширенных просветах канальцев в почках. В печени распространенная круглоклеточная инфильтрация в синусоидах, портальных трактах.

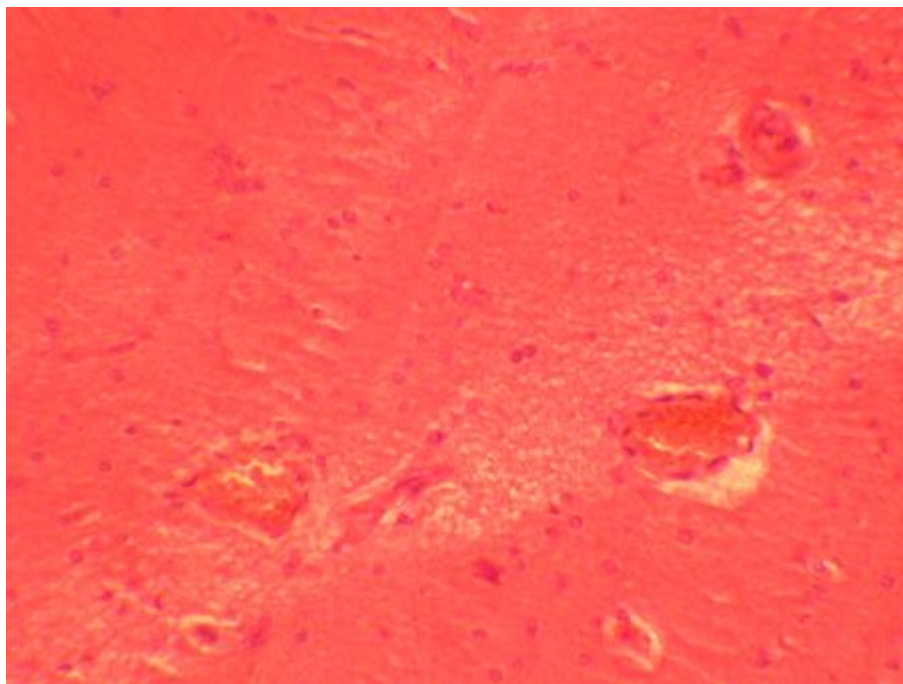


Рисунок 95 - Головной мозг кролика. Затравка кадмия хлоридом и диоксином. Окраска гематоксилином и эозином, х 200

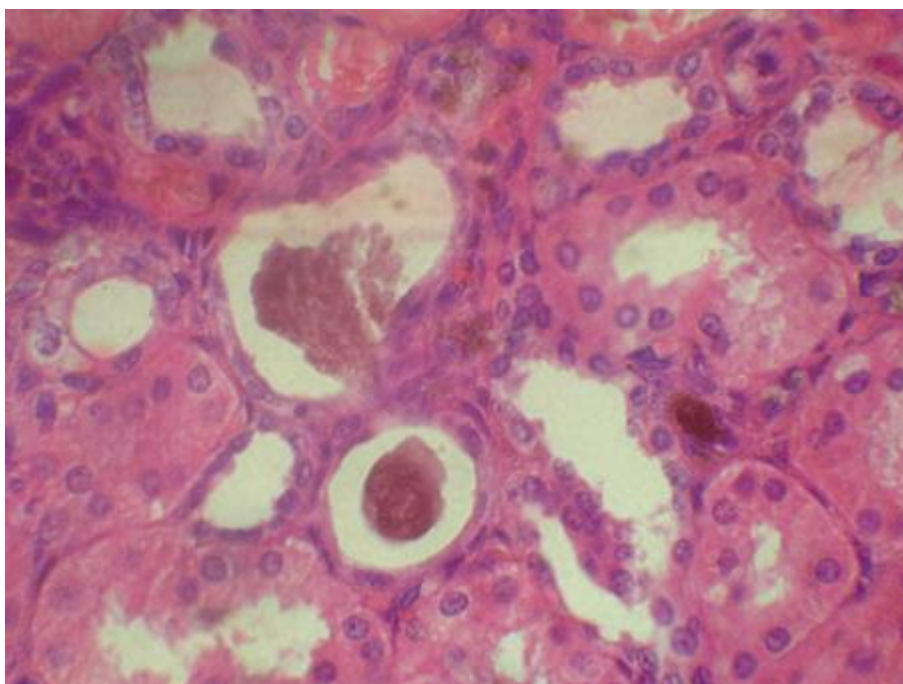


Рисунок 96 - Почка кролика. Затравка кадмия хлоридом и диоксином. Окраска гематоксилином и эозином, х 200

Введение цеолита при сочетанном отравлении диоксином и кадмием нарушения кровообращения и проницаемости сосудов у подопытных

животных не выявлялись. Не был выражен отек мозга (рис.97). В почках имелись редкие слабо выраженные скопления темного пигмента, расположенные также в базальных отделах эпителия извитых канальцев (рис.98). В печени у одного из кроликов наблюдалась вакуолизация цитоплазмы 1/3 клеток, у другого имело место набухание гепатоцитов, пылевидные скопления темного пигмента в цитоплазме гепатоцитов, хорошо выраженная круглоклеточная инфильтрация синусоидов и портальных трактов (рис. 99).

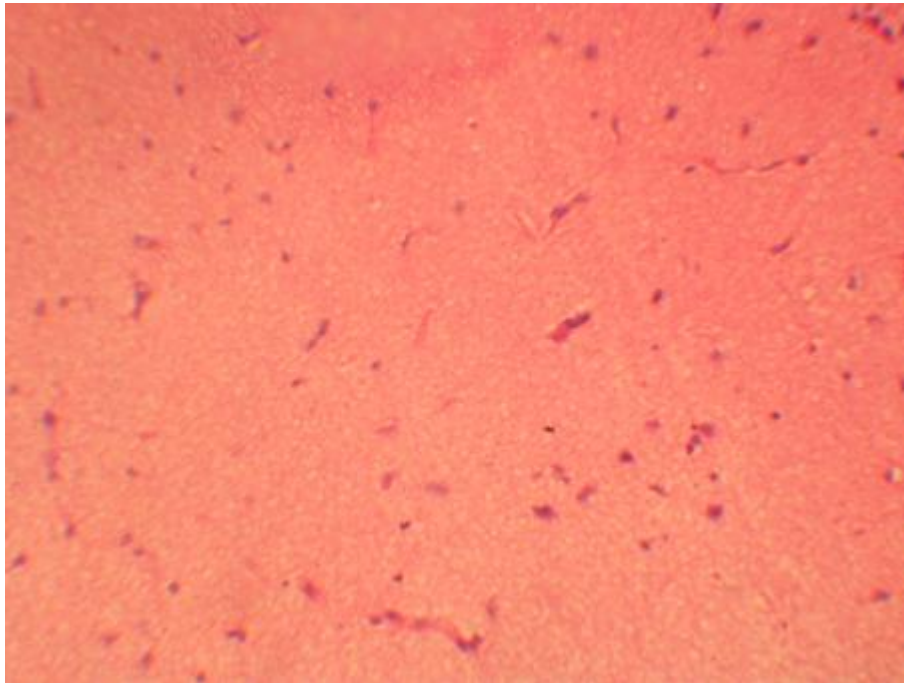


Рисунок 97 -Головной мозг кролика. Затравка кадмия хлоридом, диоксином и цеолит. Окраска гематоксилином и эозином, х 200

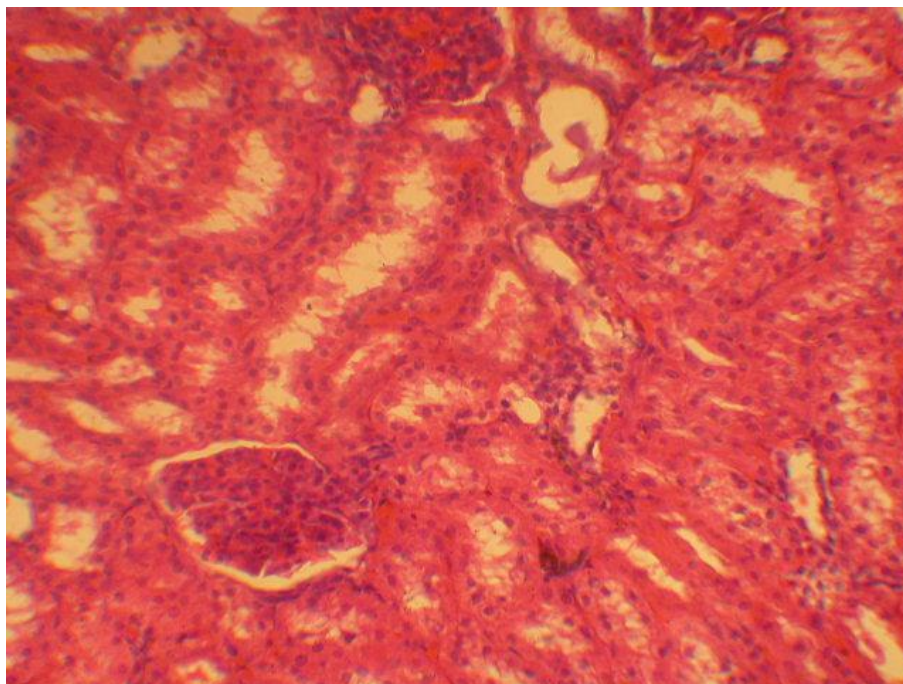


Рисунок 98- Почка кролика. Затравка кадмия хлоридом, диоксином и цеолит.
Окраска гематоксилином и эозином, х 200

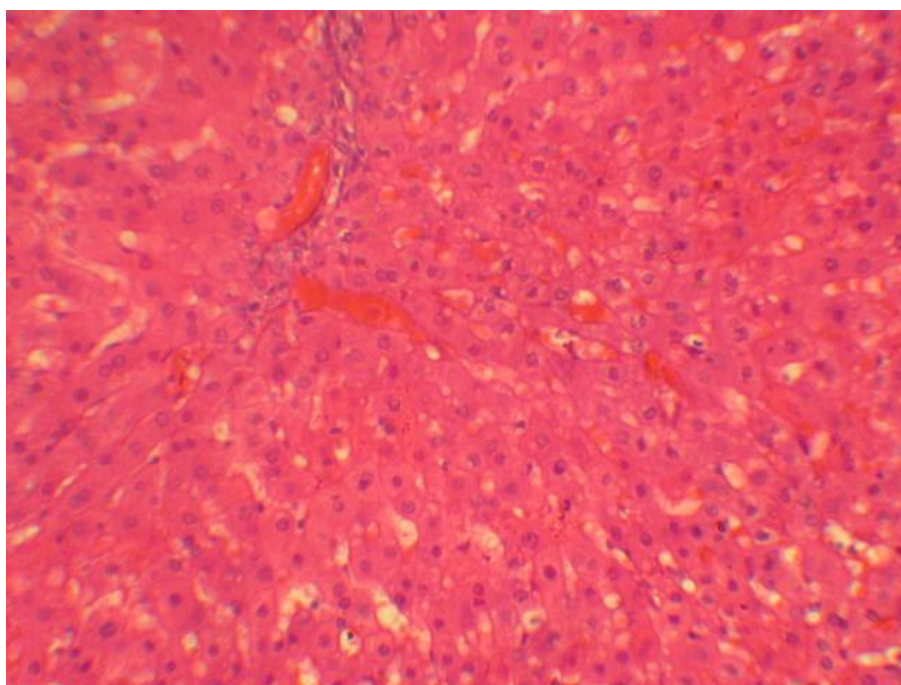


Рисунок99 - Печень кролика. Затравка кадмия хлоридом, диоксином и цеолит.
Окраска гематоксилином и эозином, х 200

У животных, получавших одновременно диоксини свинец были так же выявлены изменения гистоструктуры. В легких стенки бронхов были умеренно инфильтрированы лейкоцитами, единичные альвеолы были заполнены эозинофильными массами, определялись мелкие участки дистелектазов, утолщение межальвеолярных перегородок с инфильтрацией лейкоцитами (рис. 100). В печени изменения имели более выраженный характер и проявлялись в виде набухания гепатоцитов, очаговой вакуолизации, в единичных клетках образовывались оптические пустоты (жировая дистрофия), некоторые гепатоциты были безъядерные, в синусоидах микрофаги были более многочисленными, чем у контрольного животного, на этом фоне были видны регенерирующие клетки на разных стадиях (рис. 101). В почке были видны участки десквамации эпителия извитых канальцев, в селезенке имелись фолликулы с многочисленными лимфоцитами, часть из которых распадались (рис. 102), во всех органах стенки сосудов были утолщены и набухшие.

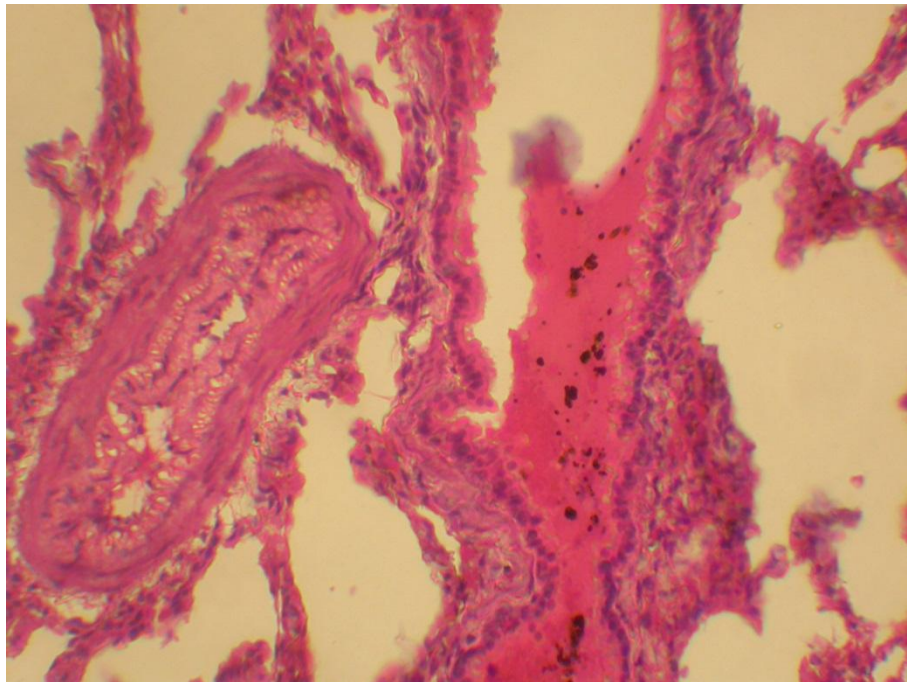


Рисунок 100- Легкое кролика, получавшего затравку диоксином, свинцом, окраска гематоксилином и эозином, х 210.

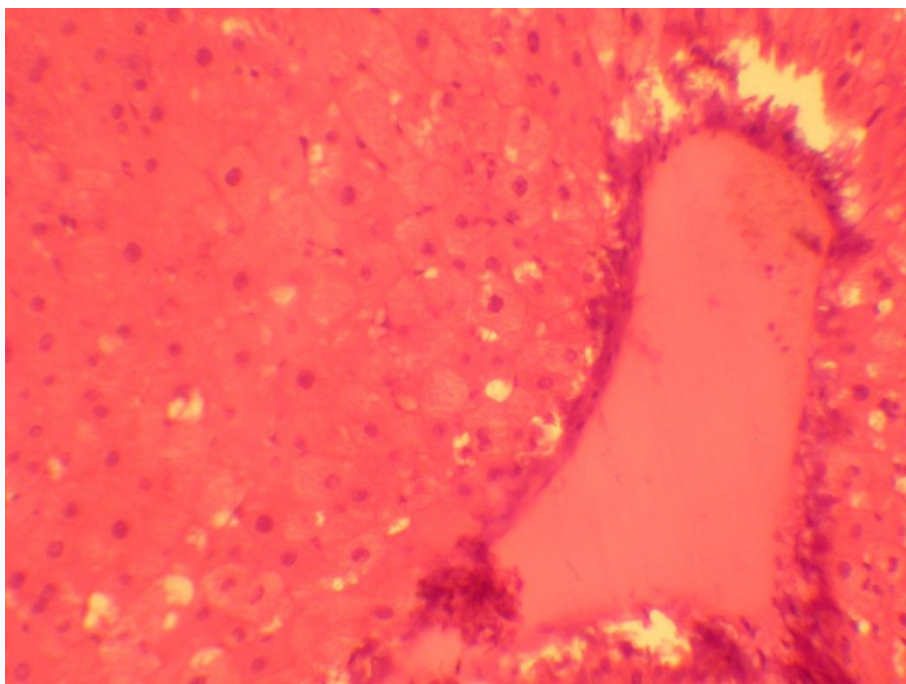


Рисунок 101- Печень кролика, получавшего затравку диоксином и свинцом, жировая дистрофия единичных гепатоцитов, регенерация гепатоцитов, окраска гематоксилином и эозином, х 210.

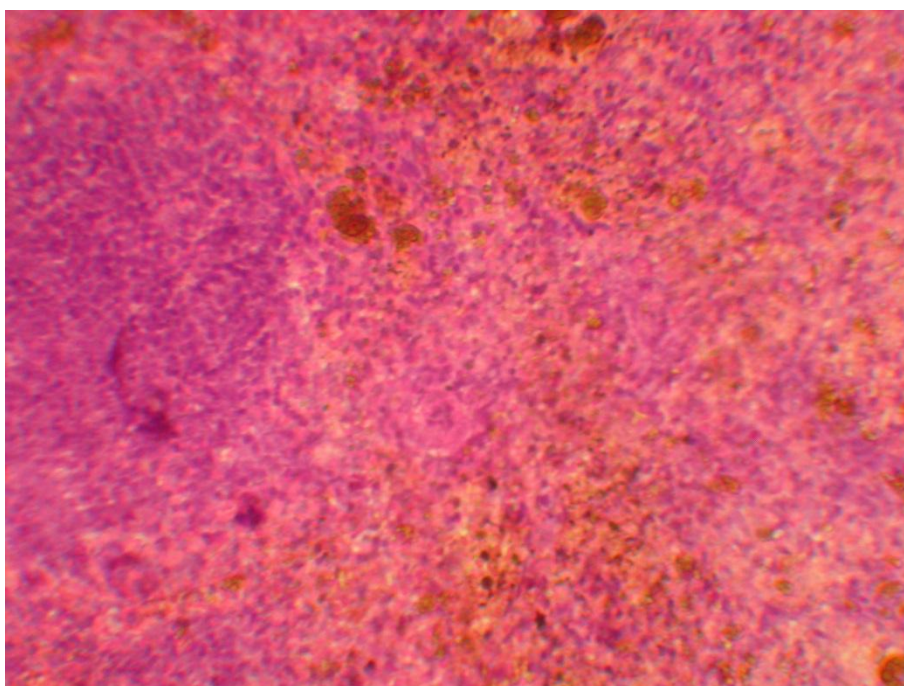


Рисунок 102- Селезенка кролика, получавшего затравку диоксином и свинцом, окраска гематоксилином и эозином, х 210.

В гистоструктуре органов животных затравленных диоксином и свинцом и получавших сорбент выраженных патологических изменений не отмечалось, структура органов не отличалась от контроля.

Таким образом, сочетанное отравление животных диоксином и токсичными элементами приводит к изменениям макрокартины органов, вызывает выраженные изменения в их гистоструктуре.

По результатам проведенных исследований установлено что, применение цеолита при сочетанном отравлении кроликов диоксином и токсичными элементами оказывает лечебное действие и предотвращает развитие дегенеративнодистрофических изменений в органах и тканях животных.

2.2.10.6 Изучение сочетанного действия диоксина и кадмия хлорида на фоне применения димефосфона, янтарной кислоты, АСД-2 и бентонита

Следующим этапом наших исследований явилось изучение применения адаптогенов, тканевых стимуляторов, мембраностабилизаторов и сорбентов при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом (кадмий взяли как один из самых токсичных элементов). В качестве адаптогена использовали янтарную кислоту, в качестве тканевого стимулятора – АСД-2, мембраностабилизатором служил димефосфон, а сорбентом – бентонит.

Животные были разделены на 5 групп по 3 кролика в каждой. Первая группа служила биологическим контролем. Вторая получала диоксин в дозе 1/200 ЛД₅₀ (0,15 мкг/кг живой массы) и кадмия хлорид в дозе 1/20 ЛД₅₀ (5,85 мг/кг живой массы). Третьей наряду с токсикантами давали АСД-2 в количестве 1 мл /голову и бентонит в дозе 2% от рациона животного, четвертой с токсикантами выпаивали димефосфон в дозе 90 мг/кг массы тела и исследуемый сорбент, пятая получала с сочетанием бентонитом янтарную кислоту в количестве 25 мг/кг массы тела и совместно токсиканты.

У животных получавших диоксин и кадмия хлорид клинические признаки появились на 12 сут затравки в виде уменьшения потребления корма.

На 20 сут исследования симптомы усилились, появилась одышка, диарея, отказ от корма. Как видно из таблицы 47, масса тела снизилась на 24%. На 22 и 27 сут пало по одному кролику.

В третьей и четвертой опытных группах клинические признаки появились на 23 сут, которые характеризовались уменьшением потребления корма с последующим развитием диареи. Масса тела уменьшилась на 18%. На 29 сут пал один кролик из группы, получавшей лечение димефосфоном и бентонитом соответственно.

В пятой группе животных, которым с токсикантами давали янтарную кислоту и сорбент, клинические признаки практически не отмечались. Масса тела снизилась на 8% от фона.

Таблица 47 - Изменение массы тела при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом на фоне применения лекарственных средств

Живая масса, кг			
Срок исследования, сут			
фон	10	20	30
Биологический контроль			
2,50±0,40	2,50±0,40	2,60±0,65	2,60±0,67
Диоксин+кадмий			
2,50±0,40	2,20±0,55	1,90±0,50	1,70±0,55*
Диоксин+кадмий+АСД-2+бентонит			
2,60±0,48	2,50±0,46	2,50±0,50	2,10±0,50*
Диоксин+кадмий+димефосфон+бентонит			
2,50±0,40	2,45±0,40	2,30±0,48	2,10±0,46*
Диоксин+кадмий+янтарная кислота+бентонит			
2,55±0,46	2,55±0,50	2,30±0,46	2,30±0,40*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Во второй группе животных было установлено достоверное снижение эритроцитов и гемоглобина на 30 сут на 14 и 18%. В третьей и четвертой группах исследуемые показатели не изменялись. У животных пятой группы получавших с ядами янтарную кислоту и бентонит снижалось только количество эритроцитов к концу исследования на 12%.

При изучении содержания общего белка и его фракций в сыворотке крови отмечали изменения во всех опытных группах. Так, во второй группе кроликов,

количество общего белка снижалось на 20 и 30 сут на 19 и 25%. Фракция альбуминов в исследуемые сроки уменьшалась на 24, 60 и 48% соответственно, а фракция β - и γ - глобулинов наоборот увеличивалась на 58, 118, 118% и 67, 80, 108 % от фоновой величины (таблица 48).

В леченых группах животных содержание общего белка оставалось в норме.

Из таблицы 47 видно, что в третьей группе, получавшей с ксенобиотиками АСД-2 и бентонит, на 20 и 30 сут происходило снижение альбуминов на 12 и 12%, а концентрация α - и β - глобулинов повышалась на 24, 24% и 22, 54% соответственно. Фракция γ - глобулинов снижалась лишь на 30 сут на 19%.

При затравке исследуемыми токсикантами и лечении димефосфоном и бентонитом, у животных прослеживалось увеличение концентрации β -глобулинов на 66% к 30 сут. На ряду с этим происходило снижение γ -глобулинов на 20 день исследования на 66%, а к концу исследования данный показатель повышался на 20 % выше фоновой величины.

У затравленных животных подвергшихся лечению янтарной кислотой и бентонитом, количество α - и γ -глобулинов увеличивалось на 30 сут на 23 и 19%, фракция β - глобулинов повышалась на протяжении всего опыта на 50, 50 и 91% соответственно от фона.

