

Лекция № 3 **Токсикозы животных**
фосфорорганическими и карбаматными
пестицидами (ФОС и КП)

План.

- 1. Отравление животных фосфорорганическими соединениями**
- 2. Отравление животных карбаматными пестицидами**

1. Отравление животных фосфорорганическими соединениями.

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

2. Классификация по химическому строению

1. Производные фосфорной кислоты: ДДВФ (*ДДВФ* — *дихлофос*, *диметилдихлорвинилфосфат*), дихлорофос, гардона.
2. Производные тиофосфорной кислоты: метафос, метилтиофос, трихлорметафос-3, неоцидол, бромфос.
3. Производные дитиофосфорной кислоты: карбофос, фосфамид, фталофос.
4. Производные фосфоновой кислоты: хлорофос.
5. Также существуют соединения, относящиеся к производным пиродифосфорной, фосфористой, фосфиновой и тиодифосфористой кислот.

4. Классификация в зависимости от пути проникновения в организм

- **Контактные:** хлорофос, ДДВФ, метафос, этафос, циодрин, карбофос, неоцидол, трихлорметафос-3. Они проникают в гемолимфу членистоногих через хитиновые покровы. Эти препараты плохо проникают в растения и довольно быстро разрушаются. Срок ожидания составляет 6 дней.
- **Системные:** гардона, фозалон, гиподермин-хлорофос и другие препараты. Они проникают в растения, циркулируют с соками и вызывают гибель вредителей после поедания ими растений. Срок ожидания составляет 6 недель.
- **Контактно-системные:** гетерофос, антио, фосфамид - проникают в организм вредителей и при контакте и при питании.
- **Фумигантные** - проникают через органы дыхания. Это возможно только при применении препаратов в форме аэрозолей. Например, аэрозоль циодрина, эстрозоль.
- **Кишечные** - поступают в организм через кишечник.

5. По степени токсичности ФОСы подразделяются:

- 1. Сильнодействующие: тиофос, меркаптофос, метафос. Эти препараты практически не применяются.
- 2. Высокотоксичные: фосфамид, ДДВФ, фталофос, диазинон, фозалон, диметоат, циодрин.
- 3. Среднетоксичные: хлорофос, карбофос, трихлорметафос-3, и другие.
- 4. Малотоксичные: гардона, бромфос.
- По физическим свойствам ФОСы чаще желтовато-коричневые маслянистые жидкости с неприятным запахом, реже порошки (хлорофос, трихлорметафос-3, фосфамид, хлорвинфос). ФОСы плохо растворимы в воде (исключение составляет хлорофос), хорошо в органических растворителях: ацетоне, хлороформе и др. К ФОСам наиболее чувствительны кошки.

6. Причины отравлений

1. Нарушение правил противопаразитарных обработок животных; нарушение технологии приготовления рабочих растворов, слизывание животными инсектицидных растворов, завышение доз инсектоакарицидов, обработка ослабленных, истощенных, с поврежденной кожей животных; применение не свежих или приготовленных на горячей воде растворов ФОС и скученное содержание животных после проведения противопаразитарных обработок.
2. Скармливание растений, обработанных ФОСами не соблюдая срока ожидания.
3. Водопой животных из водоемов, загрязненными ФОСами.
4. Нарушение правил деакаризации и дезинсекции животноводческих помещений.
5. Отравление рыб при загрязнении водоемов.
6. Отравления пчел при обработке медоносов в период цветения.

7. Токсикодинамика

- ФОСы обладают **высокой липидотропностью**, легко проникают через фосфолипидный слой оболочек любых клеток, быстро всасываются через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, кожные покровы, слизистую органов дыхания;
- поступают в общий кровоток, а затем в различные органы и ткани, накапливаясь преимущественно в печени, головном мозге, сердечной и скелетной мышцах, почках, внутренней жировой ткани.
- В организме животных ФОС в зависимости от химической структуры подвергаются окислению, гидролизу и дехлорированию. В результате указанных реакций **из менее токсичных** исходных препаратов образуются в некоторых случаях **более токсичные**, так называемый «**летальный распад**» или «**летальный синтез**» (реакции токсикации).

