

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 7

Производные
карбиновой, тио- и
дитиокарбаминовой
кислот (карбаматы)

ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Бенлат, беномил и фундазол

- Препараты применяются как фунгициды для протравливания семян пшеницы, риса, ячменя, овса, проса, ржи озимой, люпина, гороха, сои, подсолнечника, сахарной свеклы, капусты, табака, винограда, груши, смородины, малины, боярышника, дуба и обработки картофеля перед посадкой.
- Малотоксичные - ЛД₅₀ для крыс около 8000 мг/кг. При нанесении на кожу раздражающее действие не оказывают. Оказывают эмбриотоксичное, тератогенное, гонадотоксическое действие.

Алифур и фурадан

- Содержат действующее вещество карбофу-ран. Применяют как инсектициды и нематоциды системного действия для предпосевной и заблаговременной обработки семян сахарной и кормовой свеклы, но не ранее чем за 6 мес до посева, рапса перед посевом, для борьбы с почвообитающими и наземными вредителями. Высокотоксичные вещества для крыс — ЛД₅₀ около 130—170 мг/кг; для мышей сильнодействующее ядовитое вещество — ЛД₅₀ 44 мг/кг. Кумулятивные свойства выражены слабо. Острые отравления сопровождаются симптомами, характерными для действия антихолинэстеразных веществ. Гибель животных в таких случаях наступает через 1—4 ч. При недостатке влаги в почве алифур и фурадан сохраняются в ней в течение всего вегетационного периода. Мигрируют в сахарную и кормовую свеклу.

Пиримор (пиримикарб)

- Применяют для борьбы с тлями (афицид) на семенном картофеле, семенной сахарной и кормовой свекле и горохе (кроме зеленого горошка) путем опрыскивания в период вегетации. Малотоксичен для пчел и полезных насекомых. Высокотоксичен для белых мышей и крыс — ЛД₅₀ 68 и 110 мг/кг соответственно. Не оказывает местного раздражающего действия. Кумулятивные свойства выражены слабо. Обладает цитогенетическим и эмбриотоксическим действием.
- Запрещается употреблять в пищу картофель, выращенный на участках, обработанных пиримором.

Байгон (пропоксур).

Кристаллическое вещество, плохо растворяется в воде (около 0,2 %), хорошо в спирте и хлороформе.

В России используют в виде шампуни, аэрозоля и других лекарственных форм (препарат «Больфо») для борьбы с эктопаразитами у собак и кошек. Защищает от блох, клещей, вшей и власоедов крупных собак в течение 5 мес, кошек и мелких собак — 4 мес. Шампунь применяют для мытья животных при наличии блох. Аэрозоль «Больфо-плюс» используют только для обработки мест обитания домашних животных.

Пестицид высокотоксичен — ЛД₅₀ для белых мышей 82 мг/кг, для крыс 100—116 мг/кг. Кожно-резорбтивная токсичность выражена слабо. Сравнительно быстро гидролизуется в водной среде.

Не отмечено влияния пестицида на воспроизводительную функцию животных.

Севин (карбарил, карбамат)

Кристаллическое вещество, плохо растворяется в воде, хорошо — в большинстве органических растворителей. Инсектицид контактного и частично кишечного действия.

Среднетоксичен — ЛД₅₀ для белых крыс 721 мг/кг, для мышей 275, для кур 2120, для овец 225 и для свиней 354,5 мг/кг. Максимально переносимая доза для крупного рогатого скота при введении внутрь 100 мг/кг, смертельная доза 200 мг/кг. Кожно-резорбтивная токсичность выражена слабо. Коэффициент кумуляции более 6 (Н. И. Жаворонков, 1981).

В прошлые годы в нашей стране широко применяли для защиты растений и животных севин в виде водных суспензий. В настоящее время его широко используют в ряде зарубежных стран. После установления Н. И. Жаворонковым (1981) гонадотоксического, эмбриотоксического и тератогенного действия у кроликов, кур и свиней пестицид был запрещен для применения в ветеринарии, а после 1996 г. и в растениеводстве.