Таблица 48 - Гематологические и биохимические показатели крови кроликов при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом на фоне применения лекарственных средств

Показатель	Срок исследования, сутки			
	Фон	10	20	30
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,77 \pm 0,31	7,16 \pm 0,11	7,42 \pm 0,11	6,90 \pm 0,11
Гемоглобин, г/л	140,00 \pm 5,01	139,10 \pm 4,71	139,40 \pm 1,09	140,42 \pm 4,22
Общ.белок, г/л	67,20 \pm 1,32	67,15 \pm 1,71	67,15 \pm 1,21	67,14 \pm 3,21
Альбумины, %	63,15 \pm 1,19	66,18 \pm 1,29	67,39 \pm 1,18	66,52 \pm 4,10

1	2	3	4	5
α-глобулины,%	11,12±1,73	11,12±0,54	10,63±0,25	11,95±1,75
β-глобулины,%	8,10±1,63	9,23±0,64	9,58±1,77	8,99±1,14
γ-глобулины,%	10,83±1,51	11,65±4,85	11,41±1,15	10,91±2,01
Затравка диоксином и кадмия хлоридом				
Эритроциты,×10 ¹² /л	8,00±0,11	7,90±0,12	7,70±0,11	6,90±0,61
Гемоглобин,г/л	159,16±1,68	148,66±1,47	147,13±0,91	130,04±0,55
Общ.белок,г/л	59,40±1,18	55,13±1,70	48,00±1,18	44,10±1,58
Альбумины,%	65,96±1,31	49,50±1,22*	39,33±0,41*	32,00±0,64*
α-глобулины,%	8,10±0,60	9,93±0,86	8,06±0,21	7,50±0,36
β-глобулины,%	8,20±0,14	13,10±1,93*	17,96±0,26*	17,70±0,26*
γ-глобулины,%	16,80±1,43	28,00±1,41*	30,30±1,29*	35,00±1,40*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом+АСД-2 +бентонит				
Эритроциты,×10 ¹² /л	8,85±0,44	9,60±0,14	9,66±0,11	9,00±0,61
Гемоглобин, г/л	160,60±1,87	159,13±1,87	159,00±0,48	149,51±0,55
Общ.белок, г/л	57,10±0,81	58,60±1,47	57,60±1,44	53,51±0,51
Альбумины, %	55,61±1,87	55,11±1,30	48,04±0,17	48,10±1,40
α-глобулины, %	10,55±1,21	10,35±1,78	13,13±0,17*	13,10±1,10
β-глобулины, %	12,50±2,65	10,50±0,61	15,34±0,11	18,55±2,45*
γ-глобулины, %	22,03±1,45	23,61±1,94	22,34±1,14	18,10±1,40*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом + димефосфон+бентонит				
Эритроциты,×10 ¹² /л	7,80±0,11	7,94±1,12	7,00±1,22	7,92±0,44
Гемоглобин,г/л	160,60±1,57	158,24±1,72	155,11±1,57	154,33±1,81
Общ.белок,г/л	58,31±1,18	58,24±1,32	58,13±5,70	56,15±1,18
Альбумины,%	64,16±1,41	64,10±1,44	49,40±1,12*	51,18±1,44*
α-глобулины,%	9,11±0,61	10,53±1,60	10,13±0,46	9,04±2,24
β-глобулины,%	9,21±0,44	9,52±0,44	9,47±1,93*	15,44±0,16*
γ-глобулины,%	15,81±1,13	16,55±2,17	10,10±1,51*	19,10±1,30*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом+янтарная кислота+бентонит				
Эритроциты,×10 ¹² /л	8,84±1,14	8,16±0,11	8,26±1,21	7,85±0,61
Гемоглобин,г/л	159,16±1,88	159,13±2,35	159,00±0,41	158,10±0,10
Общ.белок,г/л	57,10±1,70	57,00±1,27	57,16±1,57	57,10±0,51
Альбумины,%	65,60±2,82	61,11±1,30	62,13±0,68	55,10±1,50
α-глобулины,%	9,13±1,11	10,31±1,87	10,13±1,16*	11,20±1,21
β-глобулины,%	9,31±2,31	14,50±1,61	14,01±1,24	17,81±1,34*
γ-глобулины,%	16,33±2,41	17,61±1,94	16,31±1,04	19,55±1,50*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

При изучении показателей естественной резистентности в группе кроликов получавшей токсиканты количество лейкоцитов снижалось на 10, 20 и 30 сут на 20, 20 и 22%, фагоцитарная емкость на 20, 43 и 53% соответственно. Фагоцитарная активность, индекс и число уменьшались на 20 и 30 сут на 21 и

33; 10 и 10; 29 и 60% от фоновых величин. Активность лизоцима уменьшалась на 20 сут на 18% и оставалась на таком же уровне до конца опыта.

У кроликов получавших тканевой стимулятор и сорбент, в исследуемые сроки происходило снижение фагоцитарного индекса – на 12, 15 и 15%, фагоцитарного числа- на 20, 21 и 21%. Максимальное снижение фагоцитарной емкости прослеживалось на 20 сут опыта, а к 30 сут показатель возвращался в норму. Активность лизоцима на 20 и 30 сут снижалась на 13 и 15%.

Как показано в таблице 49, у животных получавших мембраностабилизатор и бентонит, содержание лейкоцитов повышалось на 10 сут на 6%, в дальнейшем происходило не значительное снижение данного показателя которое к 30 сут составило 6% от исходных данных. Вместе с тем фагоцитарная активность, фагоцитарный индекс и активность лизоцима снижались на 30 сут на 15, 12, и 12% соответственно.

В группе животных, получавших янтарную кислоту и сорбент, показатели фагоцитоза практически не изменялись. Прослеживалось лишь снижение количества лейкоцитов и фагоцитарной емкости на 10 и 13%.

Из таблицы 50 видно, что содержание Т-лимфоцитов понижались во второй и четвертых группах кроликов на 30 сут на 10 и 12% соответственно. Количество бурса зависимых клеток во второй группе снижался к концу опыта на 12%, а в пятой - данный показатель уменьшался лишь не значительно всего 10% от исходных данных.

Таблица 49- Показатели естественной резистентности кроликов при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом на фоне применения лекарственных средств

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	10	20	30
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	7,51 \pm 0,17	7,50 \pm 0,14	7,55 \pm 0,15	7,55 \pm 0,14
Ф. активность, %	61,06 \pm 2,48	63,13 \pm 2,18	61,00 \pm 1,14	62,13 \pm 1,23
Ф. индекс	7,81 \pm 0,11	7,82 \pm 0,14	7,83 \pm 0,15	7,86 \pm 0,19

1	2	3	4	5
Ф. число	5,10±0,07	4,98±0,11	4,91±0,22	4,84±0,14
Ф. емкость	38,41±0,45	38,51±0,91	37,00±1,15	36,83±1,10
Активность лизоцима, %	27,13±1,11	27,51±1,19	27,06±1,57	27,13±1,47
Затравка диоксином и кадмия хлоридом				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	7,51±0,17	6,00±0,18	6,00±0,14*	5,80±0,14*
Ф. активность, %	65,00±0,70	65,31±1,47	51,20±0,71*	43,00±3,25
Ф. индекс	8,46±0,44	8,84±0,17*	7,63±0,11*	7,60±0,17
Ф. число	5,55±0,22	5,60±0,17*	3,90±0,14*	3,30±0,44
Ф. емкость	41,30±1,60	33,00±0,18	23,40±0,81	19,47±1,48*
Активность лизоцима, %	27,14±1,81	26,10±1,15	22,71±0,18	22,10±0,16
Затравка диоксином и кадмия хлоридом + АСД-2+бентонит				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	7,15±0,11	7,80±0,44	6,61±0,41*	6,90±0,42*
Ф. активность, %	55,50±1,14	51,51±0,40	52,00±1,50	52,00±2,11*
Ф. индекс	10,10±0,30	8,83±0,17	8,61±0,11*	8,60±0,12*
Ф. число	5,60±0,44	4,55±0,17*	4,51±0,41*	4,50±0,11*
Ф. емкость	37,76±0,14	35,10±1,37*	29,70±1,30*	37,05±0,64*
Активность лизоцима, %	26,51±1,90	27,21±1,53	23,11±0,28*	22,10±0,44*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом + димефосфон + бентонит				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	7,22±0,22	7,70±0,21	6,70±0,13*	6,80±0,12*
Ф. активность, %	60,20±1,18	60,10±1,28	57,21±0,97*	51,00±1,10*
Ф. индекс	8,50±0,77	8,16±0,28	8,70±0,15	9,60±0,05
Ф. число	5,10±0,14	4,90±0,24	5,00±0,26	4,90±0,12*
Ф. емкость	36,12±0,12	37,73±0,12	33,50±0,21*	33,32±0,28*
Активность лизоцима, %	26,14±0,10	26,12±0,29	25,12±0,55	23,13±0,12*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом + янтарная кислота+бентонит				
Лейкоциты, ×10 ⁹ л	7,60±0,19	7,50±0,81	7,20±0,18	6,90±0,18*
Ф. активность, %	62,10±0,31	61,10±0,12	58,10±1,23	58,15±0,11*
Ф. индекс	8,22±0,13	8,36±0,13	8,60±0,13	8,43±0,40
Ф. число	5,10±0,14	5,10±0,13	5,00±0,11	4,90±0,14*
Ф. емкость	38,76±0,48	38,25±0,41	36,00±0,16	33,81±0,52
Активность лизоцима, %	27,14±0,13	27,10±0,14	26,10±0,13	26,12±0,14*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таблица 50 – Содержание Т- и В- лимфоцитов в крови кроликов при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом на фоне применения лекарственных средств

Срок исследований, сут	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
1	2	3
Биологический контроль		
Фон	45,13±0,10	25,13±0,84
10	45,13±0,08	24,16±0,45
20	44,10±0,10	25,10±0,88
30	45,00±0,10	25,10±0,17
Затравка диоксином и кадмия хлоридом		
Фон	45,60±1,47	30,10±3,14
10	45,10±1,47	27,13±1,47
20	43,10±0,70	21,00±0,70
30	41,00±1,08*	21,00±0,50*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом+АСД-2+бентонит		
Фон	46,10±1,12	27,00±1,11
10	46,00±1,12	27,00±1,17
20	46,30±1,48	27,13±1,17
30	46,10±1,10	24,50±0,10*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом+димефосфон+бентонит		
Фон	45,10±0,56	21,10±0,31
10	45,10±0,55	20,10±0,13
20	46,13±0,55	20,10±0,28
30	40,00±0,55*	19,50±0,23*
Затравка диоксином и кадмия хлоридом +янтарная кислота+бентонит		
Фон	43,10±0,16	22,11±0,13
1	2	3
10	44,10±0,18	22,50±0,12
20	41,50±0,17	20,10±0,11
30	42,10±0,17*	20,15±0,22*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Из таблицы 51 видно, что в группе получавшей сочетано диоксин и кадмия хлорид содержание токсичного элемента в печени почках, сердце, мышцах и костях превышало биологический контроль в 24, 5, 4, 4 и 5 раз. В группах животных, получавших с токсикантами лекарственные препараты, накопление металла было менее выраженной чем у животных, не получавших лечение. В третьей группе содержание кадмия в исследуемых органах было

ниже, чем во второй группе в 1,6; 1,6; 1,5; 1,1 и 1,3 раза, в четвертой группе в 1,8; 1,5; 1,5; 1,1 и 1,1 раза, в пятой в 1,5; 1,6; 1,5; 1,5 и 1,3 раза.

Таблица 51 – Содержание кадмия (мг/кг) в органах кроликов при сочетанном отравлении диоксином и кадмия хлоридом на фоне применения лекарственных средств

Орган	Фон	Группа животных				
		Биологический контроль	Кадмий+диоксин	Кадмий + диоксин+ АСД-2+бентонит	Кадмий+диоксин+ димефосфон +бентонит	Кадмий+диоксин+янтарная кислота+бентонит
Печень	0,04±0,002	0,04±0,001	0,97±0,001*	0,60±0,002*	0,55±0,008	0,65±0,001*
Почки	0,30±0,02	0,25±0,02	1,50±0,03*	0,90±0,02*	1,00±0,01*	0,95±0,02*
Сердце	0,05±0,03	0,05±0,03	0,22±0,02*	0,15±0,03*	0,14±0,04*	0,15±0,02*
Мышцы	0,05±0,02	0,05±0,03	0,20±0,02*	0,17±0,01*	0,15±0,01*	0,15±0,01*
Кости	0,11±0,03	0,10±0,03	0,53±0,05*	0,40±0,02*	0,45±0,04*	0,40±0,01*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

При патологоанатомическом вскрытии у кроликов наблюдалось типичная картина изменения органов для отравления диоксином и тяжелыми металлами. В подкожной клетчатке жировые отложения отсутствовали, отмечены точечные кровоизлияния. На слизистой оболочке глаз скопление гнойных масс. Селезенка не увеличена, вишнево-красного цвета, края острые. Печень темно-красного цвета, дряблая. Желудок умеренно наполнен кормом, слизистая бледного цвета. Тонкий отдел кишечника наполнен газами, слизистая светло-красного цвета. В толстом отделе кишечника присутствуют каловые массы кашицеобразной консистенции, слизистая оболочка гиперимирована. Почки неравномерно окрашены. Мочевой пузырь умеренно наполнен прозрачной, соломенного цвета мочой, слизистая бледно-розового цвета.

В третьей и четвертой группах животных, при вскрытии павших животных визуальное изменение органов было менее выраженной, чем во второй группе. У подопытных кроликов подвергшихся вынужденному убою, патологий в органах не было обнаружено.

Патологоанатомическое исследование органов кроликов, получавших с токсикантами янтарную кислоту и бентонит макрокартина органов приближалась к биологическому контролю.

Исходя из выше изложенного можно сделать вывод, что применение исследуемых препаратов оказывает положительное влияние на организм кроликов при сочетанном отравлении их диоксином и кадмия хлоридом. Однако из предложенных моделей лечения более эффективней оказалась использование янтарной кислоты и бентонита. Которое характеризовалось сохранностью всего поголовья, нормализации клинико-гематологических, биохимических показателей, показателей естественной резистентности и иммунобиологической реактивности организма, предотвращало накопление тяжелых металлов и изменения макрокартины органов.

2.2.11 Изучение отдельного и сочетанного действия диоксина и свинца ацетата на организм кроликов в малых дозах

Исследования по изучению сочетанного воздействия диоксина и свинца на организм животных в малых дозах проводили на кроликах живой массой 2,5-2,8 кг, разделенных на 6 групп по 3 в каждой. Первая группа служила биологическим контролем и получала обычный рацион. Вторая подопытная группа затравливалась 2,3,7,8 - ТХДД в количестве 0,075 мкг/кг массы тела (1/400 ЛД₅₀), третья получала 2,3,7,8- ТХДД в дозе 0,037 мкг/кг массы тела (1/800 ЛД₅₀), четвертая подвергалась воздействию свинца ацетата в дозе 10 мг/кг массы корма (2 ПДК). Пятая группа кроликов получала сочетано диоксин (1/400 ЛД₅₀) и свинца ацетат (2ПДК), шестая – диоксин (1/800 ЛД₅₀) и свинец в вышеуказанной дозе. Опыты проводились в течение 60 сут.

2.2.11.1 Гематологические и биохимические показатели

У животных получавших диоксин в дозе 0,075 мкг/кг массы тела наблюдалось снижение количества эритроцитов, гемоглобина, альбуминов и α -глобулинов на 60 сут на 6, 12, 6 и 26% ниже фона. Концентрация β - и γ -глобулинов увеличивалась в исследуемые сроки на 13, 50, 50% и 10, 30, 40% соответственно (таблица 52).

При затравке животных диоксином в дозе 0,037 мкг/кг параметры исследуемых показателей оставались в норме, за исключением фракций α - и β -глобулинов, концентрация которых на 40 и 60 сут повышалась на 33, 34% и 27, 32% соответственно.

В четвертой группе животных получавших свинец, эритроциты и общий белок к концу опыта снижались на 8%. В сроки исследования, представленные в таблице, происходило снижение количества альбуминов на 6, 6 и 13%, а фракции α - и β -глобулинов повышались на 12, 12, 50% и 27, 27 и 18% от фоновой величины. Прослеживалось увеличение концентрации γ -глобулинов на 21% на 60 сут.

В пятой группе кроликов наблюдалось снижение содержания эритроцитов на 30, 40 и 60 сут на 5, 8 и 8%, альбуминов - на 11, 11 и 14, повышение α - и β -глобулинов – на 13, 37, 25 и 18, 18, 27% соответственно.

В шестой подопытной группе происходило снижение концентрации гемоглобина на 60 сут на 7%. Максимальное снижение общего белка отмечалось на 40 сут на 9%, альбуминов на 20 сут на 10%. К 60 сут данные показатели возвращались к норме. Фракции α - и β -глобулинов повышались на протяжении всего опыта на 22, 22, 13 и 16, 25, 41% соответственно. Прослеживалось снижение концентрации γ -глобулинов на 40 и 60 сут на 8 и 6% исходных данных.

Таблица 52–Гематологические и биохимические показатели крови кроликов при сочетанном отравлении диоксином и свинца ацетатом в малых дозах

Показатель	Срок исследования, сут			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,90 \pm 1,11	6,55 \pm 0,22	6,47 \pm 0,84	6,50 \pm 0,21
Гемоглобин, г/л	145,10 \pm 4,10	140,51 \pm 8,17	142,41 \pm 2,39	147,50 \pm 4,21
Общ. белок, г/л	69,10 \pm 3,54	69,15 \pm 3,11	71,14 \pm 4,11	70,15 \pm 2,10
Альбумины, %	71,15 \pm 2,18	60,18 \pm 1,19	71,49 \pm 2,81	71,12 \pm 2,40
α -глобулины, %	11,12 \pm 0,13	11,41 \pm 0,51	9,13 \pm 0,55	9,95 \pm 1,15
β -глобулины, %	7,00 \pm 0,67	9,21 \pm 0,54	10,44 \pm 1,57	10,11 \pm 1,44
γ -глобулины, %	10,85 \pm 1,55	11,60 \pm 5,85	10,41 \pm 1,85	10,12 \pm 2,11
Затравка диоксином дозе 1/400 ЛД ₅₀				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	8,00 \pm 1,11	7,95 \pm 0,11	7,97 \pm 0,13	7,50 \pm 0,19
Гемоглобин, г/л	144,00 \pm 5,00	140,50 \pm 8,70	142,40 \pm 2,90	127,51 \pm 1,20
Общ. белок, г/л	70,11 \pm 2,14	69,15 \pm 3,71	72,45 \pm 4,10	70,15 \pm 6,10
Альбумины, %	71,85 \pm 1,10	70,18 \pm 1,19	68,19 \pm 1,90	67,52 \pm 1,40
α -глобулины, %	11,22 \pm 0,13	10,41 \pm 0,14	8,13 \pm 0,15	8,00 \pm 1,15
β -глобулины, %	8,21 \pm 0,17	9,13 \pm 0,44	12,11 \pm 1,67	12,01 \pm 1,14
γ -глобулины, %	10,14 \pm 1,15	11,61 \pm 4,15	13,41 \pm 1,15	13,92 \pm 3,11
Затравка диоксином дозе 1/800 ЛД ₅₀				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,81 \pm 0,11	7,73 \pm 0,12	7,12 \pm 0,25	7,95 \pm 0,56
Гемоглобин, г/л	157,42 \pm 2,42	156,15 \pm 1,84	155,20 \pm 1,95	155,45 \pm 1,75
Общ. белок, г/л	56,12 \pm 1,22	56,14 \pm 1,35	54,63 \pm 1,59	55,50 \pm 0,17
Альбумины, %	63,51 \pm 1,95	63,10 \pm 1,44	62,34 \pm 0,16	60,87 \pm 1,15

1	2	3	4	5
α-глобулины,%	9,57±2,15	9,45±1,55	12,14±0,12	12,74±4,15
β-глобулины,%	11,22±1,44	11,43±0,32	14,39±0,21	14,67±4,12
γ-глобулины,%	10,45±3,23	11,54±2,37	11,38±1,21	10,25±1,45
Затравка ацетатом свинца в дозе 2 ПДК				
Эритроциты,×10 ¹² /л	7,85±1,24	7,52±0,18	7,39±0,21	7,22±0,77
Гемоглобин,г/л	142,01±4,70	140,00±2,14	143,12±3,81	135,01±5,08
Общ.белок,г/л	57,13±1,18	58,10±0,71	58,16±1,71	53,16±0,70*
Альбумины,%	69,13±1,93	65,11±1,17	65,14±0,13*	60,13±2,15*
α-глобулины,%	8,13±4,42	9,11±1,09	9,10±1,65	12,03±1,71
β-глобулины,%	11,10±1,17	14,30±1,01	14,37±1,94	13,07±3,17
γ-глобулины,%	12,10±4,74	12,57±1,11*	11,31±0,91*	14,60±1,51*
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀ +свинца ацетатом (2ПДК)				
Эритроциты,×10 ¹² /л	7,50±0,11	7,10±0,12	6,92±0,44	6,90±0,04
Гемоглобин, г/л	149,61±4,17	145,71±1,57	144,13±0,84	142,00±0,80
Общ.белок, г/л	58,10±1,18	58,13±5,70	56,15±1,18	54,01±1,88
Альбумины, %	66,16±1,11	59,51±1,12*	59,71±1,41*	57,81±1,63
α-глобулины, %	8,11±0,61	9,13±0,96	11,03±2,21	10,11±1,28
β-глобулины, %	11,20±0,14	13,58±3,53*	13,43±0,36*	14,50±2,13
γ-глобулины, %	16,82±1,13	17,10±1,41*	17,31±1,39*	17,60±2,01
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀ +свинца ацетатом (2ПДК)				
Эритроциты,×10 ¹² /л	7,80±0,11	8,21±0,11	7,11±0,25	7,89±0,61
Гемоглобин,г/л	159,63±1,17	160,13±1,85	157,10±1,17	148,55±0,51
Общ.белок,г/л	57,10±0,71	58,61±2,17	52,61±1,17	53,51±0,51
Альбумины,%	66,61±2,12	60,11±1,18	62,13±1,57	65,50±2,10
α-глобулины,%	9,55±2,21	11,31±1,45	11,12±2,11*	10,20±3,21
β-глобулины,%	12,31±2,11	14,40±1,08	15,01±1,11	17,82±2,15*
γ-глобулины,%	13,13±2,41	13,16±2,14	12,31±1,14	11,51±1,51*

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

2.2.11.2 Показатели естественной резистентности

Из таблицы 53 видно, что у кроликов получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ количество лейкоцитов снижалось в среднем на 5%, фагоцитарная активность на 6%, фагоцитарная индекс – на 20%, фагоцитарное число на 11% , фагоцитарная емкость – на 16%, активность лизоцима - на 8% соответственно.

В третьей подопытной группе получавшей диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ изменений в показателях естественной резистентности не наблюдалось.

В четвертой группе прослеживалось снижение фагоцитарного числа, емкости и активности лизоцима на 60 сут на 13, 15 и 11% ниже исходных данных.

У кроликов пятой и шестой групп получавших сочетано токсиканты к концу исследования отмечалось снижение практически всех показателей фагоцитоза. Так, количество лейкоцитов снижалось на 11 и 6%, фагоцитарное число на 8 и 14%, емкость на 23 и 15%, лизоцимная активность на 15 и 11% соответственно. В пятой группе происходило снижение фагоцитарной активности на 12%, а в шестой фагоцитарного индекса на 12%.

Таблица 53 – Иммунобиологические показатели организма кроликов при сочетанном отравлении диоксином и свинца ацетатом в малых дозах

Показатель	Срок исследования (сут) и группа			
	Фон	20	40	60
1	2	3	4	5
Биологический контроль				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,55 \pm 0,17	7,55 \pm 0,14	7,56 \pm 0,44	7,56 \pm 0,15
Фаг.активность, %	62,61 \pm 1,49	63,13 \pm 2,48	63,90 \pm 1,14	62,29 \pm 1,17
Фаг.индекс	7,90 \pm 0,11	7,90 \pm 0,34	7,75 \pm 0,30	7,70 \pm 0,30
Фаг.число	5,10 \pm 0,17	5,00 \pm 0,11	5,00 \pm 0,12	4,85 \pm 0,14
Фаг.емкость	37,50 \pm 0,50	37,55 \pm 0,90	36,95 \pm 1,15	36,55 \pm 1,10
Активность лизоцима, %	27,35 \pm 1,15	28,60 \pm 1,09	27,66 \pm 1,50	27,35 \pm 1,75
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,35 \pm 0,30	7,26 \pm 0,25	6,90 \pm 0,31	6,95 \pm 0,31
Фаг.активность, %	62,00 \pm 1,11	61,35 \pm 0,90	62,35 \pm 0,45	58,00 \pm 0,45
Фаг.индекс	8,21 \pm 0,22	8,22 \pm 0,21	6,60 \pm 0,29	7,75 \pm 0,21
Фаг.число	5,10 \pm 0,05	5,13 \pm 0,41	4,70 \pm 0,07	4,50 \pm 0,08
Фаг.емкость	37,50 \pm 0,38	36,55 \pm 0,81	32,40 \pm 1,16	31,05 \pm 0,85
Активность лизоцима, %	26,20 \pm 1,10	24,60 \pm 1,00	25,60 \pm 0,91	24,66 \pm 0,17
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,30 \pm 0,31	7,30 \pm 0,30	7,00 \pm 0,15	7,15 \pm 0,28
Фаг.активность, %	62,00 \pm 0,15	62,00 \pm 0,34	62,15 \pm 1,21	61,90 \pm 1,47

1	2	3	4	5
Фаг.индекс	8,30±0,21	7,91±0,32	8,06±0,38	8,40±0,33
Фаг.число	5,15±0,31	4,90±0,44	5,00±0,66	5,10±0,24
Фаг.емкость	37,59±0,33	35,77±0,41	35,00±0,32	36,21±0,42
Активность лизоцима,%	27,33±0,21	27,05±0,43	26,01±0,50	27,10±0,34
Затравка свинца ацетатом в дозе 2 ПДК				
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	7,91±0,18	7,95±0,17	7,50±0,18	7,50±0,18
Фаг.активность, %	62,00±1,11	61,60±0,88	58,66±0,16	59,61±0,19
Фаг.индекс	8,22±0,13	8,80±0,21	8,44±0,11	7,86±0,22
Фаг.число	5,10±0,09	5,40±0,21	4,90±0,11	4,41±0,89
Фаг.емкость	39,55±0,15	42,66±0,18	36,75±0,66	33,13±0,17
Активность лизоцима,%	28,03±1,01	28,55±0,97	26,10±0,14	25,31±0,51
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀ и свинца ацетатом (2 ПДК)				
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	7,72±0,11	7,78±0,12	7,15±0,10	6,91±0,22
Фаг.активность, %	62,21±1,08	62,00±1,10	58,50±0,35	55,51±0,15
Фаг.индекс	8,11±0,18	8,06±0,15	8,21±0,13	8,50±0,13
Фаг.число	5,12±0,14	5,00±0,12	4,80±0,13	4,70±0,13
Фаг.емкость	42,21±0,13	38,50±0,18	34,00±0,11	32,43±0,72
Активность лизоцима, %	28,73±0,21	28,11±0,72	26,01±0,11	24,55±0,11
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀ и свинца ацетатом (2 ПДК)				
Лейкоциты,× 10 ⁹ /л	7,89±0,28	8,00±0,77	7,45±0,88	7,45±0,28
Фаг.активность, %	61,90±0,50	61,90±0,42	58,80±0,66	58,11±0,29
Фаг.индекс	8,10±0,43	8,85±0,31	8,04±0,17	7,16±0,20
Фаг.число	5,05±0,07	5,45±0,11	4,75±0,12	4,31±0,69
Фаг.емкость	39,20±0,11	42,85±0,68	36,50±0,61	33,33±0,27
Активность лизоцима, %	28,90±1,11	28,32±0,90	26,11±0,44	25,30±0,41

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Исходя из таблицы 54, в первой, второй, третьей группах подопытных кроликов каких-либо изменений в содержании Т- и В-лимфоцитов не прослеживалось. Однако в группе получавшей свинца ацетат происходило снижение бурса зависимых клеток на 40 и 60 сут на 12 и 13%, в пятой группе количество Т-лимфоцитов снижалось на 7%, В-лимфоцитов на 14% к 60 сут.