8. Механизм действия ФОС

- Механизм действия ФОВеществ на организм животного и человека заключается в **нарушении каталитической функции ферментов холинэстераз**. Вследствие этого возникает расстройство обмена ацетилхолина, выражающегося в характерных изменениях функций центральной и вегетативной нервной систем, а также в нарушениях деятельности внутренних органов и скелетной мускулатуры.
- Различают **три типа холинэстераз: ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза и бензоилхолинэстераза**. Ведущую роль в гидролизе ацетилхолина принадлежит ацетилхолинэстеразе.

9. Механизм действия (продолжение)

- При взаимодействии холинэстеразы с ФОВ образуется устойчивый к гидролизу фосфорилированный фермент, не способный взаимодействовать с молекулами ацетилхолина и утративший основную каталитическую функцию. В результате в синапсах центральной и периферической нервной системы накапливается ацетилхолин, повышается проницаемость постсинаптических мембран что усиливает транспорт Na^+ и K^+ по градиенту концентрации и вызывает деполяризацию клеточных мембран. Все это приводит к возбуждению холинергической иннервации и холиномиметическому эффекту. **ФОСы** оказывают также прямое блокирующее воздействие на холинорецепторы.
- Кроме того, **ФОС** угнетают активность фермента транспортной Na^+ K^+ зависимой АТФ-азы, что ведет к торможению активного транспорта электролитов и препятствует восстановлению потенциала покоя на мембранах нервных клеток, что в последующем ведет к параличу холинергической иннервации.

11. Эффекты холиномиметического действия

- Проявляются: в **мускариноподобных**, **никотиноподобных** и **курареподобных** эффектах.
- **Мускариноподобный** эффект характеризуется миозом (сужением зрачков), бронхоспазмом, вплоть до удушья, отёком легких, булькинием, слюнотечением, повышенным потоотделением (у людей кожа мокрая, холодная, липкая) и усилением перистальтики.
- **Никотиноподобный** эффект - повышением кровяного давления, возбуждением и последующим параличом центральной нервной системы. Со стороны сердца может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.
- **Курареподобный** эффект - понижением тонуса скелетной мускулатуры, особенно шейных и мышц грудной клетки).
- Накопление ацетилхолина в крови приводит к повышению проницаемости кровеносных сосудов и кровоизлияниям в жизненно-важных органах. Смерть обычно наступает из-за дыхательной недостаточности.

11. Клинические признаки

- Картина отравлений ФОСами однотипна и различия зависят:
- От степени выраженности симптомов возбуждения центральных и периферических М- и Н-холинореактивных систем, в скорости развития токсического процесса и зависят от особенностей всасывания, распределения и выделения ФОС.
- Отравление может протекать **молниеносно, остро и хронически.**
- **Молниеносное** течение возможно при обработке животных растворами хлорофоса приготовленных на горячей воде, в результате чего из хлорофоса образуется ДДВФ, который в 6-10 раз токсичнее.

12. Признаки молниеносного течения

- Признаки отравления проявляются спустя 15-20 минут после обработки и сопровождаются резким двигательным возбуждением, угасанием зрительных и слуховых рефлексов, нарушением координации движений, резкой ригидностью (состоянии повышенного тонуса) скелетной мускулатуры, безудержным движением вперед. Нередко у животных можно наблюдать характерную позу «молельщика». Также наблюдаются гиперсаливация, затрудненное дыхание, гиперкинез и парез языка. Смерть животных наступает спустя 1-1,5 часа с явлениями асфиксии.