Токсикодинамика

- Большинство производных карбаминовой кислоты снижает активность ацетилхолинэстеразы крови. В связи с этим происходит накопление ацетилхолина в нервно-органных синапсах внутренних органов, скелетных мышц, желез и др. В результате в холинэргических синапсах проявляется холиномиметическое действие медиатора, т. е. усиливается секреция слюнных, слезных, бронхиальных, пищеварительных и потовых желез, замедляется пульс, расширяются кровеносные сосуды, усиливается сокращение гладких мышц в бронхах, кишечнике, матке, мочевом пузыре и в других органах. Однако если при тяжелой степени отравления ФОС (ФОП) угнетение ацетилхолинэстеразы достигает 70—80 % и более, то при отравлении арило-выми и алкиловыми эфирами алкил- и фенилкарбаминовой кислот при таком же течении болезни угнетение фермента составляет только 40—50 %. Следовательно, при интоксикации производными карбаминовой кислоты они действуют и на другие ферменты. В частности, снижают осмотическую резистентность эритроцитов, изменяют проницаемость клеточных мембран, в результате чего подавляется активный транспорт ионов натрия и калия.
- Севин достоверно угнетает активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, ксантинокиназы в печени, что приводит к снижению детоксикационной функции органа.
- При отравлении севинотом отмечается стойкая гипергликемия (количество сахара в крови увеличивается до 200—400 мг%). По-видимому, пестицид блокирует оксидоредуктазные ферменты на фазе окисления глюкозы в пировиноградную кислоту.

Клиника

- При остром отравлении севином и другими производными карбаминовой кислоты у животных отмечаются беспокойство, атаксия, гиперсаливация, одышка, тремор жевательных мышц, а затем и всего тела. В последующем дыхание становится затрудненным и урежается (бронхоспазм). Если при этом не наступает асфиксия, то проявление интоксикации уменьшается, а спустя 10—16 ч координация движений улучшается, саливация и слезотечение прекращаются. Выздоровление наступает через 24—72 ч.

Лечение

Для антидотного лечения острых отравлений севином И. Жаворонков (1981) предложил 3-кратное подкожное или интритимышечное введение (в одном шприце) кокарбоксилазы (2 мг/кг), тропацина (5 мг/кг) и бензогексония (5 мг/кг). Эта композиция эффективна и при отравлении алифуром и фурада-ном, содержащими действующее вещество карбофуран. При отсутствии антидота обычно вводят под кожу 1%-ный раствор атропина сульфата в максимальных терапевтических дозах до восстановления физиологической саливации и раствор тиамина хлорида.

Патологоанатомические изменения

При отравлении севингом отмечаются полнокровие печени, жировая дистрофия ее клеток, цитоплазма гепатоцитов зернистая, ядра местами пикнотичны или лизированы. В почках гемодинамические расстройства, в легких участки ателектаза и эмфиземы и отек, возможны тромбы в сосудах легких. Строма паренхиматозных органов инфильтрирована лимфоидными клетками и макрофагами. В селезенке гиперплазия фолликулов, полнокровие и мелкие очажки кровоизлияний, так же как и на слизистой оболочке мочевого пузыря. Кишечник сокращен. Мозговые оболочки отечны.

Ветсанэкспертиза

Ариловые эфиры алкилкарбаминовой кислоты в организме животных сравнительно быстро разрушаются, особенно при поступлении с кормом. Через 20 дней после введения овцам севина внутрь в токсических дозах его остаточные количества в органах и тканях не обнаруживаются. На основании этих данных после перенесенного отравления можно убивать на мясо кроликов через 10 дней, овец через 20 и свиней через 35 дней.

При легкой степени отравления севин выделяется с молоком 6 сут.

Остатки пестицидов — производных карбаминовой кислоты — в продуктах питания животного происхождения не допускаются.

ФАО/ВОЗ рекомендует максимально допустимый уровень остатков севина в пересчете на жировой базис в говядине, баранине, конине и козлятине от 0,2 до 0,5 (в органах птиц) мг/кг, байгона (пропоксура) 0,05 мг/кг.