У кроликов затравленных меньшими дозами диоксида и свинца ацетатом уменьшалось лишь количество В-клеток на 60 день исследования на 14% ниже фонового уровня.

Таблица 54 – Содержание Т - и В - лимфоцитов в крови белых крыс при сочетанном отравлении диоксином и свинца ацетатом в малых дозах

Срок исследований, сут	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %
1	2	3
Биологический контроль		
Фон	44,13±0,45	23,13±0,81
20	43,13±1,18	23,17±0,45
40	44,01±0,75	22,13±0,41
60	44,01±0,74	24,01±0,47
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀		
Фон	44,10±0,51	25,61±0,78
20	42,10±0,72	24,33±0,65
40	46,61±0,52	25,13±0,19
60	45,31±0,78	24,31±0,86
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀		
Фон	45,01±0,55	25,61±0,88
20	45,01±0,78	25,31±0,62
40	46,61±0,56	24,31±0,51
60	45,31±0,88	25,32±0,75
Затравка свинца ацетатом (2ПДК)		
Фон	42,31±0,38	23,13±0,13
20	40,31±0,71	22,31±0,88
40	40,01±0,15	21,66±0,18
60	40,65±0,61	20,13±0,18
Затравка диоксином в дозе 1/400 ЛД ₅₀ + свинца ацетатом (2ПДК)		
Фон	45,21±0,65	21,40±0,34
20	45,13±0,66	20,01±0,21
1	2	3
40	44,01±0,45	20,16±0,41
60	42,51±0,32	18,51±0,14
Затравка диоксином в дозе 1/800 ЛД ₅₀ + свинца ацетатом (2ПДК)		
Фон	43,25±0,36	22,13±0,13
20	41,32±0,88	21,16±0,18
40	40,51±0,45	21,16±0,38
60	41,55±0,20	21,18±0,38

Примечание: * - различия достоверны с точностью $p < 0,05$

Таким образом, совместное поступление диоксина и свинца ацетата в организм животных в малых дозах вызывает потенцирование токсического эффекта, характеризующееся изменением гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей. Степень вышеперечисленных изменений зависит от доз поступающих токсикантов.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Человек оказывая влияние на окружающую среду, вызывает ухудшение состояния биосферы, которое отражается на всех живых существ нашей планеты [234, 239].

На сегодняшний день скорость увеличения вредного воздействия средовых факторов и интенсивность их влияния уже выходит за пределы биологической приспособляемости экосистем к изменениям среды обитания и создает прямую угрозу жизни и здоровью животных и человека.

В основном, ксенобиотики попадают в окружающую нас среду в не больших количествах, особенно диоксины, но обладая материальной и функциональной кумуляцией, они могут нанести ощутимый вред организму.

Анализ наших исследований показывает, что ксенобиотики поступающие в организм животных даже в малых концентрациях вызывают функциональные сдвиги в организме. Так введение в организм овец 2,3,7,8- ТХДД в количестве $1/200$ ЛД₅₀ и $1/400$ ЛД₅₀ характеризуется эритроцитопенией, лейкопенией и гемоглобинемией. На фоне снижения содержания эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина у животных происходит изменения процентного соотношения различных видов лейкоцитов. Например, у поросят, получавшие диоксин 15 мкг /кг массы тела ($1/400$ ЛД₅₀) отмечался слабовыраженный лимфоцитоз, понижение количества моноцитов, нейтрофилов и моноцитов.

Ежедневное поступление диоксина в дозах $1/800$ ЛД₅₀ и $1/1000$ ЛД₅₀ в организм овец не оказывает видимого влияния на морфологический состав крови.

При затравке животных солями тяжелых металлов так же наблюдаются доза зависимые изменения в организме. У кроликов хроническое отравление кадмия хлоридом в дозе $1/20$ ЛД₅₀ (5,85 мг/кг живой массы) сопровождается угнетением, уменьшением аппетита в дальнейшем отказом от корма. Проведенные гематологические исследования показывают, что содержание эритроцитов на 20 и 30 сутки уменьшается на 17 и 29%, уровень гемоглобина понижается на 16 и 17% соответственно от фонового показателя. Аналогичное

течение токсикоза прослеживается при отравлении свинца ацетатом ($1/10$ ЛД₅₀ т.е. 65 мг/кг живой массы), но менее выраженной.

Уменьшение количества поступаемых тяжелых металлов до уровней ПДК видимых изменений гематологических показателей не наблюдается. При 60 дневной затравке белых крыс кадмия хлоридом в дозе 2 ПДК (0,6 мг/кг корма) и кроликов свинца ацетатом в количестве 2 ПДК (10 мг/кг корма) исследуемые показатели варьировали в пределах 8-16%.

Введение Т-2 токсина в организм животных в дозе 0,3 мг/кг живой массы ($1/10$ ЛД₅₀) характеризуется проявлением общего угнетения, вялостью, диареей, снижением количества лейкоцитов на 25% что свидетельствует о лейкопении. Поступление микотоксина в организм овец в дозе 200 мкг/кг корма / сут в течении 60 сут характеризовалось нарушением аппетита, снижением массы тела на 2,7 кг и уменьшением количества эритроцитов и лейкоцитов к концу опыта на 20 и 12%.

Изучение воздействия ксенобиотиков на печень как главного органа детоксикации является важным для понимания механизма действия химического или биологического агента на живые организмы. В печени как центрального органа гомеостаза организма, интегративно связаны различные обменные процессы [85].

Анализ белков синтетической функции печени показал, что изучаемые нами ксенобиотики вызывают изменения в соотношениях белковых фракций, степень изменения которых зависит от количества поступаемого яда.

Поступление диоксина в организм поросят ежедневно в дозе $1/400$ ЛД₅₀ приводит к повышению концентрации β - глобулинов на 30 - 58%, а содержание γ -глобулинов увеличивается к концу опыта – на 15%. Введение диоксина в дозе $1/800$ ЛД₅₀ приводит к повышению β – глобулиновой фракции лишь на 15%.

Соотношение белковых фракций не изменялось лишь при поступлении диоксина в организм овец и кур в дозах $1/1000$ ЛД₅₀ и $1/1200$ ЛД₅₀ соответственно.

При ежедневном поступлении Т-2 токсина в организм белых крыс в дозе 0,3 мг/кг, наблюдается повышение концентрации α -глобулинов на 25%, а β -глобулины снижаются в среднем на 14 - 30%. Введение в организм овец исследуемого микотоксина в дозе 2ПДК в течение 60 сут вызывало увеличение концентрации антитоксического белка в среднем на 28%.

Изменения соотношений белковых фракций так же наблюдается при отравлении тяжелыми металлами. Например, при отравлении свинца ацетатом, количество β -глобулинов повышается на 20 и 30 сут на 27 и 45% соответственно, а содержание γ -глобулинов снижается в эти же сроки на 12 и 13%.

Данные о влиянии различных токсикантов на неспецифическую резистентность и иммунный статус в настоящее время весьма обширны и противоречивы [86,238]. Анализ иммунотоксических эффектов токсикантов обусловлен необходимостью выявления наиболее чувствительных параметров неспецифической резистентности организма и системы иммунитета к тем или иным ядам и для обоснования применения адекватных характеру нарушений иммунного гомеостаза различными токсикантами лекарственных препаратов [87].

Проведенные нами исследования показали, что токсиканты, в частности диоксин, кадмий, свинец и микотоксин Т-2 при отдельном попадании обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами. Так в группе поросят, получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ на 15, 30 и 45 сут опыта фагоцитарная активность снижалась на 14, 19 и 25%, фагоцитарное число - на 18, 27 и 36%, фагоцитарная емкость - на 38, 39 и 39% по сравнению с исходными значениями. Активность лизоцима сыворотки этих животных понизилась к 45 сут на 27%. Уровень Т-лимфоцитов крови животных в исследуемые сроки понизился на 13, 21 и 24%, В-лимфоцитов - на 13,31 и 39%.

У кроликов, получавших кадмий ежедневно в дозе 1/20 ЛД₅₀, фагоцитарная активность в среднем снижалась на 27%, фагоцитарное число - на 44%, фагоцитарный индекс - на 27%, фагоцитарная емкость - на 52%.

При исследовании показателей естественной резистентности овец которые с кормом поедали Т-2 токсин в количестве 200 мкг/кг корма, наблюдали снижение фагоцитарной емкости на 40 и 60 сут на 28 и 27%, Т-лимфоцитов на 11 и 10%, В-лимфоцитов на 25 и 25%.

На сегодняшний день актуальным является изучение сочетанного действия токсикантов на организм животных. Так как воздействие на живые организмы только одного ксенобиотика носит единичные случаи, в основном они поступают совместно. Поэтому следующим этапом наших исследований явилось изучение сочетанного действия на организм животных диоксина, Т-2 токсина и токсичных элементов.

В опыте на лабораторных животных (белые крысы), которым задавали одновременно диоксин и Т-2 токсин, клинические признаки проявлялись в виде общего угнетения, вялости, понижения аппетита либо его отсутствия, диареи, взъерошенности шерстного покрова, тремора, нарушения координации движения, в уголках рта – признаки некроза. У некоторых крыс наблюдались слизистые истечения из ноздрей, что является характерным признаком ринита. Масса тела снижалась в среднем на 13 - 23%. Все животные получавшие данные токсиканты пали.

Аналогичный опыт на поросятах так же выявил негативное воздействие данных токсикантов при совместном поступлении. Введение диоксина в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсина в течение в дозе 2 ПДК в течение 45 сут вызывало уменьшение потребления корма и воды, общее угнетение, снижение двигательной активности, взъерошенность щетины, одышка, диарея. В последующем, с более выраженным проявлением вышеуказанных симптомов, цианозом видимых слизистых оболочек, снижением условных рефлексов на внешние раздражители. Общий прирост массы за время проведения исследования был ниже на 54,2% по сравнению с группой контроля. Два поросенка пало.

Уменьшение количества диоксина сглаживало клинические признаки. Так, симптомы животных, получавших сочетано диоксин в дозе 1/800 ЛД₅₀ и Т-

2 токсин в количестве 2 ПДК, были менее выраженной чем в пятой группе поросят (диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин 2 ПДК) и наблюдались через 16 дней после введения ядов.

Совместное поступление диоксина и токсичных элементов в течение 30 сут так же характеризуется угнетением, одышкой, отказом от корма, диареей, потерей массы тела.

Среди многочисленных факторов, вызывающих развитие патологических процессов в печени, большую роль играют техногенные и биологические яды. Ксенобиотики, воздействуя на печёночную ткань, вызывают лизис гепатоцитов, тем самым высвобождая печеночные ферменты в кровь, такие как АЛТ, АСТ, ГГТ. Снижение или повышение данных ферментов в сыворотке крови свидетельствует не только о поражении печени, но и о нарушении функции других органов.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что для диоксина и Т-2 токсина печень является органом-мишенью. Так, концентрация АСТ у овец, получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин (2 ПДК), повышалась в среднем в 1,6 - 2 раза, АЛТ – в 1,7 - 1,9 раза, ЛДГ – в 1,2 - 1,8 раза, общий билирубин в 1,2 - 1,3 раза. Повышение в крови билирубина так же свидетельствует о поражении паренхимы печени.

В группе овец, получавших диоксин в дозе 1/1000 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в количестве 2 ПДК, вышеперечисленные показатели были близки к группе получавших только Т-2 токсин. Так количество АСТ на 40 и 60 сут увеличивалось в 1,6 и 2,1 раза, повышение концентрации АЛТ наблюдалось на 20 и 40 сут исследования в 1,5 и 1,5 раза, а к 60 сут показатель возвращался к норме. Повышение уровня лактатдегидрогеназы прослеживалось на 20 сут в 2,3 раза и к 40 сут данный показатель снижался и был выше исходного уровня в 1,3 раза.

Кроме этого при экспериментальном сочетанном отравлении диоксином и Т-2 токсином у овец и поросят отмечалось увеличение активности щелочной фосфатазы, уровня мочевины, креатинина, амилазы, снижение содержания

глюкозы. Установленное в эксперименте увеличение активности щелочной фосфатазы, указывает на поражение кишечника, костной ткани, клеток печени и почечных канальцев. Регистрируемый в ходе исследования подъем уровня мочевины свидетельствовал о нарушении ее синтеза печенью и выделения почками. На патологию фильтрующей способности почек указывает повышение в сыворотке крови затравленных животных уровня продукта белкового обмена - креатинина. Снижение уровня глюкозы в крови можно связать с повреждением гепатоцитов, понижением образования из гликогена и других источников, всасывания из кишечного тракта и повышением потребности в ней тканей. В тоже время, выявили увеличение концентрации амилазы, которая объяснима замедлением ее элиминации.

Изменения содержания общего белка и его фракций отмечается при сочетанном субхроническом отравлении животных диоксином и тяжелыми металлами.

У кроликов, получавших сочетано диоксин в дозе $1/200$ ЛД₅₀ и кадмий в дозе $1/20$ ЛД₅₀, общий белок снижался на 20 и 30 сут на 18 и 19%. Концентрация альбуминов снижалась на 10, 20 и 30 сут на 23, 39 и 49 %. Фракция β-глобулинов увеличивалась на 10, 20 и 30 сут на 50, 79 и 74%, γ-глобулинов – на 65, 79 и 97%.

В группе животных, затравленных диоксином в дозе $1/200$ ЛД₅₀ и свинцом в дозе $1/10$ ЛД₅₀, общий белок снижался на 30 сутки на 20%. Количество альбуминов снижалось на 30 сутки на 22%, а α-глобулинов повышалось на 23%. Концентрация β-глобулинов повышалась на 20 и 30 сутки на 28% и 75%.

Доза зависимое изменение вышеперечисленных показателей отмечали при снижении количеств поступаемых токсикантов. Так, у белых крыс, получавших в течении 60 сут диоксин в дозе 0,15 мкг/кг массы тела и кадмия хлорид в количестве 0,6 мг /кг от суточного рациона, концентрация альбуминов увеличивалась на 40 сут на 16%, в дальнейшем показатель возвращался к норме. Содержание α-глобулинов к концу исследования уменьшалось на 21%, а

β -глобулины наоборот к 40 сут снижались на 33%, и к 60 сут показатель поднимался на 28% выше фоновой величины.

Изменение белкового спектра наблюдается вследствие воспалительных заболеваний, происходящих в организме, патологии почек и печени, нарушении питания, мальабсорбции, которая характеризуется набором клинических проявлений (диарея, стеаторея, полигиповитаминоз, похудание), развивающихся вследствие нарушения пищеварительной и транспортной функций тонкого кишечника, что в свою очередь ведет к патологическим изменениям обмена веществ.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — окислительная деградация липидов, происходящая, в основном, под действием свободных радикалов является одной из главных последствий воздействия ксенобиотиков. Процесс липопероксидации является универсальным неспецифическим патогенетическим звеном в развитии многих заболеваний. Цепной характер свободно радикальных процессов и чрезвычайная токсичность образующихся при этом продуктов (гидроперекиси, свободные радикалы и др.) играют существенную роль в патогенезе ряда нозологических форм [38]. Указанные факторы способствуют снижению резистентности организма, что в определенной мере обусловлено снижением системы антиоксидантной активности крови, которая в норме обезвреживает токсичные продукты метаболизма, образующиеся при пероксидации липидов, что может явиться основной причиной повреждения клеточных мембран.

Определение концентрации продуктов ПОЛ может дать информацию о глубине, степени поражения и выраженности патологического процесса [318]. В связи с этим оценка состояния биохимических процессов по активности ПОЛ в крови представляет особую значимость.

В наших исследованиях характер изменения процесса ПОЛ при сочетанном отравлении диоксином, Т-2 токсином и тяжелыми металлами мы судили по содержанию его конечного продукта - малонового диальдегида в плазме и гемолизате эритроцитов крови.

Так, у овец, получавших сочетано диоксин в дозе 0,5 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг корма, концентрация малонового диальдегида в крови увеличивалось в среднем на 67%. У животных, затравленных диоксином в дозе 0,2 мкг/кг массы тела и Т-2 токсином в количестве 200 мкг/кг корма, содержание МДА в крови увеличивалось в среднем на 44%.

Образующиеся в процессе ПОЛ токсичные радикалы оказывают повреждающее действие не только на липиды, но и на белки клеточных мембран, способствуя тем самым развитию ферментативной и гормональной недостаточности плаценты [173].

Более точную информацию о механизме действия ксенобиотиков можно получить при помощи методов патологической анатомии [79].

Например у кроликов получавших одновременно диоксин и тяжелые металлы наблюдалось выраженное изменение макрокартины органов. Так в подкожной клетчатке жировые отложения отсутствуют, отмечаются точечные кровоизлияния. На слизистой оболочке глаз скопление гнойных масс. Слизистая оболочка носовой полости гиперимирована. Селезенка не увеличена, вишнево-красного цвета, края острые. Печень темно-красного цвета, дряблая. Желудок умеренно наполнен кормом, слизистая бледного цвета. Тонкий отдел кишечника наполнен газами, слизистая светло-красного цвета. В толстом отделе кишечника присутствуют каловые массы кашицеобразной консистенции, слизистая оболочка гиперимирована. Почки неравномерно окрашены. Мочевой пузырь умеренно наполнен прозрачной, соломенного цвета мочой, слизистая бледно-розового цвета.

Гистологические исследования внутренних органов кроликов, получавших затравку диоксином и кадмия хлоридом, показали паретическое венозное полнокровие во всех исследованных органах, нарушение проницаемости сосудов с периваскулярными кровоизлияниями в печени, головном мозге, почках, наблюдались белковая дистрофия почек, печени, некробиотические изменения единичных клеток эпителия канальцев почек, паренхиматозных клеток в печени, хорошо выраженный отек головного мозга.

Кроме того, были обнаружены распространенные скопления темного пигмента в паренхиматозных клетках печени, в базальных отделах эпителия извитых канальцев, а также буро-серые массы в расширенных просветах канальцев в почках. В печени распространенная круглоклеточная инфильтрация в синусоидах и портальных трактах.

Аналогичные изменения, но с более сильными проявлениями отмечались у белых крыс получавших диоксин в дозе 1/200 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 1/10 ЛД₅₀.

Изучение ультраструктуры органов показало, что в гепатоцитах у овец, получавших диоксин в дозе 1/400 ЛД₅₀ и Т-2 токсин в дозе 2 ПДК, отмечаются неравномерно конденсированный хроматин, большое количество глобулярного хроматина (интерхроматиновые гранулы) на фоне просветленной кариоплазмы. Цитоплазма, просветленная с пустотами, каналы шероховатого и гладкого ЭПР фрагментированы, встречаются редко. Митохондрии с плотным хлопьевидным матриксом практически без крист. В цитоплазме много пероксисом, обнаруживаются мультиламеллярные или мультивезикулярные образования. Описанные нарушения клеточной организации гепатоцитов, говорят о деструктивных процессах при токсическом воздействии диоксина и Т-2 токсина на печень овец, что свидетельствует о нарушениях функциональной активности.

В подоцитах и эпителиоцитах проксимальных канальцев почек также обнаруживаются изменения, которые характеризуют негативное влияние изучаемых ксенобиотиков.

Известно, что токсиканты влияя на ЖКТ нарушают всасываемость питательных веществ. Поэтому было проведено ряд исследований по изучению содержания и распределения микроэлементов в организме животных.

Так у поросят, получавших диоксин в дозе 15 мкг/кг массы тела и Т-2 токсин в количестве 200 мкг/кг в сут., прослеживалось снижение концентрации меди на 43% в печени, на 46 – в почках, на 42 – в сердце, на 30 – в скелетной мускулатуре, на 43 – в костях. Количество цинка в печени и почках оставалось

в норме, а содержание данного элемента в костях, сердечной и скелетной мускулатуре уменьшалось в 1,3, 2, 2,5 раза соответственно. Концентрация железа во внутренних органах уменьшалось в среднем в 1,4- 2,6 раза, марганца в 1,3- 2 раза.

В группе животных получавшей меньшее количество диоксина (1/800 ЛД₅₀) но такое же количество Т-2 токсина содержание меди в органах снижалось в среднем на 20-40%, цинка – на 24-46%. Отмечалось снижение количества железа в органах в 1,5-1,8, марганца в 1,5-1,9 раза.

Для понимания механизма действия ядов на живые организмы необходимо знать их токсикокинетику, т.е. распределение, биотрансформацию и выведение. Поэтому нами было проведено изучение токсикокинетики исследуемых токсикантов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при сочетанном отравлении животных исследуемыми токсикантами накопление их происходит интенсивней при совместном поступлении. Так при поступлении кадмия совместно с диоксином содержание элемента превышает в печени, почках, сердце в 1,3; 1,5 и 1,1 раза чем при раздельном его поступлении в организм кроликов.

Для поддержания нормального физиологического состояния здоровья животных и получения высокой продуктивности в экологически неблагоприятных регионах наряду с сорбентами широкое применение получают биологически активные вещества (БАВ), иммуномодуляторы, адаптогены и биогенные стимуляторы. Их влияние на организм затрагивает регуляторные системы, за счет чего активизируются иммунитет, факторы неспецифической резистентности, адаптивность организма и интенсивность обменных процессов [7,193, 200, 223, 277].

Сорбенты являются одним из эффективных препаратов при отравлении животных токсикантами. Они снижают биологическую доступность токсикантов, замедляют всасывание их в желудочно-кишечном тракте, уменьшают токсическое действие на организм, предохраняют продукцию

животноводства от загрязнения, не изменяя при этом питательность самого корма [98, 229, 237].

В наших исследованиях, применение энтеросорбента – цеолита при сочетанном отравлении кроликов диоксином и тяжелыми металлами в течении 30 сут способствовало снижению токсической нагрузки на организм, которая характеризовалась менее выраженными проявлениями симптомов интоксикации.

Применение цеолита способствовало менее выраженной кумуляции металлов. Так в исследуемых органах животных получавших препарат количество кадмия было ниже в среднем в 1,2-1,6 раза чем у кроликов не получавших цеолит. В группе животных получавших совместно свинца ацетат, диоксин и цеолит содержание свинца в печени, почках, сердце, мышцах и костном мозге в 1,4; 1,4; 1,2; 1,2 и 1,1 раза было ниже чем в органах кроликов, не получавших цеолит с токсикантами.

Однако применение только сорбентов при отравлении экотоксикантами не достаточно эффективно, так-как при поступлении нескольких ксенобиотиков в организм животных энтеросорбенты не могут полностью их адсорбировать, вследствие чего часть ядов поступает в кровь.

На первом этапе наших исследованиях мы применили сорбент – бентонит и мембраностабилизатор – димефосфон. Исследования, проведенные на белых крысах, показали, что применение данной схемы лечения при субхроническом отравлении диоксином и Т-2 токсином способствует нормализации клинических, гематологических и биохимических показателей, естественной резистентности организма, предотвращает развитие дегенеративно-дистрофических изменений в печени, почках, селезенке и головном мозге, предупреждает гибель 50–60% животных (при 100%-ной гибели в контроле, без лечения).

У поросят, получавших с токсикантами цеолит с димефосфоном изменения концентрации микроэлементов в органах было менее выраженным. Так, содержание меди относительно контроля в почках снижалось на 21 %, а

количество цинка в сердечной и скелетной мышце увеличивалось на 17 и 16% соответственно. В костях содержание данного элемента уменьшалось на 26%. Так же отмечалось снижение содержания железа в мышцах в 1,1 раза по сравнению с контролем. Применение цеолита и димефосфона способствовало снижению остаточных количеств Т-2 токсина в организме животных.

Применение цеолитов и бентонитов способствует функциональной разгрузке детоксицирующих органов, устранению дисбактериоза, повышению продуктивности животных [36, 203, 292]. Механизм действия цеолитов состоит в сорбции экзогенных ядов и токсинов, эндогенных веществ, образующихся в кишечнике при гидролизе компонентов корма, и последующем выведении их из желудочно-кишечного тракта до проникновения в кровотоки [28]. По результатам некоторых исследований цеолиты обладают опосредованным антиоксидантным, биостимулирующим эффектами [51, 52], благотворно воздействуют на систему крови и иммунитета [31,45].

Димефосфон оказывает антиацидотическое действие, что обусловлено активацией метаболических механизмов регуляции кислотно-основного состояния организма [181], обладает мембраностабилизирующим и иммуностимулирующим свойствами [159, 188, 259]. Димефосфон относят к группе адаптогенов, способных повышать неспецифическую сопротивляемость организма и называют универсальным антиоксидантом, ингибирующим образование продуктов свободно радикального окисления и стимулирующим активность каталазы, пероксидазы эритроцитов [32].

Поиск эффективных средств лечения отравлений вызванных экотоксикантами до сих пор остается одной из главных задач в токсикологии. Нами был проведен поиск новых средств для лечения и профилактики острой диоксиновой интоксикации. С целью скрининга лечебно-профилактических средств было отобрано 3 препарата: димефосфон – мембраностабилизатор и иммуномодулятор (взяли для сравнения); янтарная кислота - адаптоген; тканевой стимулятор – АСД-2.

В результате проведенных исследований при остром отравлении диоксином эффективным оказался АСД-2, применение которого характеризовалось сохранностью поголовья в 60%, тогда как при применении димефосфона 40%, янтарной кислоты – 30%.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение эффективности вышеперечисленных препаратов в сочетании с сорбентом при совместном субхроническом отравлении диоксином, тяжелыми металлами и Т-2 токсином.

Проведенными нами клиническими, токсикологическими, иммунобиологическими и электронномикроскопическими исследованиями установлено, что применение бентонита и янтарной кислоты, бентонита и АСД-2 при сочетанном отравлении животных диоксином и кадмия хлоридом, диоксином и Т-2 токсином оказывает выраженные лечебные свойства.