13. Признаки острого течения

- При остром отравлении препаратами **контактного действия** признаки отравления проявляются спустя **15-20 минут**, **системными 2-6 часов**.
- Для **острого течения отравления** характерно общее возбуждение, пугливость, сужение зрачков, экзофтальмия, нарушение аккомодации глаза, вследствие чего развивается близорукость, бронхоспазм, дыхание становится замедленным, позднее частым и поверхностным. Отмечается кашель, цианоз слизистых оболочек, обильное слюно- и слезотечение, потливость. Диарея и частый диурез приводят к обезвоживанию организма.
- У лошадей возможны колики, бронхоспазм, потоотделение, паралич языка и нижней губы;
- у свиней и собак – рвота, бронхоспазм, цианоз;
- у КРС отмечается саливация, атония преджелудков, асфиксия.
- У птиц – судорожное подергивание крыльями, судороги конечностей, цианоз гребешка и сережек.
- **Смерть** животных наблюдается в течение суток, иногда на 5-6. В некоторых случаях отравление может быть несмертельным.

14. Хроническое течение

- Развивается при длительном скармливании кормов, загрязненными ФОС.
- **Отмечается** общее угнетение, потеря аппетита, продуктивности, сужение зрачков, мышечная слабость. Животные малоподвижны. После прекращения скармливания признаки исчезают спустя 30-40 дней.
- *При остром течении отравления за счет сгущения крови повышается содержание гемоглобина на 10-30%, эритроцитов от 15 до 80%, лейкоцитов на 20-40%. Характерно снижение активности ацетилхолинэстеразы на 35-90% в зависимости от степени отравления.*

15. Патологоанатомические изменения.

- При **остром отравлении отмечают:** катаральный гастроэнтерит, геморрагический диатез, застойную гиперемию мозга, печени, селезенки, дистрофию паренхиматозных органов и сердца, сужение зрачка, сохраняющееся не более 2 часов, цианоз слизистых оболочек.
- При **хроническом отравлении** обнаруживают глубокие гемодинамические и дистрофические изменения в головном мозге и паренхиматозных органах (печень, почки, сердце) вследствие значительного повышения проницаемости стенки сосудов.
- К **осложнениям относят** пневмонии, поздние интоксикационные психозы и полиневриты.

16. Диагностика и лечение

- **Диагностика комплексная** с учетом данных анамнеза, клинических признаков, результатов химико-токсикологического анализа на наличие ФОС, активности ацетилхолинэстеразы.
- **Лечение:** 1) удаление яда из желудочно-кишечного тракта и с кожи. С кожи ФОС-ы удаляют смывая их обильным количеством воды с добавлением моющих средств.
- 2) **Комплексная специфическая терапия** при острых отравлениях ФОС основана на блокировании холинорецепторов - создании препятствия для токсического действия эндогенного ацетилхолина, а также на восстановление активности ингибированной холинэстеразы с целью нормализации обмена ацетилхолина. Комбинированно применяют холинолитики- препараты атропина и реактиваторы холинэстеразы-оксимы. **Антидоты** необходимо применять как можно раньше.

17. Использование холинолитиков

- **Атропина сульфат** - холинолитик периферического действия. Вводят подкожно, реже внутривенно и внутримышечно крупному рогатому скоту, овцам и козам 0,5 мг/кг; лошадям и свиньям 1 мг/кг; собакам и кошкам 0,2-2,0 мг/кг; птице и рептилиям 0,1-0,2 мг/кг.
- Атропин вводят через каждые 20 минут до устранения мускариноподобных явлений - появления сухости кожи и слизистых, расширения зрачка.
- **Тропацин** - холинолитик центрального и периферического действия. Белый кристаллический порошок, растворим в воде, стерилизуется. Вводят подкожно: крупному рогатому скоту 1 мг/кг, другим видам животным - 5 мг/кг в форме 10% -го раствора.

18. Реактиваторы холинэстеразы

- **Дипироксим (ТМБ-4).** Выпускают в виде 15% раствора в ампулах по 1 мл и в порошке. Применяется **внутримышечно, реже внутривенно:** 2-5 мг/кг, с интервалом 1-3 часа.
- **Пралидоксим.** Применяется **внутримышечно, реже внутривенно:** крупному рогатому скоту от 25 до 50 мг/кг, лошадям 20 мг/кг, собакам и кошкам 20-50 мг/кг. Применяют его в виде 20% раствора через каждые 1- 8 часов. Выпускают во флаконах по 1,0 г.
- **Диэтиксим.** Проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает слабое холинолитическое действие. Применяется **внутримышечно, реже внутривенно:** крупному рогатому скоту 2 мг/кг, животным других видов 10-15 мг/кг, с интервалом 3-4 часа. Выпускают в виде 10% раствора в ампулах по 5 мл. Целесообразно сочетание с дипироксимом.
- **Реактиваторы вводят только в первые сутки отравления.**