Профилактика

Необходимо проводить анализ кормов на наличие остатков производных карбаминовой кислоты и не допускать хронических отравлений, поскольку возможны отдаленные действия пестицидов, и не нарушать сроков ожидания, установленных для каждого препарата.

- ПРОИЗВОДНЫЕ
ТИОКАРБАМИНОВОЙ
КИСЛОТЫ

Авадекс БВ

Содержит действующее вещество триаллат. Светло-бурое кристаллическое вещество с неприятным запахом. Растворяется в воде (4 мг/л при 20 °С), хорошо растворим в органических растворителях.

Выпускают в форме кэ (концентрата эмульсии).

Применяют как гербицид для борьбы с овсюгом на посевах пшеницы яровой, ячменя и гороха на зерно и плевелом льняным на посевах льна.

Малотоксичен — ЛД₅₀ для белых мышей 832 мг/кг, для крыс — 1471 мг/кг. Для овец и свиней среднетоксичен. Местное раздражающее действие на кожу и конъюнктиву выражено слабо. Кумулятивные свойства проявляются незначительно (кк — коэффициент кумуляции = 10).

Быстро метаболизируется в организме: через 12 ч в легких и через 26—48 ч в других органах не обнаруживают. Выделяется с мочой.

Нетоксичен для пчел и других полезных насекомых. СК₅₀ для рыб (24 ч) 8 мг/л.

Оказывает мутагенное действие, а также гонадотоксический и эмбриотоксический эффекты, которые выражены более значительно.

В почве разрушается в течение 3—4 мес.

Видат (оксамил)

Кристаллическое вещество со слабым сернистым запахом. Хорошо растворяется в воде и большинстве органических растворителей, при нагревании разлагается.

Выпускают в форме 10%-ных гранул.

Применяют как нематоцид для борьбы с галловыми нематодами на плантациях томатов, огурцов в открытом и защищенном грунтах.

Сильнодействующее ядовитое вещество — ЛД₅₀ для крыс 10%-ных гранул 110 мг/кг. Не оказывает раздражающего действия, кумулятивные свойства отсутствуют. Токсичен для пчел и других полезных насекомых. СК₅₀ для рыб разных видов 4,2— 27,5 мг/л. Легко вымывается из почвы. В естественных водах и почвах разлагается.

Превикур (пропамокарбгидрохлорид). Твердое кристаллическое вещество. Гигроскопичен. Хорошо растворяется в воде, плохо — в гексане. Легко разрушается щелочами.

Выпускают в форме 60%-ного раствора.

Применяют как почвенный фунгицид для уничтожения возбудителей фитофтороза, корневой гнили и пероноспороза путем полива почвы после посева и при появлении первых признаков болезни на посевах табака, глоксинии и огурцов в открытом грунте.

Малотоксичен — ЛД₅₀ для крыс 8600 мг/кг, для мышей 1600—2000 мг/кг. Нетоксичен для пчел и других полезных насекомых. Малоподвижен в почве.

Токсикодинамика

Тиокарбаматы снижают окислительные процессы в тканях, воздействуя на активность ферментов, регулирующих их, нарушают обмен нуклеиновых кислот и функцию ЦНС, отрицательно влияют на печень и другие паренхиматозные органы, а также на железы внутренней секреции.

Такое воздействие на органы и системы, по-видимому, связано с тем, что из тиокарбаматов в организме животных и растений в результате гидролиза эфирной связи образуются меркаптан, диоксид углерода (CO_2) и аммиак. В последующем меркаптан превращается в спирт и окисляется до углекислоты и воды.

В организме животных при участии микросомальных окислительных ферментов образуются сульфоксиды тиокарбаматов с последующим расщеплением их глутатионтрансферазной системой до соответствующих меркаптоподобных соединений. В результате этих процессов в организме млекопитающих происходит детоксикация тиокарбаматов.