Препарат АСД представляет собой продукт глубокого термического распада тканей животных. Он изготавливается биофабриками путем сухой перегонки мясокостной муки и выпускается в виде двух фракций: АСД Ф-2 (для внутреннего и наружного применения) и АСД Ф-3 (для наружного применения).

Вторая фракция препарата АСД представляет собой водный раствор разнообразных органических и неорганических соединений. Содержит до 75% воды, большое количество азотистых соединений в виде аммиака, карбоната аммония, карбамината аммония, бикарбоната аммония, сульфида аммония, цианида аммония, роданида аммония, амидов кислот и аммонийных солей низших карбоновых кислот (уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой и др.). В состав препарата АСД-2 входят до 10—12% органических соединений, которые в основном состоят из амидов низших жирных кислот (до 25—30%) и аммонийных солей (до 30%). Сера содержится в препарате в виде сульфида аммония, а также в виде органических соединений [69, 185].

Во второй фракции в небольших количествах содержатся пиридиновые основания и фенолы, присутствие которых можно объяснить извлечением их из третьей фракции, где они содержатся в значительных количествах.

Препарат АСД-2 оказывает многостороннее влияние на организм. Он повышает обмен веществ и окислительные процессы, повышает резервную щелочность в крови, чем способствует нормализации обмена в тканях, улучшает процессы пищеварения, всасывания питательных веществ, стимулирует деятельность сердца и дыхания, стимулирует рост и развитие молодых животных. Препарат вызывает улучшение функционального состояния механизмов естественной резистентности, усиливает процессы регенерации тканей, стимулирует иммуногенез, вследствие чего повышается сопротивляемость к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к возбудителям инфекционных заболеваний [70].

Стимуляция физиологических функций и иммунобиологических реакций осуществляется через нервную систему, которая реагирует на введение очень малых доз препарата. Высокая чувствительность нервной системы, обуславливается изменением активности ее ферментных систем и в первую очередь окислительно-восстановительных ферментов.

Янтарная кислота так же оказывает на организм сильное стимулирующее действие на организм животных. Научными экспериментами доказано что, янтарная кислота – естественный продукт, вырабатывающийся в живых клетках. Она является универсальным участником обмена веществ.

Янтарная кислота служит универсальным промежуточным продуктом обмена веществ, выделяющимся при взаимодействии сахаридов, протеинов и жиров в живых клетках. Активность сукцинатов в организме связана с производством энергии, затрачиваемой на жизнедеятельность всех органов и систем. При увеличении нагрузки на какой-либо орган или систему организма, энергия для их работы в основном обеспечивается в результате процесса окисления сукцинатов. Механизм производства энергии, использующий сукцинаты, работает в сотни раз эффективнее, чем все другие механизмы

производства энергии в организме. Именно благодаря этому янтарная кислота обладает неспецифическим лечебным эффектом при целом ряде заболеваний разной этиологии [96, 109, 202].

Янтарная кислота, активизируя дыхательную цепь и повышая мощность синтеза АТФ в митохондриях, является активным корригирующим средством нарушений энергетического обмена [135]. Терапевтический эффект сукцинатов основан на модифицирующем воздействии на клеточный обмен веществ – клеточное дыхание, транспорт микроэлементов, продукцию протеинов. При этом степень и специфика модификаций зависят от первоначального состояния тканей. В результате таких модификаций оптимизируются параметры работы тканей.

Янтарная кислота стимулирует процесс поступления кислорода в клетки, облегчает стресс, восстанавливает энергообмен, нормализует процесс производства новых клеток, обладает общеукрепляющими и восстанавливающими свойствами. Восстанавливая баланс биохимических реакций в организме, сукцинаты нормализуют функции всех органов и тканей. Особенно существенно их влияние на головной мозг, который более всего нуждается в бесперебойной доставке кислорода и энергии. Кроме того, она восстанавливает функции всей нервной системы и препятствует стрессам [174]. Дополнительное потребление янтарной кислоты способствует нормализации работы и других органов и систем. Сердцу необходимо постоянное поступление энергии, иначе снижается его сокращаемость, что неизменно приводит к нарушению циркуляции крови, отёкам и нарушению функций всех органов и систем – т.е. к сердечной недостаточности. В результате стимуляции работы печени и почек организм более эффективно очищается от ксенобиотиков, ядовитых метаболитов и других вредных агентов. Янтарная кислота нормализует общий метаболизм в организме. Это способствует усилению иммунитета благодаря более эффективному синтезу клеток иммунной системы. Благодаря своему антиоксидантному действию, сукцинаты ингибируют рост и развитие опухолей, и предупреждают деление

злокачественных клеток [10]. Янтарная кислота снижает производство основного медиатора воспалений и аллергических реакций – гистамина, а значит, симптомы воспалительных реакций и приступов аллергии. Её препараты часто назначают для обезвреживания определённых токсинов.

Таким образом, из вышеперечисленного можно сделать следующие выводы:

1. Сочетанное воздействие диоксина в дозе 1/200 ЛД₅₀ (0,3 мкг/кг живой массы) и Т-2 токсина в дозе 1/10 ЛД₅₀ (0,3 мг/кг живой массы) на организм белых крыс характеризуется более выраженными клиническими признаками, гибелью 100% животных (при 100% выживаемости в контроле), гематологическими и биохимическими изменениями, чем при отдельном введении токсикантов, и сопровождается снижением количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов на 15-16, 11-17, 15-31% соответственно, содержания общего белка на 17-19% и изменением соотношения его фракций (снижается концентрация альбуминов на 26-35% и повышается содержание β-глобулинов на 63-95%); оказывает угнетающее действие на естественную резистентность белых крыс, что выражается уменьшением фагоцитарной активности нейтрофилов на 22-37%, лизоцима - на 32-44%, уменьшением содержания Т – лимфоцитов на 13-19% и В - лимфоцитов- на 15-19%.

2. Совместное поступление в организм поросят в течение 45 сут диоксина в дозе 1/400 ЛД₅₀ (15 мкг/кг живой массы) и Т-2 в количестве 2 ПДК (200 мкг/кг корма) характеризуется более выраженными симптомами отравления, снижением прироста массы тела, гибелью 77% животных (при 100 % выживаемости в контроле и в группе, получавшей Т-2 токсин и 33% гибелью в группе, получавшей только диоксин). Сочетанная интоксикация поросят диоксином и Т-2 токсином характеризуется снижением уровня эритроцитов - на 12-23%, гемоглобина – на 16-22%, лейкоцитов – на 22-30%, глюкозы – на 46%; повышением активности печеночных ферментов (АЛТ - в 3-6,5; АСТ – в 3,7 раза), МДА в 2,6-3,2 раза; на 46%, снижением концентрации микроэлементов в органах (меди на 43% в печени, на 46 – в почках, на 42 – в

сердечной ткани, на 30 – в скелетной мускулатуре, на 43 – в костной ткани, цинка в костной ткани, сердечной и скелетной мускулатуре в 1,3, 2,0, 2,5 раза соответственно, железа в указанных органах в среднем в 1,4- 2,6 раза, марганца в 1,3- 2,0 раза) и обнаружением следовых количеств Т-2 токсина, содержание которого было больше чем в группе получавшей только Т-2 токсин.

3. Сочетанная интоксикация овец диоксином в дозах 1/400 ЛД₅₀ (0,5 мкг/кг массы тела), 1/1000 ЛД₅₀ (0,2 мкг/кг живой массы) и Т-2 токсином в дозе 200 мкг/кг корма (2 ПДК) характеризуется снижением фагоцитарной активности – на 17 и 7%, фагоцитарной емкости – на 34 и 8%, активности лизоцима – на 25 и 7%, Т-лимфоцитов – на 18 и 10%, В-лимфоцитов - на 19 и 5% соответственно и обнаружением остаточных количеств Т-2 токсина в органах: в печени - 2,5 и 2,4 мкг/кг, в мышцах 3,2 и 2,0 мкг/кг, в почках 1,5 и 1,5 мкг/кг соответственно.

4. Патоморфологическая картина сочетанного действия диоксина и Т-2 токсина характеризуется проявлением паренхиматозных дистрофий в органах с участками некробиоза и некроза, нарушениями ультраструктуры ядер, митохондрий и ЭПС, появлением в цитоплазме большого числа вакуолей, сокращением количеств цитоподий в подоцитах почек. Выраженность данных изменений зависит от доз поступающих токсикантов.

5. Сочетанное пероральное поступление диоксина в дозе 1/200 ЛД₅₀ (0,15 мкг/кг живой массы) и тяжелых металлов (кадмия хлорид 1/20 ЛД₅₀ -5,85 мг/кг живой массы, свинца ацетат 1/10 ЛД₅₀ -65 мг/кг живой массы) в течение 30 сут характеризуется угнетением, одышкой, отказом от корма, диареей, парезом задних конечностей, гибелью 20-40% животных; снижением массы тела, гематологических показателей на 14-25%, общего белка - на 19-20%, фагоцитарной активности на 23-36%, активности лизоцима - на 25- 31%, количества Т- и В-клеток в среднем - на 20-30%, образованием белковой дистрофией почек и печени с участками некробиоза и некроза, повышением содержания металлов в органах, по сравнению с отдельным введением токсикантов.

6. Длительное сочетанное поступление диоксина в дозе $1/400$ ЛД₅₀ (для белых крыс 0,15 мкг/кг живой массы, для кроликов 0,075 мкг/ кг живой массы) и $1/800$ ЛД₅₀ (для крыс 0,07 мкг/кг живой массы, для кроликов 0,037 мкг/кг живой массы), кадмия хлорида (0,6 мг/кг корма) и свинца ацетата (10 мг/кг корма), что составляет 2ПДК в течение 60 сут вызывает гематологические, биохимические изменения и приводят к снижению естественной резистентности без видимых клинических признаков отравления.

7. Применение препарата АСД-2 в количестве 2 мл/гол. при остром отравлении морских свинок диоксином снижает степень тяжести отравления и предупреждает гибель до 60% животных, тогда как применение димефосфона (90 мг/кг живой массы) – до 40%, а янтарной кислоты (25 мг/кг живой массы) – до 30%.

8. Применение разработанных схем лечения с использованием янтарной кислоты (25 мг/кг массы тела) в сочетании с бентонитом (2% от суточного рациона животного), АСД-2 (3 мл/гол) с бентонитом и димефосфона (90 мг/кг массы тела) с цеолитом (2% от суточного рациона животного) защищает животных от патогенного воздействия диоксина и Т-2 токсина и снижает токсическую нагрузку на организм, нормализует гематологические и биохимические показатели крови, процессы свободно радикального окисления, показатели естественной резистентности и иммунологической реактивности, предотвращает развитие дистрофических процессов в органах и тканях, предупреждает деструктивные изменения мембранных структур клеток.

9. Назначение рекомендуемых препаратов в сочетании димефосфона (90 мг/кг массы тела) и бентонита (2% от суточного рациона); АСД-2 (1 мл/гол) и бентонита; янтарной кислоты (25 мг/кг массы тела) и бентонита оказывает положительное влияние на организм кроликов при сочетанном отравлении их диоксином и кадмия хлоридом и характеризуется сохранностью всего поголовья, нормализацией клинико-гематологических, биохимических

показателей и естественной резистентности организма, предотвращает накопление тяжелых металлов в органах и тканях животных.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Полученные результаты исследований необходимо учитывать при диагностике и лечении сочетанных отравлений животных, вызванных диоксинами, тяжелыми металлами и микотоксинами.

В качестве средств профилактики и лечения отравлений, вызванных диоксинами, микотоксинами и тяжелыми металлами как отдельно, так и сочетано, рекомендуется применять в комплексе бентонит (2% от рациона животного) с АСД-2 (1-3 мл/гол), бентонит (2 % от рациона животного) с янтарной кислотой (25 мг/кг живой массы), цеолит (2% от рациона животного) с димефосфоном (90 мг/кг живой массы).

Результаты исследований отражены в 2 нормативно-технических документах, утвержденных Отделением ветеринарной медицины РАСХН (2012, 2013 гг.). Для специалистов в области токсикологии, фармакологии, иммунологии и экологии издана монография «Диоксины (биологические и ветеринарные аспекты)» (Казань, 2014, 223 с.).

Полученные результаты рекомендуется использовать для широкого круга ветеринарных и медицинских специалистов, токсикологов, биологов, экологов, ветсанэкспертов, научных сотрудников, аспирантов и студентов ВУЗов, а также ССУЗ зооветеринарного профиля.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПХДД	Полихлорированные дибензодиоксины
2,4,7,8-ТХДД	2,3,7,8- тетрахлордибензопарадиоксин
ПХДФ	Полихлорированные дибензофураны
ПБДД	Полибромированные дибензодиоксины
ПБДФ	Полибромированные дибензофураны
ПХБ	Полихлорбифенилы
ПДК	Предельно допустимая концентрация
УФ-излучение	Ультрафиолетовое излучение
Ah-рецептор	(aromatic hydrocarbon recesption) арил-углеводородный рецептор
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДЛМ	доминантные летальные мутации
2,4,5-ТХФ	2,4,5-трихлорфенол
НАДФН	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
LD ₅₀	среднесмертельная доза, вызывающая гибель 50% животных
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ПОЛ	перекисное окисление липидов
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ГГТ	гамма глутамилтранспептидаза
МДА	малоновый диальдегид
ЭПР	эндоплазматический ретикулум
МЛТ	Мультиламилярные тела
ЦНС	Центральная нервная система
РНК	Рибонуклеиновая кислота
ДПС	Диоксинподобные соединения
ТБО	Твердые бытовые отходы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абульханов, А.Г. Исследования объектов зоны взрыва и пожара на заводе двигателей «Камаз» на загрязнение дибензо-п-диоксином / А.Г. Абульханов, А.И. Сабирова // Окружающая среда и здоровье. – 1996. – №... – С. 6.
2. Авакьянц, Б.М. Отравление животных солями тяжелых металлов и мышьяка: учебно-методическое пособие / Б.М. Авакьянц, Л.А. Попова, Т.И. Коток и др. // Ветеринарный консультант. – 2006. – № 15. – С. 12.
3. Авреньева, Л.И. Энзиматическая оценка подострого действия низких доз Т-2 токсина / Л.И. Авреньева, Л.В. Кравченко // Гигиена и санитария. – 1983. – № 12. – С. 91-96.
4. Аглетдинов, Э.Ф. Состояние антиоксидантной системы придатка яичка при экспериментальной интоксикации бифенилами / Э.Ф. Аглетдинов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 7-12.
5. Акилмухамед, Ш. Х. Разработка способов обезвреживания кормов, пораженных фузариотоксинами (экспериментальные исследования с Т-2 токсином и токсинообразующим микромицетом (*Fusariumsporotrichiella*)): Автореф. дис... канд. вет. наук. / Ш. Х. Акилмухамед; СПб., 1991. – 20 с.
6. Алексеев, Ю.В. Тяжелые металлы в почвах и растениях / Ю.В. Алексеев. – Л.: ВО «Агропромиздат» Лен-ое отд., 1987. – 142 с.
7. Алексахин, Р.М. Проблемы техногенного воздействия на агропромышленный комплекс и реабилитация загрязненных территорий. М.: Россельхозакадемия. - 2003. - С. 67 - 85.
8. Алимов, Н.И. Воздействие 2,3,7,8-ТХДД на морфофункциональные показатели коры надпочечников / Н.И. Алимов, А.Ю. Павлов, С.Г. Седунов, А.А. Баранец, В.И Попович // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: Сборник материалов Российской научной конференции, Санкт- Петербург, 20-21 мая, 2004. – СПб, 2004. – С. 46-47.

9. Андрианова, Е.Е. Хроническое поступление кадмия в организм белых крыс и его влияние на содержание цинка / Е.Е. Андрианова, И.С. Куленченко // Пробл. вет. санитарии и экол. – М., 2002. – Т. 113. – С. 17-23.
10. Анисимов, В.Н. Влияние янтарной кислоты на частоту спонтанных опухолей и продолжительность жизни мышей / В.П. Анисимов, М.И. Кондрашева // Докл. АН. СССР. – 1979. – т. 248.- №5.- С. 1245-1245.
11. Антоняк, Г.Л. Вплив мікотоксинів на здоров'я тварин / Г.Л. Антоняк, Р.О. Федяков, Н.К. Коваль, О.М. Стефашин // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2010. – Випуск 5 (78). – С. 10-14.
12. Антагонизм и синергизм в действии ядов //Режим доступа: [http:// www. neznaniya. net](http://www.neznaniya.net) // дата обращения 2014.
13. Аргунов, М.Н. Ветеринарная токсикология с основами экологии: Учебное пособие / М.Н. Аргунов; Под ред. Аргунова М.Н. – СПб.: "Лань", 2007. – 416 с.
14. Ахметзянова, Ф.К. Содержание тяжелых металлов в кормах и суточное поступление их в организм лактирующих коров / Ф.К. Ахметзянова // Ученые записки КГАВМ. – Казань. – 2006. – Т. 188. – С. 15-21.
15. Ахметов, Ф.Г. К применению янтарной кислоты при микотоксикозе/ Ф.Г. Ахметов, К.Ф. Халикова, В.Ю. Титова, М.Я. Тремасов // Мат. респ. науч.-произв. конф.: Актуальные проблемы животноводства и ветеринарии. – Казань, 1999. – с.16-17.
16. Аюпова, Р.С. Влияние природных соединений на процессы пищеварения у животных при отравлении их солями тяжелых металлов / Р.С. Аюпова, М.Х. Гарманбеков /// Природные минералы на службе человека (Минеральная среда и жизнь). – 1999. – С. 175-177.
17. Бадюгин, И.С. Токсикологическая характеристика диоксина / И.С. Бадюгин, Ш.С. Каротой, Т.К. Константинова // Экстремальная токсикология, 2006. – С. 277-281.

18. Баженова, Л.Н. Органические суперэкоотоксиканты. Аналитический аспект / Л.Н. Баженова. – Екатеринбург, 2007. – 261 с.
19. Байкал атакуют диоксином // Режимдоступа: http://clubs.ya.ru/4611686018427431957/replies.xml?item_no=73 (дата обращения 12.07. 2013).
20. Бакунин, В.А. Комплексный доклад о состоянии окружающей природной среды Челябинской области в 2001 г. Челябинск. – 2002. – С. 878.
21. Барашкин, М.И. Особенности иммунобиохимического статуса крупного рогатого скота в зонах техногенного загрязнения / М.И. Барашкин // Ученые записки Каз. гос. академии вет. медицины. – Казань, 2006. – Т. 183. – С. 22-28.
22. Бекесова, Т. Как защитить корма от плесени / Т. Бекесова // Био. – 2003. – № 8. – С. 11-12.
23. Бёккельман, И. Нейротоксические эффекты многолетней экспозиции свинцом / И. Бёккельман, Э. Пфистер // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 22-25.
24. Белов, А.Д. Оценка биологических последствий для крупного рогатого скота в зоне Чернобыльской катастрофы / А.Д. Белов, Н.П. Лысенко, Н.А. Фомичева // Радиационная биология и экология. 1997. – Т. 37. – Вып. 4. – С. 629-639.
25. Билай, В.И. Токсинообразующие грибы / В.И. Билай, Н.М. Пидопличко. – К.: Наукова Думка. – 1970. – 287 с.
26. Бикташев, Р.У. Сорбционные свойства модифицированного бентонита в опытах *invitro* и *invivo* / Р.У. Бикташев, С.Р. Буланкова, Е.И. Ермакова // Веткорм. – 2014. - № 1. – С. 22-23.
27. Бирюкова, С.В. Физиологическое состояние и биохимические показатели цыплят-бройлеров, потреблявших детоксиканты / С.В. Бирюкова, Т.И. Бокова // Кормление сельхоз. жив. и кормопроизводство. – 2008. – № 9. – С. 54-55.

28. Богомолов, В.В Токсикозы птиц: микотоксины - «бесшумные убийцы» и «невидимые воры» / В.В Богомолов, Е.Я. Головня, В.В. Пругло // БИО. - 2007. - №9. - С. 4-6.
29. Бокова, Т.И. Влияние различных детоксикантов на остаточное содержание свинца в тканях цыплят / Т.И. Бокова, О.Г. Грачева // Сиб. экол. журнал. – 2000. – № 3. – С. 257-261.
30. Бочкарева, И.И. Серосодержащие препараты для детоксикации тяжелых металлов в организме птицы / И.И. Бочкарева, С.В. Станкевич, Т.И. Бокова // Сибирский вестник сельхоз. науки. – 2007. – № 12. – С. 40-46.
31. Булатов, А.П. Влияние бентонита на естественную резистентность молодняка свиней / А.П. Булатов, И.Н. Миколайчик // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2008. - №4. - С. 29- 31.
32. Валеева, И.Х. Фармакологическая коррекция нарушений перекисного окисления липидов, вызываемых ксенобиотиками: автореф. дис. ... док. биол. наук: 14.00.25 / И.Х. Валеева. - Казань, 2004. - 35с.
33. Вакар, Н.Г. Геохимические аспекты диоксиновой проблемы / Н.Г. Вакар, Ю.О Зеегофер, В.М. Овсянников // Диоксины – супертоксиканты 21 века. М., 1998. – С. 113-129.
34. Вафин, И.Ф. Сочетанное действие диоксина и кадмия хлорида на животных и изыскание лечебных средств / Дис...канд. биол. наук. – Казань – 2010. – С. 83-84.
35. Вашакидзе, В.И. Влияние химических соединений на генеративную функцию потомства. – Тбилиси, 1984. – 184 с.
36. Вертипрахов, В.Г. Особенности секреторной функции поджелудочной железы цыплят-бройлеров и возможности коррекции пищеварения животных ферментными препаратами на цеолитовой основе: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / В.Г. Вертипрахов. – Новосибирск, 2004. – 42 с.

37. Верещак, Н.А. Применение сорбентов в районах экологического неблагополучия / Н.А. Верещак, А.Д. Шушарин // Ветеринария. – 2007. – № 11. – С. 36-38.
38. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков// -М., 1972. С.127–138.
39. Волков, В.Н. Состояние лейкоцитарной защиты при отравлении животных при воздействии диоксина / В.Н. Волков, В.А. Кожуховская, И.И. Вишнякова // Материалы междунаро. науч.-практ. конф., посвященной 40-летию ВНИИВВиМ. – Покров, 1998. – С. 456-457.
40. Все о диоксинах// режим доступа: [http:// www.scipower.org/articles/vsyo-o-dioksinah](http://www.scipower.org/articles/vsyo-o-dioksinah) / (дата обращения 06.06.2013).
41. Гавриленко, А.Г. Некоторые особенности хронической тетраэтилсвинцовой интоксикации / А.Г. Гавриленко, Б.С. Науменко // Врачебное дело. – 1985. – № 4. – С. 100-102.
42. Галиев, Э.А. Разработка методов диагностики и средств защиты при отравлении животных диоксином / Дис...канд. биол. наук. – Казань. – 2000. – 148 с.
43. Галиев, Э.А. Токсическое действие диоксина на животных / Э.А. Галиев, В.А. Новиков, Ю.А. Зимаков и др.// Ветеринарный врач. – 2001. – № 4. – С. 44-48.
44. Галкин, А.В. Диоксины в кормах. Риски для человека / А.В. Галкин, П. Бениш // Комбикорма. – 2011. – № 2. – С. 64-67.
45. Гамидов, М.Г. Природные минеральные ресурсы и биологические основы их применения в сельском хозяйстве / М.Г. Гамидов // Вестник Даль-ГАУ. - 2007. - №2. - С. 55-60.
46. Георгиев, П. Исследование овец, экспериментально подвергнутых интоксикации цинком отдельно и в комбинации с другими тяжелыми металлами / П. Георгиев, Г. Михайлов // Животновод. науки. – 1995. – № 5-8. – С. 87-89.

47. Гертман, А.М. Роль избытка никеля и свинца в развитии незаразных болезней животных в условиях техногенных провинций Южного Урала / А.М. Гертман, Д.М. Максимович, С.С. Шакирова и др. // Современные проблемы ветеринарной терапии и диагностики болезней животных: матер. конф., посвященной юбилею Кабышева А.А. – Троицк, 2007. – С. 16-19.
48. Гизатуллин, Р.Р. Влияние натрия сульфида на фагоцитоз / Р.Р. Гизатуллин // Материалы международной научно-практической конференции. – Троицк, 2002. – С. 31-32.
49. Гладков, Е.А. Влияние комплексного воздействия тяжелых металлов на растения мегаполисов / Е.А. Гладков // Экология. – 2007. – № 1. – С. 71-74.
50. Глашкина, Л.М. О механизме токсического действия токсина Т-2 / Л.М. Глашкина, Н.Г. Сергеенко, Н.В. Гончаренко // Гигиена и сан. – 1992. – № 5-6 – С. 45-47.
51. Голохваст, К.С. Экотоксикология нано- и микрочастиц минералов/ К.С. Голохваст, А.М. Паничев, И.В. Мишаков и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2011. - Т.13. - №1(5). - С. 1256-1259.
52. Голохваст, К.С. О протекторном действии цеолитов на систему местного иммунитета дыхательных путей / К.С. Голохваст, А.М. Паничев // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - Т.15. - №2. - С. 217-218.
53. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов /М.С. Гончаренко, А.М. Латинова // Лаб. дело. 1985; 1: 60-1.
54. Гомбоева, С.В. Возрастные изменения содержания тяжелых металлов в органах и тканях плотвы сибирской и щуки селенгинского мелководья озера Байкал / С.В. Гомбоева, Н.М. Пронин // Экология. – 2007. – № 4. – С. 314-316.