19. ПРОДОЛЖЕНИЕ

- **Фосфолитин**- густая маслянистая жидкость, растворимая в воде, не стерилизуется; **М- и Н- холинолитик центрального и периферического действия.** Применяют в виде 75% раствора внутримышечно в дозах: крупному рогатому скоту и лошадям 10,0-12,0 мл; свиньям 1,5 мл; собакам 0,3 мл.
- Можно применять смесь, которую первоначально готовят отдельно: 75 % раствор фосфолитина и 20 % раствор дипироксима.
- Смешивают из расчета 1,5 частей раствора фосфолитина и 1 часть дипироксима. Эту смесь вводят внутримышечно в следующих дозах: крупному рогатому скоту и лошадям 15,0 мл; свиньям 2,5 мл; мелкому рогатому скоту 1,0 мл; собакам 0,5 мл.
- **Спазмолитин** – вводят подкожно или внутримышечно крупным животным от 0,1 до 0,5 г.

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

20. Ветеринарно-санитарная экспертиза

- Убой животных на мясо в **агональном** состоянии **запрещен**. Разрешен только спустя определенное время. Например, после обработки ДДВФ и циодрином спустя 7 дней, амидофосом, карбофосом - 20 дней, хлорофосом - 30 дней.
- При обнаружении метафоса, хлорофоса, циодрина, ДДВФ туши утилизируют. В других случаях используют установленные уровни МДУ.
- Например, дифос - 1 мг/кг, амидофос - 0,3 мг/кг, байтекс - 0,2 мг/кг.

21. Отравление животных производными карбаминовых кислот и синтетическими пиретроидами.

- **1. Отравление животных СЕВИНОМ**
- Севин (карборил, карбомат) производное карбаминовой кислоты. Кристаллический порошок, плохо растворим в воде, хорошо в большинстве органических растворителей. Инсектицид контактного и частично кишечного действия. Кожно-резорбтивная токсичность выражена слабо. **В настоящее время Севин запрещен к применению.**
- Байгон (пропоксур). Кристаллический порошок, плохо растворим в воде, хорошо в большинстве органических растворителей. Инсектоакарицид. Входит в состав препаратов серии «Больфо» (**Высокотоксичны**).
- Бенлат, беномил и фундазол применяют как фунгициды для протравливания семян различных растений. **Малотоксичные** - LD_{50} для крыс 8000 мг/кг.
- Карбофуран (алифур, фурадан). Инсектицид и нематоцид системного действия для предпосевной обработки семян свеклы. Оказывает антихолинэстеразное действие. Гибель животных наступает через 1-4 часа.
- Примор (пиримикарб). Афицид (ТЛЯ). Малотоксичен для пчел и полезных насекомых.

22. Токсикодинамика

- Производные карбаминовой кислоты обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу, снижают осмотическую резистентность эритроцитов, нарушают проницаемость клеточных мембран в результате чего подавляется активный транспорт Na^+K^+ .
- Угнетают активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, ксантиноксидазы в печени, что приводит к снижению ее детоксикационной функции. Наблюдается стойкая гипергликемия из-за блокады оксидоредуктазных ферментов на фазе окисления глюкозы в пирувиноградную кислоту.

23. Клинические признаки и патологоанатомические изменения

- **Клинические признаки.** При остром отравлении севинном и другими производными карбаминовой кислоты у животных **отмечается** беспокойство, потливость, атаксия, гиперсаливация, одышка, тремор жевательных мышц, а затем всего тела. Бронхоспазм. Если не наступает асфиксия, то проявление интоксикации уменьшается, а спустя 10-16 ч координация движения улучшается, саливация и слезотечение прекращается.
- Выздоровление наступает через 24-72 часа.
- **Патологоанатомические изменения.** Гиперемия и жировая дистрофия печени. В почках гемодинамические расстройства. Эмфизема и отек легких. Гиперплазия фолликулов селезенки. Спазм кишечника.
- Отек оболочек головного мозга.