Триаллат и другие тиокарбаматы статистически недостоверно снижают активность ацетилхолинэстеразы, иногда на 40 %. Достоверно угнетают активность пируватдегидрогеназы в печени и вызывают гипергликемию. У овец и свиней в крови уменьшается количество РНК, что может влиять на процесс деления клеток.

Триаллат обладает умеренной гонадотоксичностью и выраженной эмбриотоксичностью. Интоксикация развивается медленнее, нежели при отравлении производными карбаминовой кислоты.

Клиника

У животных при остром отравлении первоначально отмечают возбуждение, в последующем — угнетение, гиперсаливацию, одышку, тремор скелетных мышц, атаксию, тонические или клонико-тонические судороги, парезы.

Хронические отравления сходны с признаками острой интоксикации и носят интерминирующие (периодический) характер.

Лечение

- В основном симптоматическое. Можно использовать холинолитики в обычных терапевтических дозах.

Патологоанатомические изменения

У животных при остром отравлении наблюдают слабовыраженные нарушения кровообращения в головном мозге (преимущественно в подкорке), в щитовидной железе — морфологические признаки угнетения, в гонадах самцов — слущивание сперматогенного эпителия и наличие единичных гигантских клеток, в яичниках — набухание и гиперхромность фолликулярного эпителия, в печени, почках, мышце сердца — явления венозной гиперемии, белковую, а в ряде случаев жировую дегенерацию.

Кишечник и мочевой пузырь сокращены. При хронических отравлениях отмечают морфологические изменения в щитовидной железе.

Ветсанэкспертиза

В зерне злаковых и зернобобовых культур триаллат (авадекс) допускается в количестве 0,05 мг/кг. Видат при нагревании (кипячении) разлагается. Превикур легко разрушается в щелочной среде. Учитывая малую токсичность тиокарбаматов и разрушение их при кипячении, после физико-химических и бактериологических исследований мясо проваривают в кусках по 2—3 кг и направляют на изготовление вареных и ливерных колбас.

Профилактика

Необходимо строго соблюдать сроки регламентации выпаса животных вблизи посевов, где использовали тиокарбаматы (гербициды и фунгициды).

- ПРОИЗВОДНЫЕ
ДИТИОКАРБАМИНОВО
Й КИСЛОТЫ

Дитан М-45, новозир и пенкоцеб содержат действующее вещество манкоцеб, **акробат МЦ** (манкоцеб + диметоморф), **ридомил МЦ** (манкоцеб + металаксил), **ридомил ГОЛД** (манкоцеб + мета-лаксил М), **сандофан М-8** (манкоцеб + оксадиксил) и **татту** (манкоцеб + пропамокарбгидрохлорид).

- Твердые вещества. Комбинированные пестициды. Практически нерастворимы в воде и большинстве органических растворителей. Растворяются в разбавленной щелочи.
- Применяют в основном для опрыскивания картофеля, томатов, огурцов, лука и винограда в период вегетации и для обработки семенного картофеля против фитофтороза, макроспориоза, альтернариоза, пероноспороза, милдью, черной пятнистости, серой и белой гнилей и ризоктониоза.
- Препараты малотоксичны — ЛД₅₀ для белых мышей и крыс 1893 и 1216 мг/кг соответственно. Оказывают незначительное раздражающее действие. Кумулятивные свойства выражены слабо.
- При хроническом воздействии препаратов в дозах, в 10—20 раз меньших ЛД₅₀, развиваются патологические изменения в почках, селезенке, щитовидной железе и надпочечниках. Неопасны для пчел и других полезных насекомых. Устойчивы в окружающей среде, на растениях сохраняются более месяца.

Токсикодинамика

Большинство дитиокарбаматов не оказывает местного раздражающего действия. Дитиокарбаматы — аллергены, вследствие чего у животных могут вызывать дерматиты и бронхоспазмы.