55. Грачева, О.Г. Влияние повышенного содержания витамина D3 в рационе на аккумуляцию антропогенных загрязнителей в организме цыплят-бройлеров / О.Г. Грачева // Сиб. вестник сельхоз. науки. – 2008. – № 1. – С. 73-77.
56. Громенко, Д.С. Гонадотоксическое действие полихлорбифенилов / Д.С. Громенко, Ш.Н. Галимов, З.К. Амирова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 7. – С. 76-79.
57. Грызлов, Л.В. Влияние ацетата свинца на плацентарный барьер и на развитие костной ткани в раннем онтогенезе / Л. В. Грызлов // Автореф. дис... канд. биол. наук. – Саранск. – 2006. – 21 с.
58. Губеева, Е.Г. Оценка эмбриотоксичности и тератогенности 2,3,7,8-тетрахлор-дibenзо-пара диоксина / Е.Г. Губеева, И.И. Идиятов, И.Р. Кадиков, И.Ф. Вафин // Биотехнологии в решении экологических проблем природы, общества и человека в Евразии: взгляд молодых ученых и специалистов: Материалы международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – Казань, 2013. – С. 17-19.
59. Губина, О.А. Биологические эффекты кадмия при хроническом поступлении в организм крыс с питьевой водой / О.А. Губина // Токсикологический вестник. – 2007. – № 4. – С. 23-26.
60. Губский, Ю.И. Химические катастрофы и экология. К, Здоровье, 1993.
61. Гуньков, С.В. Влияние органохлоринов на репродуктивную систему женщин / С.В. Гуньков, Р.А. Моисеенко, Н.Г. Проданчук // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 2. – С. 12-28.
62. Давыдов, А.А. Распределение микроэлементов и солей тяжелых металлов в почвах Удмуртской республики / А.А. Давыдов // Материалы международного симпозиума. – Казань, 2005. – Ч. 1. – С. 88-92.
63. Джигоев, И.В. Влияние витамина D2 на распределение в тканях и почечную экскрецию свинца у крыс / И.В. Джигоев, А.А. Плутлицкий // Межгородская конференция молодых ученых: Актуальные проблемы патфизиологии. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 50-51.

64. Диоксины и их потенциальная опасность в экосистеме "человек - окружающая среда"// Режим доступа: [http:// www.crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm#part31/](http://www.crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm#part31/) (дата обращения 4.02. 2014).
65. Диоксины// Режим доступа: http://www.refstar.ru/data/r/id.22936_1.html/ (дата обращения 12.07.13)
66. Донник, И.М. Применение сорбентов крупному рогатому скоту при техногенном загрязнении / И.М. Донник, И.А. Шкуратова // Ветеринария. – 2007. – № 9. – С. 5-9.
67. Донник, И.М. Экология и здоровье животных / И.М. Донник, П.Н. Смирнов – Екатеринбург: Издательско-редакционное агентство УТК, 2001. – 332 с.
68. Донченко, Л.В. Безопасность пищевой продукции / Л.В. Донченко, В.Д. Надыкта // М.: Пищепромиздат, 2001. – 528 с.
69. Дорогов, А.В. Применение препарата АСД в ветеринарной практике [Электронный ресурс] / А.В. Дорогов// Ветеринария.- 1951.- № 11. Режим доступа: <http://www.areal-medical.ru>.
70. Дорогова, О.А. Способ активационной терапии заболеваний [Электронный ресурс] / О.А. Дорогова // - Режим доступа: [http:// ru-patent. Info/ 21/55-59/ 2159116.html](http://ru-patent.info/21/55-59/2159116.html).
71. Дорожкин, В.И. Результаты исследований взаимодействия кадмия и цинка при их одновременном поступлении с кормом / В.И. Дорожкин, Г.И. Павленко, М.Ю. Кроль // Материалы I съезда вет. фармакологов России. – Воронеж, 2007. – С. 253-258.
72. Дорофеева, С. Микотоксикозы (свиньи и сельскохозяйственная птица) / С. Дорофеева // Птицеводство. – 2003. – № 6. – С. 24-26.
73. Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лаб.дело. – 1968. - № 1. – С.28-30.
74. Егоров, В.А. Токсикологическая оценка сочетанного воздействия дециса и Т-2 токсина на организм животных и изыскание профилактических средств /Дис...канд. биол. наук. – Казань. – 2007. – 135 с.

75. Ерошкин, А.А. Токсикокинетика охратоксина А у животных: В модельных опытах: Дисс... канд. вет. наук. – Москва, 2001. – 98 с.
76. Ершов, А.Г. Диоксинофобия: факты и домыслы... / А.Г. Ершов, В.Л. Шубников // ЭкоПрогресс. – 2012. – С. 26-31.
77. Ермакова, Е.И. Адсорбционные свойства бентонита и модифицированного бентонита в отношении тяжелых металлов и микроэлементов в рационах бычков / Е.И. Ермакова, К.Х. папуниди, Р.У. Бикташев // Ветеринарный врач – 2014. - № 2 – С. 7-10.
78. Ершов, Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева. – М.: «Медицина», 1989. – 272 с.
79. Жаров А.В. Патологическая анатомия животных: учебник / А.В. Жаров. – Москва, 2006.-664 с.
80. Желтов В.А. Диоксины -техногенные загрязнители окружающей среды и их опасность для сельскохозяйственных животных / В.А. Желтов В.Н. Волков., А.Л. Лавров, С.Г. Иванов, Г.П. Лаврусенко, Л.М. Ерохина, Н.Г. Шадымова // Проблемы ветеринарной санитарии и экологии.-М.-1995.-том 98, часть 2. -С. 107-111.
81. Желтов, В.А. Диоксины – техногенные загрязнители окружающей среды и их опасность для с.-х. животных / В.А. Желтов, В.Н. Волков, А.Л. Лавров и др. // Проблемы ветеринарной санитарии и экологии: Сб. науч. трудов ВНИИВСГЭ – М.: – 1995. – С. 107-109.
82. Желтов, В.А. Изучение токсичности и опасности диоксинов и диоксинподобных соединений / В.А. Желтов, А.Л. Лавров, В.Н. Волков, Г.П. Лаврусенко, К.А. Комарова // Ветеринария. – 2008. – № 10. – 52-54.
83. Желтов, В.А. Токсикологическая характеристика смеси полихлорированных бифенилов марки Совтол / В.А. Желтов, К.А. Комарова, А.Т. Кушнир, Е.С. Бродский и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии, – Санкт-Петербург – 2008. – с. 80.

84. Жуленко, В.Н. Ветеринарная токсикология / В.Н. Жуленко, М.И. Рабинович, Г.А. Таланов. – М.: «КолосС», 2002. – 384 с.
85. Журавель, А.А. Патологическая физиология сельско-хозяйственных животных / А.А. Журавель, А.Г. Савойский, М.С. Григорян, И.К. Иванов, В.П. Косых, С.И. Лютинский. – М.: «Агропромиздат», 1985. – 383 с.
86. Забродский, П.Ф. Влияние тетрахлорметана на показатели системы иммунитета / П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук, В.Г. Германчук, Н.И. Карпнко // Бюл. эксперим. биоло. и мед. – 2004. –Т. 137, № 1. – С. 56-58.
87. Забродский, П.Ф. Иммунология ксенобиотиков: монография / П.Ф. Забродский, В.Г. Мандыч. – СВИБХБ, 2007. – 420 с.
88. Забродский, П.Ф. Механизмы токсического действия металлов и их влияние на иммунную систему / П.Ф. Забродский // Токсикологический вестник. – 1998. – № 6. – С. 9-15.
89. Задольник, Т.Д. Активность карбогидраз кишечника при поступлении хлорида свинца в организм / Т.Д. Задольник // Гигиена и санитария. – 1998. – № 6. – С. 57-59.
90. Заридзе, Д.Г. Канцерогенность экотоксикантов в когортных исследованиях промышленных популяций / Д.Г. Заридзе, С.А. Ильичева, О.В. Шаньгина // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 71-73.
91. Зарипова, Л.П. Оптимизация кормления сельскохозяйственных животных в условиях техногенного загрязнения агроэкосистем / Л.П. Зарипова // Агроэкологические проблемы сельскохозяйственного производства в условиях техногенного загрязнения агроэкосистем. – Казань, 2001. – С. 122-126.
92. Захарова, Л.П. Токсикологическая опасность, связанная с загрязнением продовольственного сырья микотоксинами / Л.П. Захарова, И.Б. Седова, И.В. Аксенов // 3-й съезд токсикологов России: тезисы докладов. – Москва, 2008. – С. 123-124.
93. Застенская, И.А. Изучение влияния полихлорированных бифенилов и тяжелых металлов на показатели иммунной системы в эксперименте /

- И.А. Застенская, Н.П. Пивень, В.В. Кочубинский, А.В. Кочубинский // Токсикологический вестник № 2 (125), 2014. – С. 28-31.
94. Зербино, Д.Д. Экологическая патология: проблема превентивной медицины. Концепция первичной профилактики / Д.Д. Зербино // Превентивная медицина. – 2011. – № 7 (83). – С. 56-59.
95. Зинатуллин, Р.Р. Токсикологическая оценка Т-2 токсина и афлатоксина В при сочетанном их воздействии на организм животных: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 16.00.04 / Р.Р. Зинатуллин. – Казань, 1999. – 16 с.
96. Зухрабов, М.Г. Влияние янтарной кислоты на кетогенез у свиноматок / М.Г. Зухрабов // Материалы междунар. науч. конф., посвящ. 70 – летию образования зооинж. фак. КГАВМ.-Казань, 2000. – С.90-92.
97. Иванов, А.А. Показатели естественной резистентности животных при хроническом отравлении диоксином и применении лекарственных средств./ Дис...канд. биол. наук. – Казань – 2005. – 126 с.
98. Иванов А.В. Пути снижения ущерба от микотоксинов в АПК / А.В. Иванов, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди, Э.И. Семенов, С.В. Шабунин // Методическое пособие. – Москва- 2013. – 29 с.
99. Иванов, А.В. Диоксины (биологические и ветеринарные аспекты) / А.В. Иванов, А.М. Смирнов, К.Х. Папуниди и др. – Казань, 2014. – 224 с.
100. Иванов, А.В. Диоксины: санитарные и токсикологические аспекты / А.В. Иванов // Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: материалы III съезда фармакологов и токсикологов России. – СПб.: Издательство СПбГАВМ, 2011. – С. 191-197.
101. Иванов, А.В. Микотоксикозы (биологические и ветеринарные аспекты) / А.В. Иванов, В.И. Фисинин, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди. – М.: Колос, 2010. – 392 с.
102. Иванов, А.В. Микотоксикозы животных (этиология, диагностика, лечение, профилактика) / А.В. Иванов, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди и др. – М.: Колос, 2008. – 177 с.

103. Иванов, А.В. Микотоксины (в пищевой цепи): монография. / А.В. Иванов, В.И. Фисинин, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди – М.: ФГБНУ «Росинформагротех», 2012. – 136 с.
104. Иванов, А.В. О проблеме диоксинов / А.В. Иванов, М.Я. Тремасов // Ветеринарный врач. – 2009. – № 1. – С. 5-7.
105. Иванов, А.В. О проблеме микотоксикозов в животноводстве / А.В. Иванов, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди и др. // Актуальные проблемы ветеринарной медицины. – Казань, 2010. – С. 194-202.
106. Иванов, А.В. Применение янтарной кислоты и препаратов на ее основе: монография / А.В. Иванов, К.Х. Папуниди, М.Я. Тремасов, Э.К. Папуниди, С.Ю. Смоленцев. – Казань, 2014. – 183 с.
107. Иванов, А.В. Рекомендации по диагностике, профилактике, и лечению токсикозов животных, вызванных диоксинами / А.В. Иванов, В.А. Новиков, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди и др. – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2006. – 16 с.
108. Иванов, А.В. Токсикозы свиней (учебное пособие) / А.В. Иванов, К.Х. Папуниди, В.И. Дорожкин, М.Я. Тремасов, Э.К. Папуниди – Казань, 2014. – 155 с.
109. Иванов, А.В. Влияние цеолитов и янтарной кислоты на минеральный обмен и продуктивность свиней / А.В. Иванов, М.Г. Зухрабов, К.Х. Папуниди // материалы международного координационного совещания «Экологические проблемы патологии, фармакологии и терапии животных»: Сб.науч.тр. – Воронеж, 1997. – С. 212-213.
110. Иванов, Е.Н. Фармако-токсикологическая и биологическая оценка препарата Микосубтил и его эффективность при обезвреживании кормов от микотоксинов: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 16.00.04 и 16.00.03. – Казань, 2009. – 23 с.
111. Иванов, С.Д. Гематологические эффекты смеси пектина и альгината натрия при хронической интоксикации кадмием в эксперименте / С.Д.

- Иванов, М.В. Марченко, Б.Б. Матвеев, Л.А. Муковский // Токсикологический вестник. – 2000. – № 6. – С. 24-27.
112. Иванов, С.Д. Гематологические эффекты смеси пектина и альгината натрия при хронической интоксикации кадмием в эксперименте / С.Д. Иванов, М.В. Марченко, Б.Б. Матвеев, Л.А. Муковский // Токсикологический вестник. – 2000. – № 6. – С. 24-27.
113. Иванова, Ю.В. Нейрофизиологическая и гистологическая оценка комбинированного действия ПХБ и тяжелых металлов / Ю.В. Иванова // Токсикологический вестник. – 2004. – № 6. – С. 6-11.
114. Игнатъева, Л.П. Медико-биологические аспекты токсического действия диоксинов / Л.П. Игнатъева, Ю.Н. Катульский // Тез. докл., 1-ый съезд токсикологов России, – Москва. – 1998. – С. 242.
115. Идиятов, И.И. Сочетанное воздействие малых доз диоксина и Т-2 токсина на организм поросят и пути коррекции: автореф. дис. биол. наук: 06.02.03 и 06.02.02. – М., 2012. – 19 с.
116. Ильязов, Р.Г. Адаптация агроэкосферы к условиям техногенеза / Р.Г. Ильязов, Ф.Х. Шакиров. – Казань: «ФЭН», 2006. – 664 с.
117. Ильязов, Р.Г. Загрязнение среды обитания диоксинами и другими органическими токсикантами / Р.Г. Ильязов, Ф.Х. Шакиров, Б.С. Пристер и др. // Адаптация агроэкосферы к условиям техногенеза. – Казань, 2006. – С. 46-50.
118. Ильязов, Р.Г. Особенности накопления тяжелых металлов в разных кормовых культурах / Р.Г. Ильязов, М.И. Гилемханов // Материалы международного симпозиума. – Казань, 2005. – Ч. 1. – С. 158-161.
119. Исамов, Н.Н. Миграция тяжелых металлов в системе корма-животные / Н.Н. Исамов, С.В. Фесенко, Н.И. Санжарова // Агроек. пробл. сельхоз. произв. в условиях техноген. Загрязн. агроэкосистем: сб. докл. Всерос. научн.-практ. конф. – Казань, 2006. – С. 160-165.

120. Исамов, Н.Н. О системе зооветеринарных мероприятий на территориях, загрязненных радионуклидами и тяжелыми металлами / Н.Н. Исамов // Вестник Рос. Акад. Сельхоз. Наук. – 2006. – № 6. – С. 77-80.
121. Источники диоксинов//Режим доступа: <http://www. environments. land-ecology. com. ua/ component/ content/ article/ 136- povsednevnyaya- zhizn/ 1539- istochniki- dioksinov. html> /(дата обращения 01.05. 2013).
122. Исидоров, В.А. Введение в химическую экотоксикологию / В.А. Исидоров // СПб, 1999. – С. 102-108.
123. Кабата-Пендиас, А. Микроэлементы в почвах и растениях / А. Кабата-Пендиас, Х. Пендиас. – М.: Мир, 1989. – 439 с.
124. Каплин, В.Г. Основы экотоксикологии / В.Г. Каплин. – М: КолосС, 2006. – 232 с.
125. Карагезян, М.К. Влияние микотоксина зеараленона на метаболизм фосфолипидов в мембранах лимфоцитов крыс / М.К. Карагезян // Укр. Биохим. Ж. – 2000. – № 3. – С. 105-109.
126. Кацнельсон, Б.А. Торможение комплексом биопротекторов средств общетоксического и тиреотоксического действия комбинации металлов-загрязнителей среды обитания / Б.А. Канцельсон, Т.Д. Дегтярева, Л.И. Привалова // Токсикологический вестник. – 2004. – № 2. – С. 23-29.
127. Кацнельсон, Б.А. Экспериментальное испытание комплекса средств биологической защиты организма от канцерогенного действия комбинации экотоксикантов / Б.А. Кацнельсон, О.Г. Макеев // Токсикологический вестник. – 2007. – № 3. – С. 15-20.
128. Киреев, Р.А. Влияние ионов кадмия на свободнорадикальные процессы и активность Na^+ - K^+ - АТФ-азы в тканях самок крыс / Р.А. Киреев // Токсикологический вестник. – 2005. – № 4. – С. 12-15.
129. Киселев, А.В. Источники диоксинов / А.В. Киселев, В.В. Худолей // Отравленные города. – Москва, 1997. – С. 12-15.

130. Козлова, Л.А. Оценка уровня тяжелых металлов в продуктах питания, производимых в геопатогенных зонах Ульяновской области / Л.А. Козлова // Ветеринария сельхоз. жив. – 2006. – № 11. – С. 61-62.
131. Коломиец, А.Ф. Полихлорполициклические ксенобиотики / Успехи химии. – 1991. – № 3. – С. 536-544.
132. Комаров, А.А. Диоксины и полихлорированные бифенилы в кормах / А.А. Комаров // Сельскохозяйственная биология. – 2003. – № 2. – С. 20-37.
133. Комаров, А.А. Микотоксикозы животных / А.А. Комаров, А.Н. Панин // Методическое пособие для профессиональной переподготовки работников предприятий АПК. Международная промышленная академия. – М.: Пищепромиздат, 2003. – 82 с.
134. Кононенко, Г.П. Фузариотоксины в зерне колосовых культур: региональные особенности / Г.П. Кононенко, А.А. Буркин // Успехи медицинской микологии. – Т. 1. – М.: Национальная академия микологии, 2003. – С. 141-144.
135. Кондрашева, М.Н. Янтарная кислота-источник энергии в организме / М.Н. Кондрашева // Норма-пресс. – 1991. - № 9.- С.17-18.
136. Конюхов, Г.В. Влияние препаратов крови на течение комбинированного поражение овец Т-2 токсином и гамма-облучением / Г.В. Конюхов, М.Я. Тремасов, Э.Ю. Лодвигов и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – Санкт-Петербург. – 2008. – С. 198.
137. Конюхова, В.А. Влияние натрия сульфида на белковый и углеводный обмена животных / В.А. Конюхова, Р.Р. Гизатуллин // Агрэкологич. проблемы сельхоз. производства в условиях техногенного загрязнения агроэкосистем. – Казань, 2002. – Ч. 2. – С. 295-297.
138. Кораблев, Ю.А. Некоторые патогенетические механизмы при поражении радиацией и Т-2 токсином / Дис...канд. биол.наук. – Казань. – 2004. – 141 с.

139. Корбакова, А.И. Свинец и его действие на организм / А.И. Корбакова, Н.С. Соркина, Н.Н. Молодкина и др. // Медицина труда и промышленная экология, 2001. – № 5. – С. 29-34.
140. Котик, А.Н. Микотоксикозы птиц / А.Н. Котик // Борки. – 1999. – 267 с.
141. Кост С.А. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов / С.А. Кост, М.И. Стенко // Клиническая гематология животных. М. 1974, - С.99-100.
142. Комбинированное действие вредных факторов// Режим доступа: <http://www.studpedia.ru> / дата обращения 2014
143. Кравченко, Л.В. Действие Т-2 токсина на активность органеллоспецифических ферментов различных органов крыс / Л.В. Кравченко, Л.И. Авреньева, В.А. Тутельян // Вопросы медицинской химии. – 1983. – № 4. – С. 113-117.
144. Кравченко, Л.В. Влияние Т-2 токсина на ультраструктуру и активность органеллоспецифических ферментов некоторых органов крыс / Л.В. Кравченко, С.И. Хвыля, Л.И. Авреньева и др. // Цитология. – 1983. – Т. 25. – № 11. – С. 1264-1266.
145. Кравченко, Л.В. Защитное действие пищевой фосфолипидной добавки «Тонус» при Т-2 токсикозе / Л.В. Кравченко, Л.И. Авреньева, А.Л. Поздняков, М.М. Левачёв, // 3 Междунар. симп. «Биол. актив. добавки – нутрицевтики и их использ. с профилактик. и лечеб. целью при наиболее распростр. заболеваний». – Тюмень, 1997. – С. 55.
146. Кравченко, Л.В. Защитное действие селена при остром Т-2 токсикозе / Л.В. Кравченко, Э.И. Кузьмина, Л.И. Авреньева и др. // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36. – № 5. – С. 36-38.
147. Красников, В.В. Гистологические и биохимические изменения при микотоксикозах птицы / В.В. Красников, Н.В. Клемина, В.С. Антонов и др. // Ветеринария. – 1992. – № 4. – С. 32-34.
148. Кроль, М.Ю. Интоксикация кур кадмием и применение антидотов / М.Ю. Кроль, И.С. Сахарова // Ветеринария. – 2006. – № 2. – С. 48-49.

149. Крятов, И.А. Полихлорированные бифенилы и диоксины – опасные и персистентные загрязнители окружающей среды (обзор) / И.А. Крятов, М.М. Автименко, Н.Н. Цапкова. // Гигиена и санитария. – 1991. – № 12. – С. 68-72.
150. Крюков, Д.А. Влияние интоксикации ацетатом свинца и полихлорированными бифениллами на поствакцинальный иммунитет к ньюкаслской болезни /Д.А. Крюков, В.А. Желтов, А.Т. Кушнир // Научные основы профилактики и лечения болезней животных: сб. науч. трудов ведущих ученых России, СНГ и др. стран.- Екатеринбург, 2005. – С.265-271.
151. Кузнецов, А.Ф. Ветеринарная микология. / А.Ф. Кузнецов. – С.-Пб.: Изд-во «Лань», 2001. – 416 с.
152. Кузнецов, А.Ф. Эффективность использования природных минералов при фузариотоксикозах у птиц / А.Ф. Кузнецов, Н.В. Мухина // Природ. цеолиты России. – 1992. – Т. 2. – С. 68-69.
153. Кузьмина, Е.Е. Содержание тяжелых металлов в органах и тканях яков в хозяйствах республики Тыва / Е.Е. Кузьмина, Р.Б. Чысыма, О.С. Короткевич // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2008. – № 2. – С. 72-77.
154. Купцова, К.В. Влияние микотоксина Т-2 и гексахлорана на формирование иммунитета у кроликов / К.В. Купцова, Г.П. Лаврусенко, В.Н. Волков и др. // Тез. докл. Всеросс. науч.-практ. конф.: «Вирусные болезни сельскохозяйственных животных» – Владимир, 1995. – С.198.
155. Курляндский, Б.А. Загрязняющие вещества и их поступление в воздух населенных мест / Б.А. Курляндский, Х.Х. Хамидуллина, И.В. Замкова // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 55-57.
156. Курляндский, Б.А. Диоксины: факты и домыслы / Б.А. Курляндский// Вестн. росс.акад. мед. наук .-2002. - №9. С. 29-34.
157. Курляндский, Б.А. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филов; Под. Ред. Филова В.А. – М.: «Медицина», 2002. – 608 с.

158. Лаврусенко, Г.П. Сочетанное воздействие микотоксина Т-2 и гексахлорана на клинико-гематологические, биохимические и иммунологические показатели кроликов / Г.П. Лаврусенко, К.В. Купцова, В.Н. Волков и др. // Сб. науч. тр. Всеросс. НИИ вет. санитарии, гигиены и экологии «Проблемы вет. санитарии и экологии». – М., 1995. – Т. 98. – Ч. 2. – С. 113-118.
159. Лазарева, Д.Н. Стимуляторы иммунитета / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алёхин. - М.: Медицина, 1985. - 256 с.
160. Лебедев, С.В. Морфофункциональное состояние печени животных при разной обеспеченности рациона микроэлементами / С.В. Лебедев, Е.А. Сизова // Сельскохозяйственная биология. – 2008. – № 2. – С. 115-119.
161. Левахин, Г.И. Изменение показателей крови при экспериментальной интоксикации организма бычков разными дозами свинца / Г.И. Левахин, Г.К. Дускаев, В.Г. Резниченко // Вестн. Оренбург. гос. универ. – 2006. – № 2. – С. 36-37.
162. Левина, Э.Н. Общая токсикология металлов / Э.Н. Левина. – Л.: Медицина, 1972. – С. 183.
163. Левитин, М.М. Фитопатогенные грибы и болезни человека / М.М. Левитин // Защита и карантин растений. – 2009. – № 9. – С. 24-25.
164. Леонов, А.Н. Токсигенность изолятов *Fusarium graminearum* Schw. из зерна фузариозной пшеницы в Краснодарском крае / А.Н. Леонов, Л.С. Малиновская, Н.А. Соболева, Г.П. Кононенко // Доклады ВАСХНИИЛ. – 1990. – № 11. – С. 21-26.
165. Лисунова, Л.И. Влияние кальция на снижение аккумуляции кадмия в организме перепелов / Л.И. Лисунова, В.С. Токарев, Ю.В. Кормилицына // Сибирский вестник сельхоз. науки. – 2008. – № 9. – С. 119-121.
166. Лисунова, Л.И. Результаты токсикации кадмием перепелов японской породы / Л.И. Лисунова, В.С. Токарев, Н.В. Константинова // Вестник Рос. академии сельхоз. наук. – 2007. – № 5. – С. 61-63.