Диагностика и лечение

- **Диагностика** комплексная.
- **Лечение.** Освобождают желудочно-кишечный тракт от содержимого. Назначают адсорбенты, слабительные. Яд с кожи и волосяного покрова смывают мыльной водой, 0,25%-ным раствором аммиака или 5% раствором натрия гидрокарбоната не растирая кожу. Подкожно или внутримышечно вводят кокарбоксилазу 0,002 г/кг, тропацин и бензогексоний по 0,005г/кг; атропина сульфат и витамин В₁.
- В случае гипотензии внутривенно вводят изотонический раствор натрия хлорида в дозе 20,0 мл/кг. При судорогах применяют фенобарбитал 0,01-0,02 г/кг или диазепам 0,0005 г/кг. **Противопоказаны аминогликозиды**, они усугубляют паралич поперечно-полосатой мускулатуры.

25. ВСЭ

- **ВСЭ.** Убой животных перенесших отравление на мясо разрешен: кроликов 10 дней, овец 20, свиней через 35 дней после выздоровления. В течении 6 суток сецин выделяется с молоком. Остаточные количества в мясе свина 0,2-0,5 мг/кг, байгона 0,05 мг/кг.

26. Отравление животных ТМТД

- ТМТД-тетраметилтиурамдисульфид (тирам) производное дитиокарбаминовой кислоты, **фунгицид**. Кристаллический порошок белого или кремового цвета. Нерастворим в воде, хорошо растворяется в ацетоне, хуже в спирте и эфире. Стоек в окружающей среде. Выпускают в форме 80%-ого смачивающегося порошка. LD₅₀ для крыс 400 мг/кг, кроликов 210, овец 225, человека 50 мг/кг. Максимально переносимая доза для кур и свиней 500 мг/кг, КРС 400 мг/кг. Препарат применяют для протравливания семян практически всех культур. Препарат входит в состав комплексных препаратов: витавакс 200, кемикар-Т, фенорам супер, раксил-Т.

27. Токсикодинамика

- Дитиокарбаматы – это аллергены. В желудочно-кишечном тракте расщепляются до сероуглерода и диметиламина. Снижается осмотическая резистентность эритроцитов, уровень кальция в крови, угнетается активность пируват- и сукцинатдегидрогеназы печени. Сероуглерод при остром отравлении оказывает наркотическое и нейротоксическое действие. Нарушается синтез и нуклеиновых кислот, отмечается их деструкция. Хроническое воздействие в малых концентрациях приводят к заболеванию центральной, вегетативной, периферической нервной систем, эндокринных и внутренних органов, системы крови.

28. Клинические признаки

- При остром отравлении симптомы наблюдаются через 6-12 часов с выраженным влиянием на ЦНС. Животное угнетено, нарушается координация движений, анорексия, диарея, фекалии с примесью крови, бронхит, бронхоспазм, конъюнктивит, тахикардия. На последней стадии отравления отмечают парезы и параличи конечностей, выраженную депрессию. Может нарушаться зрение (сероуглерод). При хронических отравлениях отмечают прогрессирующую слабость, угнетение, пониженный аппетит, диарею, фекалии с запахом сероводорода. У овец возможны ранние аборты, рождение нежизнеспособного молодняка с гипертрофией щитовидной железы. У поросят отмечают дерматиты, конъюнктивиты, отставание в росте.

29. Патологоанатомические изменения

- При остром отравлении отмечают отек легких, пневмонию, кровоизлияния и некрозы в паренхиматозных органах. Дистрофия миокарда, наличие серозного экссудата в подчелюстном пространстве и в тканях окружающие крупные сосуды. В хронических случаях отмечается дистрофические процессы паренхиматозных органов, гастроэнтерит. Коллоидный зоб.