ТМТД в пищеварительном тракте расщепляется с образованием сероуглерода и диметиламина, которые снижают осмотическую резистентность эритроцитов. При этом отмечается гемолиз эритроцитов, нарушается функциональное состояние клеточных биомембран, что сопровождается снижением активного транспорта ионов натрия и калия. В случае интоксикации дитиокарбаматами наблюдается нарушение фосфорно-кальциевого равновесия за счет снижения кальция в крови, причем даже тогда, когда клинические симптомы отравления неясно выражены. Это обстоятельство может быть использовано для ранней диагностики отравления дитиокарбаматами. У больных животных дитиокарбаматы угнетают активность пировуват- и сукцинатдегидрогеназы в печени, синтез и деструкцию нуклеиновых кислот.

Клиника

Острые отравления ТМТД возможны только при свободном доступе животных к протравленным семенам зерновых культур и при поедании их в большом количестве или при обильном поедании картофельной ботвы и другого травостоя вскоре после опрыскивания дитаном М-45 и другими пестицидами, содержащими действующее вещество манкоцеб.

В таких случаях первые симптомы отравления наступают через 6—12 ч с выраженным влиянием на ЦНС. Больные животные угнетены, у них нарушена координация движений, аппетит отсутствует, фекалии жидкие, часто с примесью крови. Затем появляются признаки бронхита, конъюнктивита, резкая тахикардия. На последней стадии интоксикации отмечают парезы и параличи конечностей, выраженную депрессию и пониженную реакцию на внешние раздражители. У овец в ряде случаев нарушается зрение, по-видимому, в результате действия метаболита ТМТД — сероуглерода.

При хроническом отравлении дитиокарбаматами, особенно ТМТД, у крупного рогатого скота наблюдают прогрессирующую слабость, угнетение, взъерошенность шерстного волосяного покрова, пониженный аппетит, диарею, каловые массы с резким запахом сероводорода. У овец возможны ранние аборт, а также рождение нежизнеспособных ягнят с гипертрофией щитовидной железы. У поросят отмечают дерматиты, конъюнктивиты, отставание в росте.

Лечение

При остром отравлении ТМТД проводят 4-кратное (1 раз в день) одновременное подкожное введение специфического средства (антидота), включающего кокарбоксилазу (2мг/кг), лазикс (10мг/кг), 20%-ный раствор камфоры в масле (в терапевтической дозе), а также применяют внутрь 0,5%-ный раствор лимонной кислоты: крупным животным 1—2л, мелким—100—150 мл.

Патологоанатомические изменения

При остром отравлении животных наблюдают истощение, отек легких, очаги пневмонии, кровоизлияния и некрозы в паренхиматозных органах, дистрофию миокарда с множественными кровоизлияниями под эпи- и эндокардом, наличие серозного экссудата в подчелюстном пространстве и в тканях, окружающих крупные кровеносные сосуды. Селезенка уменьшена и уплотнена.

При гистологическом исследовании отмечают аплазию костного мозга (угнетение эритро- и лейкопоэза) и увеличение лобуляр-ных долей щитовидной железы, которые наполнены коллоидной массой. У кур, кроме того, выявляют псевдоэозинофильные инфильтраты и большое число атрезирующих фолликулов в яичниках, катаральный сальпингит (воспаление маточных труб), дегенеративные и застойные процессы в печени (С.Димитров и др., 1986).

Ветсанэкспертиза

Кроликов, перенесших отравление ТМТД и другими дитиокарбаматами, разрешается убивать на мясо через 20 дней, кур — через 25, овец — через 30 и свиней — через 40 дней. Мясо и внутренние органы при вынужденном убое, как и молоко и мясопродукты, содержащие ТМТД, в пищу не допускают.

Профилактика

Необходимо исключать контакт животных с дитиокарбаматами, строго соблюдать сроки ожидания и сроки убоя отравленных животных. Категорически запрещается использовать для кормления животных семена, протравленные ТМТД и препаратами, содержащими тирам. Промывание, проветривание, просушивание и другие манипуляции не освобождают семена от ТМТД (тирама). Протравленные семена используют только для посева; их нельзя хранить в складах с фуражным зерном.

Не следует использовать зеленые корма, скошенные вблизи плантаций, и пасти животных до истечения срока ожидания там, где проводилось опрыскивание дитиокарбаматами.

МДУ ТМТД составляет 0,01 мг/кг.