167. Лубянова, И.П. Функциональное состояние миокарда у больных микросатурнизмом в процессе лечения дитиоловыми соединениями / И.П. Лубянова // Врачебное дело. – 1978. – С. 123-126.
168. Львова, Л.С. Образование микотоксинов в фузариозной пшенице при неблагоприятных условиях уборки / Л.С. Львова, О.Л. Омельченко, Т.В. Аристархова и др. // Прикладная биохимия и микробиолог. – 1994. – № 4-5. – С. 686-694.
169. Малеева, М.Г. Реакция гидрофитов на загрязнение среды тяжелыми металлами / М.Г. Малеева, Г.Ф. Некрасова // Экология. – 2002. – № 4. – С. 314-316.
170. Малиновская, Л.С. Санитарно-показательная микрофлора силоса / Л.С. Малиновская // Вопросы ветеринарной санитарии при различных технологиях содержания животных. – М., 1987. – С.45-51.
171. Малышев, В. Диоксины: что мы знаем о них / Малышев В. // Военные знания. – 1999. – № 12. – С. 40-41.
172. Матюшко, Д.Б. Влияние Т-2 токсина на некоторые показатели белкового обмена у животных в динамике интоксикации и разработке средств профилактики: дис. ... канд. биол. наук: 10.00.04 / Д.Б. Матюшко. – Казань, 1998. – 145 с.
173. Магомедов, М.Г. Влияние сочетанного радиационно-химического воздействия на показатели перекисного окисления липидов у белых крыс и морфометрическую характеристику гонад // Гигиена и санитария, 2002. - №4. – С.53 – 56.
174. Малюк, В.И. Янтарнокислый натрий в комплексной терапии детей и подростков / В.И. Малюк, В.А. Рушак, Р.П. Вельтман // В. Кн.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. – Пущино, 1976. – С. 74-77.
175. Мифтахова, Р.Н. К вопросу оценки экологической обстановки Республики Татарстан / Р.Н. Мифтахова // «Актуальные экологические проблемы Республики Татарстан»: материалы Первой Республиканской науч. конф. – Казань, 1995. – С. 192-194.

176. Мишанов, Л.Н. Токсикология диоксинов и родственных соединений / Мишанов Л.Н. // Диоксины – супертоксиканты 21 века. М., 1997. – С.40-62.
177. Могош, Г. Острые отравления. / Г. Могош. – Бухарест: Мед. Издат, 1984. – 235 с.
178. Монастырский, О.А. Проблемы исследования токсигенных грибов, поражающих злаковые культуры / О.А. Монастырский, Ю.Д. Коган // С.-х. биология. Серия Биология растений. – 2001. – № 3. – С. 27-35.
179. Мухаметшина, Р.Р. Региональные особенности содержания и влияния экотоксикантов на организм: на примере Республики Башкортостан: дисс...канд. биол. наук: 16.00.02 и 03.00.06: Роза Раисовна Мухаметшина. – Уфа. – 128 с.
180. Мышкин, В.А. Свободно-радикальное окисление липидов в условиях воздействия вредных химических веществ / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина // Нефть и здоровье: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию Башкирской нефти, Уфа, 22-23 мая, 2007 – С. 425-428.
181. Набиев, Ф.Г. Лекарственные препараты для ветеринарии / Ф.Г. Набиев, Р.Н. Ахмадеев. - Казань.: Фэн. - 2000. - Ч.1. - С. 48-52.
182. Нигматов, Д.Х. Репродуктивная токсичность диоксина при хроническом воздействии на животных и использовании лекарственных средств: дисс. ... канд. биол. наук / Динар Хамитович Нигматов. – Казань, 2005. – 112 с.
183. Нигматуллин, А.И. Использование препарата «энтероспорин» для профилактики и лечения диареи телят / А.И. Нигматуллин, В.Ю. Титова, В.П. Павлов // «Актуальные проблемы ветеринарии и зоотехнии»: материалы международной научно-производственной конференции. – Казань, 2001. – Ч. 2. – С. 88-89.
184. Ников, П.С. О загрязнении плодоовощной продукции патулином на юге Казахстана / П.С. Ников, А.С. Бухарбаева, Н.Т. Амиреева и др. // Вопросы питания. – 1990. – Т. 5. – С. 59-61.

185. Николаев, А.В. О химическом составе и новых фракциях препарата АСД / А.В. Николаев //ТрудыВИЭВ, т.22,1959.
186. Новиков, В.А. Диоксины: источники загрязнения, опасность, предупреждение отравлений / В.А. Новиков, М.Я. Тремасов // Ветеринария. – 2004. – № 5. – С. 51-55.
187. Новиков, В.А. Мониторинг тяжелых металлов в почве и травянистой растительности пригородных районов города Казани / В.А. Новиков, В.А. Конюхова, А.В. Иванов, М.Я. Тремасов // Вестник татарстанского отделения Рос. экологич. академии. – 2005. – № 3. – С. 75.
188. Новиков, В.А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике отравлений животных солями тяжелых металлов и другими токсичными элементами / В.А. Новиков, В.А. Конюхова, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди, Н.Г. Шангараев, А.С. Гасанов, А.А. Иванов, А.В. Иванов – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2006. – 36 с.
189. Новиков, В.А. Техногенное воздействие тяжелых металлов на окружающую среду и животных / В.А. Новиков, М.Я. Тремасов // Ветеринария. – 2004. – № 11. – С. 50-55.
190. Новиков, Ю.В. Диоксины в окружающей среде / Ю.В. Новиков, Г.Д. Минин, М.М. Сайфутдинов // Вестник РАМН. – 1999. – № 3. – С. 20-25.
191. Ображей, А.Ф. Патулин – выделение, идентификация, определение в кормах и токсическое действие на свиней: автореф. дис. ... канд. вет. наук: Киев, 1986. – 25 с.
192. Ображей, А.Ф. Т-2 токсикоз кур / А.Ф. Ображей // Ветеринария. – 1997. – № 12. – С. 47-50.
193. Обрывин В.Н. Применение препаратов Гамавит и Гала-вет при комбинированном воздействии экотоксикантов: дис... канд.биол.наук:16.00.04 / Обрывин Виктор Николаевич. – Москва., 2009. – 115 с.
194. Осипов, А.Н. Изменение структурно-функциональных показателей клеток системы крови мышей при длительном воздействии свинца и

- кадмия / А.Н. Осипов, И.А. // Токсикологический вестник. – 2001. – № 5. – С. 2-5.
195. Островская, С. С. Морфология артерий сердца и аорты у крыс после комбинированного воздействия облучения, солей кадмия и свинца / С.С. Островская, В.И. Гарец, В.В. Талько // Морфология. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 100-105.
196. Осянин, К.А. Влияние сочетанного действия диоксина и свинца на ультраструктуру клеток тканей кроликов и применение средств лечения и профилактики: автореф. дис. биол. наук: 06.02.03 и 03.03.04: Осянин Константин Анатольевич. – М., 2012. – 19 с.
197. Павлов, В.П. Случай зеараленонтоксикоза у свиней / В.П. Павлов, Д.В. Алеев, Ф.Г. Ахметов // Ветеринария. – 2003. – № 8. – С. 10-11.
198. Папуниди, К.Х. Проблема микотоксикозов в свиноводстве // Вопросы улучшения ветеринарного благополучия свиноводческих предприятий: сборник докладов, декабрь 2007. – Киров, 2007. – С. 29-36.
199. Папуниди К.Х. Патологии обмена веществ и пути ее коррекции / К.Х. Папуниди, А.В. Иванов, М.Г. Зухрабов // Ветеринарный врач. - 2000. - № 1. –С.32-34.
200. Папуниди К.Х. Токсикологическая оценка препарата янтарос / К.Х. Папуниди, А.В. Иванов, Ю.В. Чугунов // Материалы науч.-методич.конф. по диагностике и терапии болезней сельскохозяйственных животных «Профилактика нарушений обмена веществ и незаразных болезней молодняка сельскохозяйственных животных».- Казань, 1997. – С.410-412.
201. Папуниди, К.Х. Влияние цеолита и натрия сульфида на токсикокинетику кадмия при сочетанном отравлении белых крыс диоксином и кадмия хлоридом / К.Х. Папуниди, В.А. Конюхова, И.Ф. Вафин, И.Р. Кадиков // Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии: Материалы второго съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – Казань, 2009. – С. 309–312.

202. Папуниди К.Х. Токсикологическая оценка янтарной кислоты / К.Х. Папуниди, К.В. Чугунов, И.С. Докучаева // Материалы респ. науч. конф. по актуальным проблемам ветеринарии и животноводства. – Казань, 1998. – С. 111-113.
203. Папуниди, К.Х. Изучение детоксицирующих свойств цеолитов и влияние их на обмен веществ у животных / К.Х. Папуниди, А.М. Гертман, О.А. Грачева, А.Е. Грачев // Ученые записки КГАВМ. - 2005. - Т.181. - С. 163-172.
204. Папуниди, К.Х. Кормовые отравления: Методическое пособие / К.Х. Папуниди, А.В. Иванов, М.Я. Трemasов, Э.И. Семёнов – М.: ООО «Столичная типография», 2008. – 72 с.
205. Папуниди, К.Х. Обеспечение химической безопасности / К.Х. Папуниди, М.Я. Трemasов, Р.М. Асланов // Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии: материалы конференции. – ФЦТРБ, 2009. – С. 312-314.
206. Папуниди, К.Х. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике токсикозов животных, вызванных синильной кислотой и цианидами / К.Х. Папуниди, М.Я. Трemasов, З.М. Зухрабова, Н.Г. Шангараев, В.И. Степанов, А.В. Иванов – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2006. – 27 с.
207. Папуниди, Э.К. Ветеринарно-санитарная экспертиза мяса овец, получавших сочетано соли кадмия, децис и Т-2 токсин / Э.К. Папуниди // Ветеринарный врач. – № 6. – 2008. – С. 10-11.
208. Папуниди, Э.К. Применение цеолитов для коррекции нарушения обмена веществ и содержания тяжелых металлов в организме животных / Э.К. Папуниди // Ветеринарный врач. – 2008. – № 1. – С. 13-15.
209. Певный, С.А. Состояние некоторых показателей периферической крови рабочих, подвергающихся длительному воздействию свинецсодержащих пылей: ДЭП Донецкий ун-т / С.А. Певный, М.А. Полякова, Т.А. Тедеева и др. – Донецк, 1979. – 13 с.

210. Перепелкина, Л. Зависимость содержания тяжелых металлов в кормах от кислотности почв / Л. Перепелкина // Птицеводство. – 2008. – № 6. – С. 24.
211. Петров, В.В. Вклад прооксидантного компонента в механизмы токсичности тяжелых металлов и марганца / В.В. Петров, П.П. Подосиновичова // Токсикологический вестник. – 2004. – № 1. – С. 12-15.
212. Петрова, Н.В. Фармако-токсикологическое и биологическое обоснование применения пробиотика энтероспорин при микотической диарее поросят: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 16.00.04 и 16.00.03 / Петрова Наиля Витальевна. – Казань, 2004. – 23 с.
213. Петрович, С.В. Микотоксикозы животных. / С.В. Петрович. – М.: Росагропромиздат, 1991. – 238 с.
214. Плетенева, Т.В. Токсикологическая химия / Т.В. Плетенева, Е.М. Саломатин, А.В. Сыроешкин, Р.М. Бархударов // М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 512 с.
215. Плотичина, И.Р. О содержании хлорированных углеводов в промысловых рыбах Баренцева моря (район архипелага Шпицберген) / И.Р. Плотичина // Комплексные исследования природы Шпицбергена. 2012, С. 218-224.
216. Полунина, С.В. Влияние добавок синтетических аминокислот в комбикорма на проявление микотоксикозов у цыплят-бройлеров / С.В. Полунина, В.С. Крюков, М.Д. Смельченко и др. // Проблемы экологической безопасности агропромышленного комплекса. – Сергиев Посад, 1999. – Вып. 4. – с. 21-29.
217. Пройнова, В.А. Загрязнение окружающей среды «ксеноэстрогенами» как глобальная проблема // Токсикологический вестник. – 1998. – № 2. – С. 2-6.
218. Рабинович, М.И. Энтеросорбция – важнейший метод лечения животных / М.И. Рабинович // «Новые энтеросорбенты и фармакологически активные вещества и их применение в ветеринарии и животноводстве»: матер.

- Международной научно-практической конференции. – Троицк, 2002. – С. 83-86.
219. Роджер, Д. Микотоксикоз вызывает у птицы иммунодефицит / Д. Роджер // БИО. – 2002. – № 3. – С. 21-24.
220. Рухляда, В.В. Действие Т-2 токсина на кроликов / В.В. Рухляда // Кролиководство и звероводство. – 1982. – № 2. – С. 32-34.
221. Рухляда, В.В. Действие Т-2 токсина на организм овец / В.В. Рухляда // Ветеринария. – 1983. – № 5. – С. 61-62.
222. Саврова, А.Л. Поглощение тяжелых металлов природными и промышленными гуминовыми кислотами // Почвоведение: тез. докладов. М.: 1996. – С. 75.
223. Самохин В.Т. Дефицит микроэлементов в организме — важнейший экологический фактор // «Аграрная Россия. т. 2000. - № 5. - С. 69-72.
224. Сайтов, В.Р. Изучение ультраструктуры гепатоцитов свиней при воздействии диоксина, Т-2 токсина и применения лекарственных препаратов / В.Р. Сайтов, А.В. Иванов, М.М. Сальникова // Ветеринарный врач. – 2013. – № 6. – С. 2-5.
225. Сайтов, В.Р. Ультраструктура кардиомиоцитов кроликов: ксенобиотики и лечение / В.Р. Сайтов, К.А. Осянин, М.М. Сальникова // Материалы международной научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава: «Научное обеспечение агропромышленного производства», Курск, 2014. – С. 316-320.
226. Саркисов, А.Х. Микотоксикозы. М.: Сельхозгиз. – 1954. – 214 с.
227. Селюжицкий, Г.В. Медико-биологическое воздействие диоксинов на живые организмы / Г.В. Селюжицкий, Л.В. Воробьева // Межд. конференция «Диоксины – реальная опасность», Сб. плен.докл., СПб., 1993. – С. 35-41.
228. Семенов, Э.И. Поиск средств профилактики смешанных микотоксикозов животных / диссертация ... кандидата биологических наук: 16.00.03. – Казань, 2006. – 156 с.

229. Семенов Э.И. Агроминеральное сырье – эффективное средство профилактики смешанных микотоксикозов / Э.И. Семенов // Вестник ветеринарии. – 2009. № 4. С. 36-40.
230. Сергеев, И.Н. Обмен кальция, витамина Д и ферменты метаболизма ксенобиотиков при хроническом воздействии микотоксинов / И.Н. Сергеев, Н.М. Пилия, Е.Э. Кузьмина и др. // Вопросы питания. – 1990. – № 5. – С. 25-30.
231. Серых, Н.И. Охратоксины и их действие на организм кур (цыплят-бройлеров) диссертация ... кандидата ветеринарных наук: 16.00.06. – Москва, 1984. – 179 с.
232. Сетко, Н.П. Кинетика металлов в системе мать плод-новорожденный при техногенном воздействии / Н.П. Сетко, Е.А. Захарова // Гигиена и санитария. – 2005. – № 6. – С. 65-67.
233. Силкина, Н.И. Влияние сублетальных концентраций ионов кадмия на некоторые показатели липидного обмена рыб / Н.И. Силкина, В.Р. Микряков // Токсикологический вестник. – 2006. – № 1. – С. 20-24.
234. Скальный, А.В. Микроэлементы для вашего здоровья / А.В. Скальный // М: Оникс 21 век, 2004. – 320 с.
235. Смирнов, А.М. Экологические проблемы ветеринарной медицины и пути их решения / А.М. Смирнов // Экологические проблемы патологии, фармакологии и терапии животных: Мат. междунар. координац. совещания 19-23 мая 1997. – Воронеж: ВНИВИПФиТ, 1997. – С. 8-11.
236. Смирнов, А.М. Ветеринарно-санитарные мероприятия на территориях, загрязненных экотоксикантами / А.М. Смирнов, В.И. Дорожкин, Г.А. Таланов // Материалы I-го съезда вет. фармакологов России. – Воронеж, 2007. – С. 229.
237. Смирнов, А.М. Эффективность энтеросорбентов при микотоксикозах животных / А.М. Смирнов, Э.И. Семенов, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди // «Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии»:

- материалы II съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – Казань, 2009. – С. 489-493.
238. Смирнов, В.С. Иммунологические эффекты химических ксенобиотиков / В.С. Смирнов, С.В. Петленко, А.Е. Сосюкин // Иммунодефицитные состояния – СПб: «Фолиант», 2000. – С. 337-367.
239. Смоляр, В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы / В.И. Смоляр // Киев, 1989. – 150 с.
240. Сорока, В. Р. Кадмий и металлотioneин / В.Р. Сорока, В.П. Анисимова и др. – Донецк: ДГМИ, 1991. – С. 10.
241. Софронов, П.В. Токсикологическая оценка сочетанного воздействия кадмия хлорида и Т-2 токсина на животных и применение бентонита в качестве лечебно-профилактического средства / Дис...канд.биол. наук. – Казань. – 2009. – 116 с.
242. Софронова, С.А. Влияние цеолитов на биохимические показатели и содержание тяжелых металлов в органах овец при сочетанном воздействии на них свинца и кадмия / С.А. Софронова, Э.К. Папуниди, Н.М. Ахмерова, В.А. Конюхова // Ветеринарный врач. – 2008. – № 2. – С. 4-6.
243. Софронова, С.А. Изыскание средств для лечения животных при сочетанном отравлении солями свинца и кадмия / С.А. Софронова // Автореф. дис. канд. биол. наук. – Казань, 2009. – 24 с.
244. Сперанская, О. Стойкие органические загрязнители: обзор ситуации в России / О. Сперанская, О. Цитцер // 2004. – 45 с.
245. Спицына, Т.П. Основы токсикологии: учебное пособие для студентов / Т.П. Спицына. – Красноярск: СибГТУ, 2011. – 175 с.
246. Стежка, В.А. Сравнительное исследование токсического влияния кадмия на нейтрофилы и лимфоциты периферической крови крыс в опытах *in vivo* и *in vitro* / В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха, Т.Н. Покровская // Гигиена труда. – 2001. – Вып. 32. – С. 245-256.

247. Стрельников, В.В. Основные классы токсических веществ / В.В. Стрельников, И.В. Хмара // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2006. – № 4. – С. 88-91.
248. Стусь, В.П. Микроэлементный состав биологических субстратов в рабочих железо-уранового рудника / В.П. Стусь, С.В. Берестенко, В.В. Стусь // Микроэлементы в медицине. М.: КМК, 2002. – Т. 3. – Вып. 1. – С. 36-44.
249. Сурай, П. Как работают микотоксины на молекулярном уровне / П. Сурай // Feeding times. – 2002. – Т. 7. – № 3. – С. 10-11.
250. Таланов, Г.А. Испытание цеолитов орловского месторождения на курах-несушках и кроликах / Г.А. Таланов, М.Ю. Кроль, Н.В. Бричко, В.П. Галимова // Ветеринария. – 1996. – № 12. – С. 7-51.
251. Тищенко, А. Взаимосвязь селена и солей тяжелых металлов / А. Тищенко, Э. Гринеева, А. Шевяков // Комбикорма. – 2007. – № 7. – С. 59-60.
252. Топурия, Г.М. Состояние естественной резистентности у телят в условиях химического загрязнения внешней среды / Г.М. Топурия // Ветеринарная патология. – 2003. – № 2 (6). – С. 22-23.
253. Трахтенберг, И.М. Пектины в индивидуальной профилактике хронических свинцовых интоксикаций / И.М. Трахтенберг, Е. Краснюк, И. Лубянова // Токсикологический вестник. – 1998. – № 4. – С. 32-36.
254. Трахтенберг, И.М. Тяжелые металлы и клеточные мембраны / И.М. Трахтенберг, Л.А. Иванова // Мед. труда и пром. экол. – 1999. – № 1. – С. 28-32.
255. Трегер, Ю.А. Источники образования диоксинов / Ю.А. Трегер, В.Н. Розанов // Диоксины – супертоксиканты 21 века. М., 1997. – С. 25-40.
256. Трегер, Ю.А. Стойкие органические загрязнители. Проблемы и пути их решения / Ю.А. Трегер // Вестник МИТХТ. – 2011. – Т. 6. – № 5. – С. 87-97.
257. Тремасов, М.Я. Влияние микотоксинов на иммунитет / М.Я. Тремасов, Л.Л. Беляева, О.В. Птицина // Матер. научно-произв. конф. по

- актуальным проблемам ветеринарии и животноводства. Казань, 1996. – С. 145.
258. Трemasов, М.Я. Диоксин вновь вернулся / М.Я. Трemasов, А.А. Иванов // Ветеринарный врач. – 2011. – № 1. – С. 2-3.
259. Трemasов, М.Я. Микотоксикозы – проблема распространения и профилактики в животноводстве / М.Я. Трemasов // Материалы Всерос. научно-практич. конф., посвящ. 45-летию ФГНУ ВНИВИ. – Казань, 2005. – С. 41-51.
260. Трemasов, М.Я. Микотоксин патулин в корнаже / М.Я. Трemasов, А.З. Равилов, Р.Х. Юсупов и др. // Ветеринария. – 1999. – № 7. – С. 23-26.
261. Трemasов, М.Я. Профилактика микотоксикозов животных в России / М.Я. Трemasов // Ветеринария. – 2002. – № 9. – С. 3-8.
262. Трemasов, М.Я. Случай сочетанного микотоксикоза свиней / М.Я. Трemasов, А.З. Равилов, Б.В. Камалов // Ветеринария. – 2000. – № 11. – С. 15.
263. Трemasов, М.Я. Совместное действие микотоксина Т-2 и кадмия на животных / М.Я. Трemasов, В.А. Новиков, В.А. Конюхова // Ветеринарный врач. – 2005. – № 2. – С. 9-11.
264. Тутельян, В.А. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флаваноны: пищевые источники, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотика / В.А. Тутельян, Н.В. Лашнева // Вопросы питания. – 2011. – Т. 80. – № 5. – С. 4-23.
265. Тутельян, В.А. Влияние пищевых волокон на токсичность и метаболизм трихотеценовых микотоксинов / В.А. Тутельян, Л.В. Кравченко, В.С. Соболев и др. // Токсикологический вестник. – 1994. – № 1. – С. 16-20.
266. Тутельян, В.А. Микотоксины / В.А. Тутельян, Л.В. Кравченко – М.: Медицина, 1985. – С. 320.
267. Тутельян, В.А. Оценка комбинированного действия микотоксинов ДОН и Т-2 токсина на крыс / В.А. Тутельян, Л.В. Кравченко, Л.И. Авреньева // Токсикологический вестник. – 2000. – № 1. – С. 2.

268. Тутельян, В.А. Питание и здоровье нации / В.А. Тутельян // «Проблемы обеспечения продовольственной безопасности: национальный и международный аспекты»: материалы международной конференции. – Москва, 2009. – С. 109-115.
269. Улахович, Н.А. Экоотоксиканты: Учебно-методическое пособие для лекционного курса «Химия в экологии» / Н.А. Улахович, М.П. Кутырева, Э.П. Медянцева, С.С. Бабкина – Казань: КГУ, 2010. – 56 с.
270. Уразаев, А.Н. Трихотеценовый токсикоз животных / А.Н. Уразаев, П.К. Сметов // Мат. респуб. науч.-произ. конф. по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. – Казань, 1996. – 261 с.
271. Уша, Б.В. Морфологические исследования печени крупного рогатого скота при накоплении в организме свинца и кадмия /Б.В. Уша, Т.А. Андриянова, Л. Фофана // «Актуальные проблемы ветеринарной медицины»: тезисы докладов II Международной научно-практической конференции. – М., 1997. – С. 29.
272. Федоров, Л.А. Диоксины как экологическая опасность: Ретроспектива и перспективы / Федоров Л.А // М.: Наука. – 1993. – С. 35.
273. Федоров, Л.А. Диоксины: биологические и медицинские аспекты / Л.А. Федоров, Б.Ф. Мясоедов // Новосибирск, 1990. – 209 с.
274. Федоров, Л.А. За химическую безопасность / Федоров Л.А // Посев. – 2000. – № 2. – С. 21-24.
275. Фисинин, В.И. Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба (Т-2 токсин – метаболизм и токсичность) / В.И. Фисинин, П. Сурай // Птица и птицепродукты. – 2012. – № 3. – С. 38-41.
276. Фокин, А.В. Диоксин – опасность для человека и природной среды / А.В. Фокин, А.Ф. Коломиец // Мир науки. – 1992. – № 4. – С. 12-15.
277. Фомичев Ю.П. Сорбционно-детоксикационные технологии в животноводстве и ветеринарной медицине // Аграрная Россия. 2004. — № 5. — С. 3-8.
278. Фримель, Г. Иммунологические методы // - М.: Медицина, 1987. - 472 с.

279. Фролова, Н.А. Биологическое действие кадмия при хроническом воздействии в антенатальный и постнатальный периоды развития крыс / Н.А. Фролова // Токсикологический вестник. – 2007. – № 1. – С. 11-13.
280. Хайбуллин, Р.Р. Ветеринарно-экологические аспекты здоровья животных в территориях индустриального загрязнения среды // Материалы науч. конф. «Молодежь и наука 2003», Екатеринбург, 16 мая 2003. – С. 5-8.
281. Халитов, Н.Г. Содержание тяжелых металлов в агроэкосистемах оренбургской области / Н.Г. Халитов // Доклады Российской академии сельскохозяйств. наук. – 2008. – № 3. – С. 30-32.
282. Хмелевский, Б.А.. Профилактика микотоксикозов животных / Б.А. Хмелевский, З.И., Пилипец, Л.С. Малиновская – М.: Агропромиздат, 1985. – 271 с.
283. Хмельницкий, Г.А. Ветеринарная токсикология / Г.А. Хмельницкий, В.Н. Локтионов. – М.: «Агропромиздат», 1987. – 319 с.
284. Хотимченко, С.А. Влияние свинца на обмен витаминов группы В при алиментарной недостаточности железа у крыс / С.А. Хотимченко, В.М. Коденцова, И.А. Алексеева // Вопр. Мед. Химии. – 1997. – № 3. – С. 158-164.
285. Хубулова, А.Е. Влияние витамина Д на токсическое действие ацетата свинца у крыс / А.Е. Хубулова // Медико-биологический вестник. – 2005. – № 9-10. – С. 225-226.
286. Худолей, В.В. Диоксиновая опасность в городе / В.В. Худолей, Г.А. Ливанов, С.Е. Колбасов, К.Б. Фридман. – СПб.: НИИ Химии СПбГУ, 2000. – 173 с.
287. Худолей, В.В. Токсикология диоксинов / В.В. Худолей // Москва, 2000. – 40 с.
288. Чекунова, М.П. О прогнозировании кардиотоксического действия металлов / М.П. Чекунова, А.Д. Фролова, Н.А. Минкина // Гигиена и санитария. – 1986. – № 7. – С. 29-30.