30. Диагностика, лечение. ВСЭ

- **Диагностика.** Комплексная.
- **Лечение.** Удаляют содержимое желудка и кишечника. Назначают адсорбенты, вяжущие и обволакивающие. Подкожно вводят кокарбоксилазу 0,002 г/кг, фуросемид 0,002-0,01 г/кг, и 20% раствор камфоры в масле 1 раз в день. Внутрь применяют 0,5% раствор лимонной кислоты: крупным животным 1-2 л, мелким 100-150 мл. В качестве антидота применяют витамин В₆ в дозе 0,005 г/кг внутримышечно 1 раз в день. Назначают глутаминовую кислоту в дозе 0,05 г/кг внутрь 4 раза в день.
- **ВСЭ.** Убой животных перенесенных отравление на мясо разрешен: кроликов 20 дней, овец 30, кур 25 свиней через 40 дней после выздоровления. Мясо и внутренние органы при вынужденном убое, как и молоко и мясопродукты, содержащие ТМТД, в пищу не допускают.

31. Отравление животных гербицидами производными карбаминовых кислот

- **Триаллат (Авадекс БВ).** Светло-бурый порошок с неприятным запахом. **Малотоксичен.** Нетоксичен для пчел и других полезных насекомых. Оказывает мутагенное действие, гонадотоксический и эмбриотоксический эффекты, которые выражены более значительно. Применяют для борьбы с овсюгом на посевах пшеницы яровой, ячменя и гороха на зерно и плевелом льняным на посевах льна.
- **Ронит, (шабет, циклоат)** маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Выпускают в форме 72%-ного эмульгирующегося концентрата. **Малотоксичен.** Применяют для уничтожения однолетних злаковых и двудольных сорняков на посевах сахарной, столовой и кормовой свеклы.
- **Этамп и витокс.** Прозрачные жидкости с неприятным запахом. Выпускают в форме 72%-ного эмульгирующегося концентрата. **Малотоксичные.** Применяют как гербициды для уничтожения однолетних злаковых и двудольных сорняков на посевах сахарной, столовой и кормовой свеклы, клевера, люцерны, подсолнечника.

32. 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. В организме образуют меркаптан (сернистые аналоги спиртов), углекислый газ и аммиак. В последующем меркаптан превращается в спирт и окисляется до углекислоты и воды. Путем микросомального окисления образуются сульфоксиды тиокарбоматов с последующим их расщеплением глутатионтрансферазой до соответствующих меркаптоподобных соединений. Таким образом происходит детоксикация тиокарбоматов. Триаллат и другие тиокарбаматы могут снижать активность ацетилхолинэстеразы, пируватдегидрогеназы в печени и вызывать гипергликемию.

33. Клинические признаки. Патологоанатомические изменения

- **Клинические признаки.** Интоксикация развивается медленнее, чем при отравлении производными карбаминовой кислоты. При остром отравлении отмечают возбуждение, затем угнетение, гиперсаливацию, одышку, тремор скелетных мышц, атаксию, тонические или клонические судороги, парезы. Хронические отравления сходны с клиникой острых отравлений и носят периодический характер.
- **Патологоанатомические изменения.** Венозная гиперемия печени, почек и миокарда, с явлением белковой, а в ряде случаев жировой дистрофии. Кишечник и мочевой пузырь сокращены. При хроническом токсикозе отмечают морфологические изменения в щитовидной железе.

34. Диагностика, лечение ВСЭ, профилактика.

- **Диагностика** комплексная. Дифференцируют от отравления ХОС.
- **Лечение.** В основном симптоматическое, холинолитики и другие препараты применяемые для лечения животных при отравлении севином и ТМТД.
- **ВСЭ.** Мясо вынужденно убитых животных, после физико-химических и бактериологических исследований в зависимости от результатов направляют на изготовление вареных колбас или утилизируют.
- **Профилактика.** Необходимо строго соблюдать сроки регламентации выпаса животных вблизи посевов, где использовали тиокарбаматы. МДУ триаллата в зерне 0,05 мг/кг.