289. Черняк, Ю.И. Исследование отдаленных эффектов диоксина на состояние микросомных монооксигеназ печени крыс / Ю.И. Черняк, Н.И. Портенае, В.В. Бенеманский // Тез. Докл., 1-ый съезд токсикологов. – 1998. – С. 29.
290. Чухловина, М.Л. Свинец и нервная система / М.Л. Чухловина // Гигиена и санитария. – 1997. – № 5. – С. 39-42.
291. Шадрин, А.М. Применение природных цеолитов для детоксикации микотоксинов в кормах / А.М. Шадрин // Мат. всеросс. науч.-произв. конф.: Гигиена, ветеринарная санитария и экология животноводства. – Чебоксары, 1994. – с. 529.
292. Шадрин, А.М. Применение природных цеолитов для профилактики кормовых стрессов у животных и птиц / А.М. Шадрин, В.А. Синицын // Ветеринария и кормление. - 2008. - №3. - С. 35.
293. Шадымова, И.Г. Подходы к разработке средств лечения и профилактики отравлений животных 2,3,7,8-ТХДД / А.Л. Лавров, В.Н Волков // Материалы Междунар. научно-практ. конф., посвященной 40-летию ВНИИВВиМ. – Покров. – 1998. – С. 458-459.
294. Шайкин, В.И. Оценка антитоксических свойств природных цеолитов и бентонитов при свинцовой интоксикации / В.И. Шайкин, Т.Н. Давыдов // Эпизоотология, диагностика, профилактика и меры борьбы с болезнями животных. – Новосибирск, 1997. – С. 329-332.
295. Шакиров, В.З. Проблемы детоксикации почв, загрязненных тяжелыми металлами / В.З. Шакиров, Ш.А. Алиев, И.А. Гайсин // «Актуальные проблемы РТ»: тезисы докладов II Республиканской научно-практической конференции. – Казань, 1997. – С. 295.
296. Шамилова, Т.А. Профилактическая эффективность пробиотиков энтероспорин и спас при афлатоксикозе животных: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 06.02.03/Шамилова Татьяна Андреевна. – Казань, 2011. – 19 с.
297. Шарафутдинова, Д.Р. Оценка эффективности средств лечения животных при отравлении соединениями ртути и Т-2 токсином: автореф. ... дис.

- канд. биол. наук: 06.02.03, 06.02.02 / Диляра Раисовна Шарафутдинова. – Казань, 2010. – 24 с.
298. Швыдков, А.Н. Использование кормовых добавок для детоксикации антропогенных загрязнителей в организме цыплят-бройлеров / А.Н. Швыдков, Т.И. Бокова // Сиб. вестн. сельхоз. науки. – 2008. – № 1. – С. 122-125.
299. Шишлова, А. "Куриный кризис" в Бельгии и проблема диоксина // Наука и жизнь. – № 10. – 1999. – С. 22-26.
300. Элленхорн, М.Д. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. – М.: «Медицина», 2003. – Т. 2. – 1044 с.
301. Эльбемян, К.С. Влияние мелатонина на биохимические показатели токсичности солей тяжелых металлов при внутрибрюшинном введении крысам / К.С. Эльбемян // Токсикологический вестник. – 2006. – № 1. – С. 24-26.
302. Abdel-Wahhab, M. Effect of aluminosilicates and bentonite on aflatoxin-induced developmental toxicity in the rats / M. Abdel-Wahhab, S. Nada, H. Amra // Rev. Med. Vet. – 1998. – 149, №6. – P. 644.
303. Acira, K. Sex difference in the accumulation of chlorinated dioxins in the cormorant: implication of hepatic sequestration in the maternal transfer / K. Akira, Y. Kemiva, T. Shinsure, I Hisate // Environ pollut. 2013. 178. P. 300-305.
304. Ahmet, K. Evaluation of the effects of cadmium on rat liver / K. Ahmet, G. Alpaslan, O. Fehmi // Mol. and Cell. Biochem. – 2006. -284, №1. -P. 81 - 85.
305. Appleyard, W. Outbreak of bovine abortion attributed to ergot poisoning /W. Appleyard // Veter. Rec. - 1986. - T.118. - №2. - P.48-49.
306. Atabayeva, S.D. Contamination of soils and plants by heavy metals around metallurgical enterprises in East Kazakhstan / S.D. Atabayeva, B.A. Sarsenbayeva // Годичное собрание общества физиологов растений Севера. - Петрозаводск. - 2004.- С. 218.

307. Avram, N. Studies on the industrial pollution implications on animal health and production in amassively heavy metals polluted area / N.Avram, N.Medrea // Stud. and Res. Vet. Med. - 1995. - №3.- P. 137 -146.
308. Aziz Nady, H. Effects of T-2 mycotoxin on histopathological changes in rabbits / H. Aziz Nady, H. El-Aziz Aida, M. Orman Roheia // Biomed. Lett. - 1995. - 51, №204. - P. 271-281.
309. Barnikol, H. Neverliche Ausbreitung von Mutterkorn, eine wachsende Gefahr für / H. Barnikol, A. Thalmann // Mensch und Tier. Tierarzti. Umsch. -1986. - T.41. - №3. - S.178-185.
310. Bauer H., Schulz K.H., Spiegelberg U. // Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 1961. Bd.18, N 5. S.538-555.
311. Barton, J.C. Iron, lead and cobalt absorption: similarities and dissimilarities / J.C. Barton, M.E. Conrad, R. Holland // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1981. - Vol.166. - P. 64 - 69.
312. Bergers, W. Changes in circulatory white blood cells of mice and rats due to acute trichothecene intoxication / W. Bergers, E. Van Dura, J. Van Der Stap // Tox. Lett. - 1987. - №36. - P.173-179.
313. Bellin, J.S. Toxicol. Industr. Health/ J.S. Bellin, D.G. Barnes -1985. V. 1. P. 235-248.
314. Biegel, L. 2,2,4,4,5,5-hexa-chlorobiphenyl as 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin antagonist in C57BL/6J mice / L. Biegel, M. Harris, D. Davis et al.// Toxicol. and Appl.Pharmacol.- 1989.- Vol. 97.- №3.- P. 561-571.
315. Benson, J. Aryl hydrocarbon receptor activation by TCDD reduces inflammation associated with Crohn's disease / J. Benson, D. Shepherd // Toxicol. Sci. 2011. 120. № 1, P. 68-78.
316. Bennett, J.M. The effect of cadmium on glomerular basement membrane thickness in the domestic fowl / J.M. Bennett, D.N. Prashard, R.O. Blackburn // J. Physiol. - 1993. - V. 473. - P. 219.

317. Bekesi, L. Effects of F-2 and T-2 fusariotoxins on experimental *Cryptosporidium baikeyi* infection in chickens / L. Bekesi, S. Hornof, G. Szigeti et al. // *Int. J. Parasitol.* – 1997. – V. 27. – p.1531-1536.
318. Bloch J., Lehman J. // *Rev. Franc. Gynecol. Obstet.* 1982. V.77. №10. P. 625-629.
319. Brevini, T.A. Effects of endocrine disruptors on developmental and reproductive functions / T.A. Brevini, S.B. Zanetto, F. Cillo // *Immune Endocr. Metabol. Disord.* - 2005. - V. 5. - № 1. - P. 1-10.
320. Boonchuvit, B. Interaction of T-2 toxin with *Salmonella* infection in chickens / B. Boonchuvit, P. Hamilton, H. Burmeister // *Poultry Sci.* - 1975. Corrier, D. Mycotoxicosis: Mechanism of immunosuppression / D. Corrier // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 1991. – V. 30. – p.73-87.
321. Buhl, R. Ergotisme hos kvaeg / R. Buhl, L. Eriksen, Falmer-Hansen // *Dansk Veter. Tidsskr.* - 1998. - Arg. 81. - №16. - S.582-585.
322. Buu-Hoi N.P. *Naturwissenschaften.* 1972 / N.P. Buu-Hoi, G. Pham-Huu-Chanh, G. SesqueBd.59, N 4. S.174-175.
323. Budinsky, R.A. Human and rat primary hepatocite CYP1A1 and 1 A2 induction with 2,3,7,8 – TCDD, 2,3,7,8- TCDF and 2,3,7,8 – PCDF / R.A. Budinsky, E.L. Lecluyse, S.S. Ferguson, J. C. Raulands, T. Simon // *Toxicol.Sci.* 2010. 118, №1. P. 224-235.
324. Bagshi, D. Comparative effects of TCDD, endrin, naphthalene and chromium(IV) on oxidative stress and tissue damage in the liver and brain tissues of mice / D. Bagshi, J. Bflmoori, M. Bagshi, X.M. Ye, C.B. Williams, S.J. Stohs. // *Toxicology.* – 2002. – 175, № 1-3. – p. 73-82.
325. Burne, A. Studies on the distribution and uptake of mercury in the area of the mercury mine at Idreša, Slovenia, Yugoslavia / A. Burne, L. Kosta // *Vestn. Slov. Kem. Drus.*, 1970. - №5. – P.17.
326. Chu, I. Mixture effects of 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin and polychlorinated biphenyl congeners in rats / I. Chu, H. Hakanson, A. Yagminas, V. E. Valli, P. Feeley. // *Chemosphere.* – 2001. – 43. № 4-7. – p. 807-814.

327. Chatterjee, S. Trace metal distribution in tissues of cichlids collected from wastewater – fed fishponds in East Calcutta wetlands, a Ramsar site / S. Chatterjee, B. Chattopadhyay, S.K. Mukhopadhyay // *Actaichthyol. Etpisc.* – 2006. – 36, №2. – P. 119 – 125.
328. Crain, D.A. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing / D.A. Crain, S.J. Janssen, T.M. Edwards, et al. // *Fertility and Sterility.* - 2008. - V. 90. - №4. - P. 911-940.
329. Corrier, D. Mycotoxicosis: Mechanism of immunosuppression / D. Corrier // *Vet. Immunol. Immunopahtol.* – 1991. – V. 30. – p.73-87.
330. Crosby D.G. *Environ. Health Perspect.*/D.G. Crosby, K.W. Moilanen, A.S.Wong, 1973. Vol.5. P.259-266.
331. Courtney, K. Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxy-acetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin/ K. Courtney, J. More// *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1979. – V.20. – P.396 – 403.
332. Cutting R.K. Congenital malformations, hydatidiform moles and still births in the Republic of Vietnam 1960-1969 / R.K. Cutting, T.H. Phuoc, J.M. Ballo, M.W. Benenson // Washington: Department of Defence, U.S.Government Printing Office. 1970, N 903.233. 29 p.
333. Dabrowska, B. Effect of acute and chronic lead exposure on the level of sulphhydryl groups in rat brain / B. Dabrowska, L. Struzynska, U. Rafatowska // *Acta neurobiol. Exp.* – 1996. – 56, №1. – P. 233 -236.
334. Denomme M.A. Substituted polychlorinated dibenzo-p-dioxms receptor binding affinities and aryl hydrocarbon hydroxylase induction potencies / M.A. Denomme, K. Homonco, S. Safe// *A Qsar analysys. Chem.biol. Interactions.*, 1986., vol. 57., N2., p.1775-1187.
335. Di Lorenzo, L. Evaluation of peripheral blood neutrophil leucocytes in lead - exposed workers / L. Di Lorenzo, A. Silvestroni, M. G. Martino // *Int. Arch. Of Occup. and Environ. Health.* - 2006. - 79, №6. - P. 491 - 498.
336. Diamond, G.L. Gastrointestinal absorption of metals / G.L. Diamond, Goodrum P.E. // *Drug and Chem. Toxicol.* - 1998. - 21,№2. - P. 223 - 251.

337. Di Ninno, V. In vitro toxicity of T-2 mycotoxin in mouse lymphoid cells / V. Di Ninno, D. Penman, A. Bhatti et al. // J. Gen. Microbiol. – 1985. – №131. – P.1833-1835.
338. Dröge, W. Free radicals in Physiological control of cell function// Physiol.Rev.- 2002. 82: 105-112
339. Doerr, J. T-2 toxicosis and blood coagulation in young chickens / J. Doerr,P. Hamilton, H. Burmeister // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1981. – №60. – P.157-162.
340. Dunagin W.G. / J. Amer. Acad. Dermat. 1984. Vol.10. P.688-700.
341. Edrington, T.S. Toxic effects of aflatoxin B1 and ochratoxin A, alone and in combination, on chicken embryos / T.S. Edrington,R.B. Harvey, L.F. Kubena // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. - 1995. – V.54, № 3. - P. 331-336.
342. Elvidge, D.A.Analyst. 1971. Vol.96, N 1147. P.721-727.
343. Elsenhans, B. Small intestinal absorption of cadmium and significance of mucosal metallothionein / B.Elsenhans, G.J. Strugala, S.G. Shafer // Hum.and Exp. Toxicol. – 1997. - №8. - P. 429 - 434.
344. Emily, F. Mechanisms of nephrotoxicity from metal combinations: a review / F. Emily, F. Madden, B. A. Fowler // Drug and chemical toxicology. - 2000. - №23 (1). - P. 1 - 12.
345. Exposito, M. Dioxins / M. Exposito, T. Ticnran, E. Forrest // Cincinnati: US EPA – 600/2-8.-197. - 1980. – November. - 351 p.
346. Fernandes, A. Mold in feeds and their control / A. Fernandes, V. Kalal, Deshmukh, A.Livestock Adviser. - 1990. - Vol.15. - N.9. - P.28-32.
347. Fricke, P. Assesment of efficacy of acute T-2 toxin poisoning / P.Fricke,J. Jorge // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1990. – V.28, №4. – P.421-431.
348. Garies, M. Identification of glucuronide metabolites of T-2 toxin and diacetoxiscypranol in the bile of isolated perfused rat liver / M. Garies, A. Hashem, J. Bauer et al. // Toxicol. and Appl. Pharmacol. – V. 37. – 1986. – p.16-80.

349. Genter, M.B. Comparison of mouse hepatic mitochondrial versus microsomal cytochromes P450 following TCDD treatment / B. Genter Mary, D. Clay Corey // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 2006. 342, №46, p.1375-1381.
350. Gentry, P. Effects of hemostasis and red cell production / P. Gentry // *Trichotecene mycotoxicosis: pathophysiologic effects*, 1 (vol.2). Edited by Beasley V.R. New York, 1989. - P.39-60.
351. Gribble G.W. *Chemistry*. 1974. Vol.47, N 2. P.15-18.
352. Goyer, R.A. Toxic and essential metal interactions / R.A. Goyer // *Annu. Rew. Nutr.* – 1997. - Vol. 17. - P. 37-50.
353. Helling C.S. *Soil Sci. Soc. Amer. Proc.* / 1971. Vol.35, N 5. P.737-743.
354. Harvey, R. Prevention of aflatoxicosis by addition of hydrated sodium calcium aluminosilicate to the diet of growing barrows / R. Harvey, L. Kubena // *Am. J. Vet. Res.* – 1989. – №50. – P.416.
355. Harvey, R. Diminution of aflatoxicosis toxicity growing lambs by dietary supplementation with hydrated sodium calcium aluminosilicate to the diet of growing barrows / R. Harvey, L. Kubena // *Am. J. Vet. Res.* – 1991. – №52. – P.152.
356. Harvey, R. Effects of aflatoxin M residues in milk by addition of hydrated sodium calcium aluminosilicate to aflatoxincontaminated diets of dairy cows/ R. Harvey, L. Kubena // *Am. J. Vet. Res.* – 1991. – №52. – P.155.
357. Hassan, M. Effects of vitamins E and A on 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced lipid peroxidation and other biochemical changes in the rat / M.Hassan, S. Stohs, W. Murray // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1989. – V.14, №4. – p. 437 – 442.
358. Hassan, M. Inhibition of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induced lipid peroxidation, glutathione peroxidase activity and toxicity by BHA and glutathione / M. Hassan, S. Stohs, W. Murray // *Bull. Environ. Contam. and Toxicol.*, 1985. – V.34, №6. – p. 787 – 796.
359. Hakansson H. *Abst. Book. Dioxin*, 87 /H.Hakansson, A. Elert, U.G. Ahlborg- 1987, v.1,p. 56.

360. Han-Yu, Ch. Areal-time immune-PCR method for defecting 3,3,4,4-tetrachlorobiphenyl / Ch, han-Yu, Zh. Hui-Sheng // *microchim.acta.* 2011. 172. N 1-2, P. 233-239.
361. Haitian,L. Induction of the aryl hydrocarbon receptor-responsive genes and modulation of the in primary human B cells / L/ Haitian, B.R. Cravfor, E. Suarez, L.F. Karlan, E.N. Kaminskii // *Toxicol. Sci.* 2010. 118, № 1, P. 86-97.
362. Isensee A.R. *Environ. Sci. Technol.* /1975. Vol.9. P.668-672.
363. Ishida, T. Redaction of toxicity 2,3,7,8-TCDD in mice using an antiulcer drug, geranylgeranylacetone / T. Ishida, O. Tomoti, N. Akishira et al.//*Biol. and Pharm. Bull.* 2004. 27,№9, c.1397-1402.
364. Jeffrey, S.L. Pharmacokinetics of lead in cattle: Transfer from dam to calf / S.L. Jeffrey, S.M. Whitaker // *Agr. Res.and Dev. Cent.* - 1996. - №156. - P. 93 - 98.
365. Jacobson, W. Transmission of aflatoxin B into eggs / W. Jacobson, H. Wiseman // *Poult. Sci.* - 1974. - №53. - P.1743.
366. Jovanovic, D. Activity of enzymes in rat liver microsomes after acute T-2 toxin intoxication / D. Jovanovic, M. Nedeljkovic, V. Killbarda et al. // *Jugoslaven. med. biochem.* 1992. – V.11. - № 3-4. - P. 140-141.
367. Juruli, M. Toxicokinetics of lead in rats after single and multiple doses of lead acetate / M. Juruli, M. Chichua, M. Sigua // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1998. – 36, №5. - P. 492.
368. Katynski, A.L. 3,3,4,4,5 PCB impacts hepatic lipid peroxidation and membrane fluidity / A.L. Katynski, M.M. Vijayan, S.W. Kennedy // *Compar. Biochem. Physiol. C.* 2004. 137, №1, c. 81-93.
369. Kamimura, H. Enhanced fecal excretion 2,3,4,7,8- pentachlorodibenzofuran in rats by a long-term treatment with activated charcoal beads / H. Kamimura, N.Koga, K. Oguri// *Xenobiotica*, 1988. – V.18, №5. – p. 585 – 592.
370. Karmakar, R. Cadmium-induced alterations of hepatic lipid peroxidation, glutathione S-transferase, activity and reduced glutathione level and their

- possible correlation with chromosomal aberration in mice: a time course study / R. Karmakar, S. Banik // *Mutation res.* – 1998. - V. 397. - P. 183 - 190.
371. Kazuo, N. Cadmium-induced elevation of blood pressure / N. Kazuo, N. Hiroko // *Trace elem. Exp. Med.* – 2000. - № 1. – P. 155-163.
372. Khan, M. PCB congeners 95 decrease pituitary response to thyrotropin releasing hormone / M. Khan, G. Hansen // *Toxicol. Sci.* 2005. – 144, № 2. – p 173-182.
373. Kimbrough, R. 2,4 – Dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether (DDE). Effects on the lung maturation of rat fetus / R. Kimbrough, T. Gaines, R. Linder // *Arch. environ. Health.*, 1974. – V.28. - p. 316 – 319.
374. Kearney P.C., Woolson E.A., Ellington C.P. // *Environ. Sci. Technol.* 1972. Vol.6, N 12. P.1017-1019.
375. Krovel, A.V. Development of a co-culture model for in vitro / A.V. Krovel, W. Sunnar, E Hollen, A. Olsvik, *Toxicol. in vitro.* 2011. 25, № 5. P. 1143-1152.
376. Kopec, A. Automated dose-response analysis and comparative toxicogenomic evaluation of the hepatic effects elicited by TCDD, TCDF and PCDF 126 in C57Bl/6 mice / A Kopec, A. Ibrahim, A. Burg, L. Burgon, A. Lee, T. Collen, D. Peter, Sh. Bonnie, J. Harkema, R. Craig // *Toxicol. Sci.* 2010, 118, N1. P 286-297.
377. Kovács, M. Effect of chronic T-2 toxin exposure in rabbit bucks, determination of the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) / M. Kovács, G. Tornyos, Z. Matics, M. Mézes, K. Balogh, V. Rajli, Z. Bloch-Bodnár, M. Rusvai, M. Mándoki, S. Cseh // *AnimReprod Sci.* – 2013. – V. 137. – P. 245-252.
378. Kubena, L. Efficacy of several sorbent materials for protection against aflatoxicosis in broiler chickens / L. Kubena, T. Philips, B. Clement et al. // *Poultry Sci.* – 1992. – T.71. – P. 48.
379. Kubena, L. The use of sorbent compounds to modify the toxic expression of mycotoxins in poultry / L. Kubena, T. Philips, B. Clement et al. // *Proceeding of 19th World's Poultry Congress.* – 1992. - №1. – P.357-361.

380. Kubena, L. Efficacy of a hydrated sodium calcium aluminosilicate to reduce the toxicity of aflatoxin and diacetoxyscirpenol / L. Kubena, W. Huff // Poultry Sci. – 1991. – T.70. – P. 1823.
381. Kubena, L. Influence of ochratoxin A and T-2 toxin singly and in combination on broiler chickens / L. Kubena, R. Harvey, W. Huff et al. // Poultry Sci. - 1989. - V.68. - №7. - P. 867-872.
382. Kurl, R. A metabolite of riboflavin binds to the 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) receptor / R. Kurl, C.Vilce// Pharmacology.- 1985.- Vol. 30.- №5. _ p. 241-244.
383. Lohs, K.Ztschr. Militarmed. 1973. Bd.14. S.318-319.
384. Mannetje, A. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins / A.Mannetje, D.McLean, S.Cheng, D. Colin // Occup. And Environ. Med. – 2005 – 62, № 1.-p 34-40.
385. Mahwah, N.J. Early lead exposure alters social communication and aggression/ N.J. Mahwah// Abstr. 13th World Meeting of the International Soc. For Research on Aggression. – 1999. – 25, №1. – P. 7 – 8.
386. Matsumura F. Environ. Health Perspect. 1973. Vol.5. P.253-258.
387. Maldonado – Vega, M. Lead: Intestinal absorption and bone mobilization during lactation / M. Maldonado - Vega, J. Cerbon - Solorrano, A. Albores - Medina // Hum. And Exp. Toxicol. – 1996. - №11. - P. 872 - 877.
388. McKinney, J. Chlorinated dioxins and related compounds. Impact on the environment / J. McKinney, McConell E //Pergamon. Press.,1982. – p. 367.
389. McConnel, E. The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs / E. McConnel, J.Moore, J.Haseman, M. Harris // Toxicol. appl. Pharmacol., 1978. – V.44. – p.335 – 356.
390. Meselson M. Preliminary Report on the Herbicides Assessment Commission of the AAAS, December 30, 1970; M. Meselson, J.D.,Constable, R.E.Cook,A.H. Westing // Science. 1974. Vol.186, N 4164. P.584-586.

391. Minta, M. Effect of cadmium on the prenatal development of hamsters and rats / M. Minta, B. Biernacki, B. Wtodarzyk // Bull. Vet. Inst. Pulawy. - 1996. - №1. - P. 31-39.
392. Miazzo, R. Efficacy of a Argentinean bentonite to reduce toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks in Argentina: [Pap.] Satellite Meet. / R. Miazzo, C. Magnoli, M. Salvano et al. // IUTOX 8th Int. Congr. Toxicol. Mycotoxins Food Chain, Toulouse, Jule, 2-4, 1998: MYCOTOX'98 // Rev. med. vet. (Fr.) – 1998. – 149, № 6. – P.666.
393. Miranda, M. Long-term follow-up of blood, lead levels and haematological and biochemical parameters in heifers that survived an accidental lead poisoning episode / M. Miranda, M. Lopez - Alonso // J. Vet. Med. - 2006. - №6. - P. 305-310.
394. Muller, G. Studies on the influence of combined administration of ochratoxin A, fumonisin B1, deoxynivalenol and T-2 toxin on immune and defence reactions in weaner pigs / G. Muller, P. Kielstein, H. Rosher et al. // Micoses. - 1999. - 42, № 7-8. - P. 485-493.
395. Munoz, M. Ergotismo cronico en anojos / M. Munoz, N. Merino, E. Marrero // Rev. Salud. Amin. - 1986. - T.8. - №3. - P.245-249.
396. Nascimento, J.A.F.B. Toxina T-2 e alteracoes do crescimentoendocondralemfranges de corte / J.A.F.B. Nascimento, V.A. Nunes, R.M.C. Guedes, M.A. Rachid // Arq. brasil. Med. veter. zootech.. – 2001. – Vol. 53, №3. – p. 332 – 340.
397. Nebert, D. Genetic mechanisms controlling the induction of polysubstratemonooxygenase (P-450) activities / D.Nebert, H.Eisen, M. Negishi et al. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1991. – V.21. – p. 431 – 462.
398. Nishimura, N. Disruption of thyroid hormone homeostasis at weaning of rats by lactation but not in utero exposure to 2,3,7,8-TCDD. / N. Nishimura, J.Yonomoto, H. Nishimmura, Ch.Tohyato // Toxicol. Sci. 2005. 85, № 1, p 607-614.

399. Novotna, B. Teratogenicity of T-2 toxin in the chick embryo: comparison of single and repeated exposure / B. Novotna, D. Vesely, D. Vesela et al. // *Teratology*. – 1994. – V. 50. - №5. – p.38.
400. Omar Rabea, F. Effect of cytochrome P450 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A / F. Omar Rabea, V. Gelboin Harry, D. Rahimtula Anver // *Biochem. Pharmacol.* - 1996. - V.51. - №3. - P. 207-216.
401. Osman, C. Protective effects of quercetin and chrysin against 2,3,7,8-TCDD in induced oxidative stress, body wasting and altered cytokine productions in rats / C.Osman, O. Licnur // *Immunopharmacol. And Immunotoxicol.* 2011. 33. №3. P. 504-508.
402. Oswald, I.P. Immunotoxicity of mycotoxins /I.P. Oswald, C. Comera // *Rev. med. vet.* - 1998. - 149, № 6. - P. 585-590.
403. Parta, R.C. Tail hair as an indicator of environmental exposure of cows to lead and cadmium in different industrial areas / R.C. Parta, D. Swarup Ram Naresh, P. Kumar // *Ecotoxicology and environmental safety*. – 2007. - V. 66. - Issue 1. - P. 127 - 131.
404. Pestka, J. Alteration of immune function following dietary mycotoxin exposure / J. Pestka, G. Bondy // *Physiol. and Pharmacol.* - 1990. - 68, № 7. - P. 1009-1016.
405. Pitt, J. Toxigenic fungi and mycotoxins / J. Pitt // *Brit. Med. Bull.* - 2000. - Vol.56. - №.1. - P.184-192.
406. Pinon-Lataillade, G. Reproductive toxicity of chronic lead exposure in male and female mice / G. Pinon-Lataillade, A. Thoreux-Manlay, H. Coffigny, R. Masse, J. Soufir // *Hum. and Exp. Toxicol.* – 1995. – 14, №11. – P. 872 – 878.
407. Pocar, P. The impact of endocrine disruptors on oocyte competence / P. Pocar, T.A.L. Brevini, B. Fischer B. et al. // *Reproduction*. - 2003. - V.125. - №3. - P.313-325.
408. Plimmer, J.R. Chlorodioxins - origins and fate (Adv. Chem. Ser.) / J.R. Plimmer, U.I. Klingebiel, D.G. Crosby, A.S. Wong / Ed. E.H. Blair. Washington: Amer. Chem. Soc., 1973. Vol.120. P.44-54.

409. Phillip, K. Cytochrom P450IAL is regured for vascular dysfunction fnd huperter sion indused by dioxin / K. Philip, A. Scott, N. Agbor, R. Boberg, M. Elased, K. Walker. *Toxical. Sci.* 2010. 117. №2, P. 537-546.
410. Pokrovsky, A.C. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin as a possible activator HIV-infection / A.C.Pokrovsky, I.B.Tsyrov // *In short papers of Dioxin - 90, 1990. – V.1. – p.203 – 206.*
411. Rio, B. In vitro toxicity of trichothecenes on human erythroblastic progenitors / B. Rio, S. Lautraite, D. Parent-Massin // *Huv. Exp. Toxicol. – 1997. – №16. – P.673-679.*
412. Rotter, B. Influence of low-level exposure to Fusarium mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine / B. Rotter, B. Thompson, M. Lessard et al. // *Fund. Appl. Toxicol. - 1994. - №23. - P.117-124.*
413. Ryu, J. Effects of drug and metabolic inhibitors on the acute toxicity T-2 toxin in mice / J. Ryu, Y. Ueno, M. Shizaki // *Toxicol. – 1987. – T.25, №7. – P.743-750.*
414. Sandermann W., Stockmann H., Casten R. // *Chem. Ber.* 1957. Bd.90, N 5. S.690-692.
415. Sato, N. Toxicological approaches to the toxic metabolites of Fusaria VIII: acute and subacute toxicities of T-2 toxin in cats / N. Sato, Y. Ueno, M. Enomoto // *Japan. J. Pharmacol. - 1975. - №25. - P. 263-270.*
416. Saint-Ruf G. *Naturwissenschaften.* 1972. Bd.59, N 12. S.648.
417. Schwetz, B. Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins / B. Schwetz, J. Norris, G. Sparschu et al. // *Environ. Helth. Perspect., 1973. – №2. – p. 87 - 99.*
418. Shuhai, L. Hipocampal metabolomics reveals 2,3,7,8- TCDD toxicity associated with ageing in Sprague- Dawley rats // L. Shuhai, Y. Zhy, Zh. Xiajun, B. Zhaoxiang, C. Zonguei. *Talanta.* 2011. 85. №2, P. 1007-1012.
419. Silvia, D. M. Identification of the aryl hedrocarbon receptor torget gene TiPARP as a mediator of hepatic glucogenesis by 2,3,7,8 – TCDD and of nicotinamide as a corerective agent for this effects / D.M. Silvia, R. Rayl, L.

- Xinian, M. Prosenjit, Y. Yean, S. Anthony, R. Arleon // *Biol. Chem.* 2010. 285, № 50. P. 38801 – 38810.
420. Smith, J. *Mycotoxins in human nutrition and health* / J. Smith, C. Levis. - Glasgow., 1998.- 378 p.
421. Schulz, K.H. *Arch. klin. exp. Derm.* 1957. Bd.206. S.589-596.
422. Schoental, R. Cardiovascular lesions and tumors found in rats given T-2 toxin, a trichothecene metabolite of *Fusarium* / R. Schoental, A. Joffe, B. Yagen // *Cancer. Res.* – 1979. – vol.39. – P. 2179-2189.
423. Shephard, G.S. Human health impacts and risk assessment of mycotoxins / G.S. Shephard // *Proceedings international workshop. Reduction of Mycotoxins in Production Chains of EU and Russia: Modern investigations and Practical Features.* Moscow. - 2011. - P.12-14.
424. Stehl, R.H. *Chlorodioxins - origins and fate (Adv. Chem. Ser.)* / R.H. Stehl, R.R. Papenfuss, R.A. Bredeweg, R.W. Roberts // Ed. E.H. Blair. Washington: Amer. Chem. Soc., 1973. Vol.120. P.119-125.
425. Stoev Stoycho, D. Experimental cadmium poisoning in sheep / D. Stoev Stoycho, N. Grozeva, R. Simeonov, I. Borisov // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2003. – 55, №4. P. 309 – 314.
426. Szadkowski, D. Tierexperimentelle untersuchungen zum toxikokinetischen verhalten von blei / D. Szadkowski, U. Meier, G. Lehnert // *Inn. Med.* – 1979. – 6, №6. – P. 217 – 222.
427. Szkoda, J. Determination of lead and cadmium in biological material by graphite furnace atomic absorption spectrometry method / J. Szkoda, J. Zmudzri // *Bull. of the vet. Inst. in Pulawy.* – 2005. – V. 49, №1. – P. 89 – 92.
428. Tandon, S. K. Therapeutic efficacy of dimercaptosuccinic acid and thiamine/ ascorbic acid on lead intoxication in rats / S.K. Tandon, S.J.S. Flora // *Bull. Environ. Contam. and Toxicol.* – 1989. – 43, №5. – P. 705 – 712.
429. Teeguarden, J.G. Particokinetics in vitro: dosimetry considerations for in vitro nanoparticle toxicity assessments / J.G. Teeguarden, P.M. Hinderliter, G. Orr, B.D. Thrall, J.G. Pounds // *Toxicol Sci.*, 2007, Jun; 97 (2):614.

430. Tinneberg, H.R. Infertility and heavy metals / H.R. Tinneberg, H. Goblinghoff // *Reprod. Domest. Anim.* – 1997. - №4. – P. 77.
431. Tai, J. Impaired murine resistance to *Salmonella typhimurium* following oral exposure to the trichothecene T-2 toxin / J. Tai, J. Petska // *Food Chem. Toxicol.* -2000. – V. 26. – p.691-698.
432. Tui, N. The differentiation of cardiomyocytes from mouse embryonic stem cells is altered by dioxin / N. Tui, M. Valeria, F. Fabio, P. Rebuzzini, L. Sacchi, R. Bellazi, C. Redy, M. Zuccouti, S. Garagna // *Toxicol. Lett*, 2011. 202. №3, 226-236.
433. Watson, J.D.. *The Lancet*. 2014. Volume 383, Issue 9919:841-843
434. Vanyi, A. Changes induced in newborn piglets by the trichothecene toxin T-2 / A. Vanyi, R. Glavits, E. Gajdacs // *Acta veter. hung.* – 1991. – V. 39. - №1-2. – p.29-37.
435. Vanyi, A. Changes induced in newborn piglets by the trichothecene toxin T-2 / A. Vanyi, R. Glavits, E. Gajdacs // *Acta veter. hung.* – 1991. – T.39, №1/2. – P. 29-37.
436. Venkataraman P. Effects of vitamin supplementation on PCB changes in ventral prostatic androgen and estrogen receptors Venkataraman ., Shidhar M. // *Endocr. Res.* – 2004. – 30, № 3. – p 469- 480.
437. Vidal, D. Propriétés immunosuppressives des mycotoxines du groupe des trichothécènes / D. Vidal // *Bull. Inst. Pasteur.* – 1990. – 88. – p.159-182.
438. Vos J.G., Koeman J.H., Maas H.L. et al. // *Food Cosmet. Toxicol.* 1970. Vol.8. P.625-633.
439. Vos, J. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C57 B1/6 mice / J. Vos, J. Moore, J. Zinkl // *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1974. – V.29. – p.229 – 241.
440. Vyskocil, A. Effect of prenatal and postnatal exposure to lead on kidney function in male and female rats / A. Vyskocil, M. Cizkova, I. Tejnorova // *J. Appl. Toxicol.* – 1995. – 15, №4. – P. 327 – 328.

441. Webster, W.S. The teratology and developmental toxicity of cadmium / W.S. Webster // Issues and Rev. Teratol. - 1990. - Vol 5. - New York, London. - P. 255 - 282.
442. Wilson, D. Mycotoxins and other fungal related food problems / D. Wilson// In: Mycotoxins and other fungal related food problems Washington D.C., - 1976. - P.90-109.
443. Yarom, R. Cutaneous injury by topical T-2 toxin: involvement of microvessels and mast cells / R. Yarom, S. Bergman, B. Yagen // Toxicol. - 1987. - 25. - P.167-174.
444. Ying, W. Совместная токсичность ионов свинца, кадмия и цинка для Hydra sp. / W. Ying, H. Jia - Sheng, C. Na // Shengming kexue yanjiu Life Sci. Res. - 2006. - 10, №1. - P. 91 - 94.
445. Yoshizawa, K. Mechanisms of exocrine and endocrine pancreatic toxicity induced by oral treatment with 2,3,7,8-TCDD in female rats. Yoshizawa Katsuhico, Marsh Tiwanda, Cai Bo, Peddada Shyamal, Walker Nigel. Toxicol. Sci. 2005. 85, № 1, P. 585- 593.
446. Zaghini, A. Aflatoxin B1 oral administration to laying hens: Effects of hepatic MFO activities and efficacy of a zeolite to prevent aflatoxicosis B1: [Pap.] Satellite Meet / A. Zaghini, P. Roncada, P. Anfossi et al. // IUTOX 8th Int. Congr. Toxicol. Mycotoxins Food Chain, Toulouse, July, 2-4, 1998: MYCOTOX'98 // Rev. med. vet. (Fr.) - 1998. - 149, № 6. - P.668.
447. Zongpring, L. The toxicity of cadmium for sheep / L. Zongpring, M. Zhuo, L. Wenfan // Jap. Assoc. Infect. Disease. - 1997. - №4. - P. 546 - 553.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2565406

СПОСОБ ЗАЩИТЫ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ
ДИОКСИНОМ

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014150041

Приоритет изобретения **10 декабря 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **16 сентября 2015 г.**

Срок действия патента истекает **10 декабря 2034 г.**

Заместитель руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



Автор(ы): ***Папуниди Константин Христофорович (RU), Иванов Аркадий Васильевич (RU), Кадиков Ильнур Равилевич (RU), Тремасов Михаил Яковлевич (RU), Иванов Александр Аркадьевич (RU), Корчемкин Андрей Александрович (RU), Идиятов Ильгиз Ильясович (RU), Вафин Искандер Фоатович (RU)***

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 565 406** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК

A61K 35/32 (2015.01)

A61K 35/34 (2015.01)

A61P 39/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2014150041/15, 10.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.12.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.12.2014

(45) Опубликовано: 20.10.2015 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ИВАНОВ А.В. И ДР. Эффективность лекарственных средств при сочетанном отравлении животных диоксином и свинцом// Достижения науки и техники АПК. 2012, №3, с.58-62. RU 2287331 С2, 20.11.2006. KR 1020080109350 А, 17.12.2008.**

Адрес для переписки:

420075, Респ. Татарстан, г. Казань, Научный
городок - 2, ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ"

(72) Автор(ы):

Папуниди Константин Христофорович (RU),
Иванов Аркадий Васильевич (RU),
Кадиков Ильнур Равилевич (RU),
Тремасов Михаил Яковлевич (RU),
Иванов Александр Аркадьевич (RU),
Корчемкин Андрей Александрович (RU),
Идиятов Ильгиз Ильясевич (RU),
Вафин Искандер Фоатович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Федеральный центр
токсикологической, радиационной и
биологической безопасности" (ФГБУ
"ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)

R U 2 5 6 5 4 0 6 C 1

(54) СПОСОБ ЗАЩИТЫ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ДИОКСИНОМ

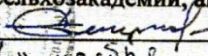
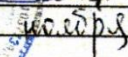
(57) Формула изобретения

Способ защиты животных при отравлении диоксином характеризуется тем, что в течение 30-60 дней, в зависимости от вида животного, на корень языка наносят антисептический стимулятор - АСД-2 с помощью зонда или дозатора в количестве 0,05-3 мл на голову, а в корм подмешивают бентонит в дозе 2% от суточного рациона.

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Утверждаю



Академик-секретарь Отделения
ветеринарной медицины
Россельхозакадемии, академик РАСХН
 А.М. Смирнов
«01»  2012 г.

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

**Подготовка образцов для трансмиссионной электронной
микроскопии, применяемой при токсикологических
исследованиях: компьютеризация расчетов**

Москва 2012

УДК 57.086+619:615.9

Авторы:

Методическое пособие подготовлено сотрудниками **ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»**: чл.-корр. РАСХН Ивановым А.В., д.в.н., профессором Папуниди К.Х., к.э.н. Ивановым А.А., к.в.н., с.н.с. Саитовым В.Р., аспирантом Осяниным К.А., ведущим инженером Сальниковой М.М., ведущим инженером Рахматуллиним И.Ф., к.б.н., с.н.с. Кадиковым И.Р., аспирантом Идиятовым И.И. **ГНУ ВНИИВСГЭ**: академиком РАСХН Смирновым А.М., чл.-корр. РАСХН Дорожкиным В.И., д.б.н., профессором Павловой И.Б.

Методическое пособие предназначено для научных сотрудников, аспирантов, лаборантов и специалистов биологического профиля, занимающихся электронно-микроскопическими исследованиями.

На основе собственных и литературных данных приводится описание приготовления химических реактивов по классической методике фиксации и заливки материала к просмотру на трансмиссионном электронном микроскопе.

В данной работе с целью усовершенствования процесса дается расчет необходимого количества исходных компонентов для получения определенного количества рабочих реактивов с помощью программы Microsoft Excel 2010. Использование программного обеспечения увеличивает эффективность и приводит к сокращению времени, затраченного на процесс подготовки материала в лабораториях электронной микроскопии различных учреждений. Разработанная методика, исключает возможность ошибки в расчетах вызванных человеческим фактором.

Рецензенты:

М.Я. Тремасов, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом токсикологии ФГБУ «ФЦТРБ – ВНИВИ», заслуженный деятель науки Республики Татарстан.

И.Н. Залялов, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и гистологии ФГОУ ВПО КГАВМ им. Н.Э. Баумана, Заслуженный ветеринарный врач Республики Татарстан.

Ответственный за выпуск – заведующая сектором Отделения ветеринарной медицины РАСХН, кандидат биологических наук Бабышева Л.В.

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

УТВЕРЖДАЮ

Первый вице-президент



В.И. Фисинин, академик РАСХН

В.И. Фисинин

19 декабря 2013 г.

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
ТОКСИКОЗЫ ЖИВОТНЫХ, ВЫЗВАННЫЕ ДИОКСИНАМИ:
ЭТИОЛОГИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Москва 2013

УДК 619:615.917+574

Авторы:

Методическое пособие подготовлено сотрудниками:

ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»: чл.-корр. РАСХН профессором Ивановым А.В., профессорами Папуниди К.Х., Тремасовым М.Я., Ивановым А.А., старшими научными сотрудниками Кадиковым И.Р., Степановым В.И., Вафиным И.Ф., Идиятовым И.И., Саитовым В.Р., аспирантом Корчемкиным А.А.

ГНУ ВНИИВСГЭ: академиком РАСХН Смирновым А.М., чл.-корр. РАСХН, профессором Дорожкиным В.И., д.б.н. Желтовым В.А.

Методическое пособие предназначено для работников государственной ветеринарной службы, ветеринарных лабораторий, специализирующихся в области экологии и токсикологии, научных сотрудников, аспирантов, студентов.

На основе собственных и литературных данных приводится краткая характеристика диоксинов, механизм их действия на организм, методы диагностики отравления, схемы лечения и профилактики такого токсикоза.

Методическое пособие рассмотрено и одобрено ученым советом ГНУ ВНИИВСГЭ и секции «Ветеринарная санитария, гигиена и экология» Отделения ветеринарной медицины (протокол № 12 от 18 декабря 2013г.)

Рецензенты:

- Конюхов Г.В.- доктор биологических наук, профессор, зав. отделом радиобиологии ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»;

- Софронов В.Г. - доктор ветеринарных наук, профессор, зав кафедрой зоогигиены ФГБОУ ВПО «КГАВМ».

Зам. начальника Главного
Управления Ветеринарии
Кабинета Министров РТ
Р.Н. Аглямов



2012

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственных средств для лечения и профилактики сочетанных токсикозов животных вызванных диоксином и Т-2 токсином

В последнее время все чаще встречаются смешанные загрязнения кормов токсикантами природного и техногенного происхождения, в результате чего значительно повышается их опасность для животных. В ряду последних реальную и очень серьезную опасность представляют диоксины. Их действие на живые системы столь специфично, что представителей этого класса химических веществ называют суперэкоксикантами, универсальными клеточными ядами.

Аномально высокие токсичные свойства диоксинов связаны со строением этих соединений, с их специфическими химическими и физическими свойствами. Молярная масса 321,98, температура плавления 320—325 °С (не разлагается при температурах до 750 °С), практически не растворимы в воде. До температуры 900 °С на диоксины не действует термическая обработка. Период их полураспада в почве составляет свыше 10 лет, в воде 1-2 года.

Из природных же экотоксикантов широко распространенным считается Т-2 токсин, являющийся метаболитом грибов рода *Fusarium*. Эмперическая формула – $C_{24}H_{34}O_9$, молекулярная масса – 466, температура плавления – 150-151 °С.

Интоксикация данными ксенобиотиками влечет за собой патофизиологические и биохимические изменения, которые наряду с другими системами непосредственно затрагивают и иммунную, повреждая отдельные звенья клеточного и гуморального иммунитета. Приводя к снижению адаптивности и развитию иммунодепрессивного состояния.

Методы, способы лечения и профилактики таких сочетанных токсикозов животных не разработаны.

1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Димефосфон – бесцветная или желтоватая, прозрачная или опалесцирующая жидкость со своеобразным запахом. Активное вещество: диметилкособутилфосфонилдиметилат – 15г, вспомогательное вещество: вода очищенная — до 100 мл. Относится к средствам, нормализующее кислотно-щелочное состояние.

Выпускают во флаконах оранжевого стекла по 100 мл в виде 15%-го раствора; в пачке картонной 1 флакон.

Хранят в сухом и защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Срок годности 3 года.

Цеолит Майнского месторождения Ульяновской области представляет собой кристаллический пористый алюмосиликат, который благодаря определенным размерам пор внутренних полостей обладает молекулярно-ситовым свойством, и поэтому является хорошим адсорбентом для многих органических и неорганических веществ. Основопологающее вещество цеолита – клиноптилолит, на долю которого приходится 62%.

2 БИОЛОГИЧЕСКОЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ

Димефосфон проявляет антиацидотические, мембраностабилизирующие, иммуностимулирующие, противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Антиацидотическое действие реализуется за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции КЩС, усиления внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма. Антиоксидантное действие осуществляется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов вызванных токсикантами и повышения активности антиоксидантных ферментов. Димефосфон стимулирует иммунную систему организма животных, предотвращает снижение под воздействием токсикантов содержания лейкоцитов в кровяном русле.

Димефосфон после однократного приема всасывается достаточно полно, легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется по различным органам и тканям.

Цеолит оказывает на организм прямое и опосредованное действие. Прямой эффект заключается в сорбции ядов и ксенобиотиков, поступающих с кормами, сорбции веществ, образующихся при гидролизе корма, а также в сорбции токсинов микроорганизмов и связывании газов. Опосредованный эффект включает предотвращение и снижение токсических и аллергических реакций, функциональную разгрузку органов детоксикации, коррекцию обменных процессов, устранение дисбактериозов, восстановление систем гуморальной регуляции. В цеолитах содержатся необходимые организму макро- и микроэлементы, такие как ионы калия, натрия, кальция, магния, меди, кремния, фосфора и др. Выбирая в себя вредные вещества, сорбенты отдают организму эти элементы.

3 ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Цеолит вводят из расчета 2% от рациона животного.

Димефосфон вводится внутривентрикулярно при помощи специально приготовленного тонкого зонда в количестве 0,6 мл на 1 кг живой массы. Димефосфон вводится через 2 часа после приема сорбента с кормом.

Побочных явлений и осложнений у животных при применении данных препаратов в рекомендуемых дозировках не выявлено.

Противопоказано применение димефосфона при почечной недостаточности.

Цеолит совместим со всеми ингредиентами кормов, лекарственными средствами и кормовыми добавками. Взаимодействий димефосфона с другими препаратами не выявлено.

Продукцию от птиц и животных после применения можно использовать в пищевых целях.

4 МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

При работе с лекарственными препаратами следует соблюдать общие правила личной гигиены и технику безопасности, предусмотренные при работе с лекарственными препаратами для животных: использовать средства индивидуальной защиты (защитную одежду, перчатки ПВХ, респиратор, защитные очки).

При попадании в глаза промыть большим количеством воды.

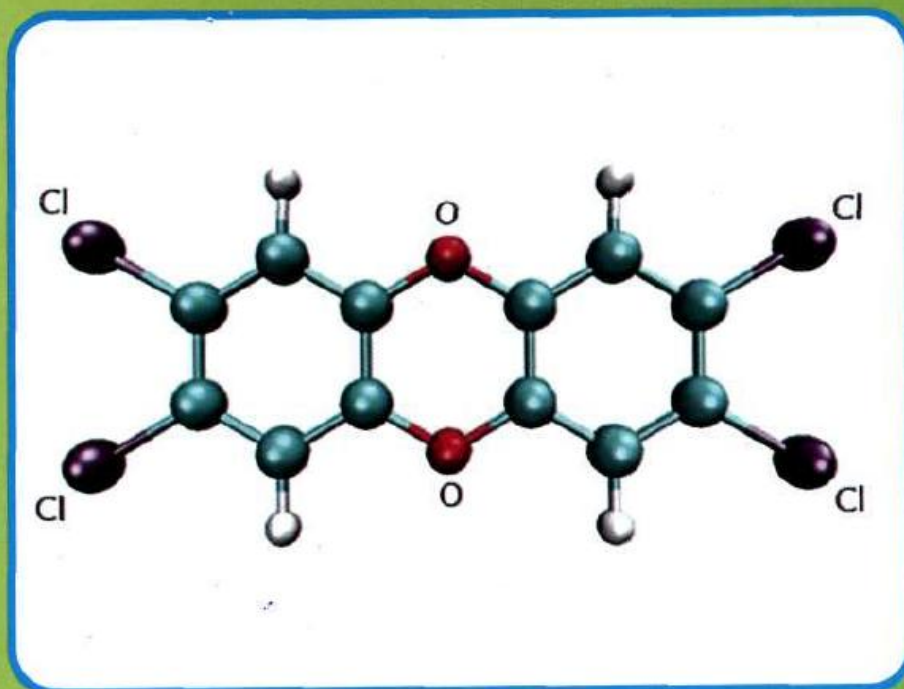
Препараты хранить в недоступном для детей месте.

Инструкция по применению димефосфона с цеолитом разработана ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» Папуниди К.Х., Кадиковым И.Р., Трemasовым М.Я., Идиятовым И.И., почтовый адрес: 420075, г.Казань, Научный городок 2.

Иванов А.В., Смирнов А.М., Папуниди К.Х.,
Тремасов М.Я., Иванов А.А., Кадиков И.Р.

ДИОКСИНЫ

(биологические и ветеринарные аспекты)



Казань 2014

УДК 615.917
ББК 52.8
И 201

Рецензенты:

Антипов В.А., директор Краснодарского НИВИ, член-корр. РАСХН, доктор ветеринарных наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ;

Колюхов Г.В., зав. отделом радиобиологии ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РТ.

Диоксины (ветеринарные и биологические аспекты) / Иванов А.В., Смирнов А.М., Папуниди К.Х., Тремасов М.Я., Иванов А.А., Кадиков И.Р. / Под ред. профессора Иванова А.В.–ФЦТРБ, Казань, 2014.–224 с.

ISBN 978-5-89845-046-5

На основе современных литературных данных и собственных исследований рассмотрены острые и хронические отравления различных видов сельскохозяйственных и лабораторных животных вызванных диоксинами в отдельности, а так же в сочетании с микотоксинами и токсичными элементами. В доступной форме описаны причины возникновения, клиника, диагностика, индикация, механизм действия, профилактика и лечение животных при совместном и раздельном отравлении их суперядами.

Монография рассчитана для широкого круга специалистов биологического медицинского и ветеринарного профиля, токсикологов, экологов, научных сотрудников, аспирантов и студентов ВУЗов.

УДК 615.917
ББК 52.8

ISBN 978-5-89845-046-5

© Иванов А.В., Смирнов А.М., Папуниди К.Х.,
Тремасов М.Я., Иванов А.А., Кадиков И.Р. 2014
© ФГБУ «Федеральный центр токсикологической,
радиационной и биологической безопасности»