

MEDYCINA WETERYNARYJNA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CZASOPISMO POŚWIĘCONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

REDAKCJA: Redaktor naczelny: Prof. Dr T. Żuliński (Lublin), zastępcy redaktora naczelnego: Prof. Dr H. Szwejkowski (Warszawa), Prof. Dr G. Staśkiewicz (Lublin), Redaktor naukowy: Prof. Dr E. Prost (Lublin), Członkowie Komitetu Redakcyjnego: Prof. Dr B. Gancarz (Wrocław), Dr K. Morawski (Piaseczno), Dr Z. Wojtatowicz (Warszawa).

WSPÓŁPRACOWNICY: Prof. Dr W. Bielański (Kraków), Prof. Dr J. Brill (Warszawa), Prof. Dr M. Cena (Wrocław), Prof. Dr A. Chodkowski (Lublin), Prof. Dr E. Domański (Warszawa), Prof. Dr Z. Finik (Lublin), Prof. Dr R. Harnach (Brno — CSRS), Prof. Dr R. Hoppe (Warszawa), Prof. Dr H. Janowski (Puławy), Prof. Dr T. Jastrzębski (Lublin), Doc. Dr T. Kobusiewicz (Zduńska Wola), Prof. Dr S. Koeppel (Warszawa), Dr F. Kozłowski (Puławy), Prof. Dr S. Krauss (Puławy), Dr J. Lipnicki (Warszawa), Lek. wet. mgr praw W. Lutyński (Warszawa), Dr S. Majdan (Puławy), v-Dyr. S. Mastalerz (Warszawa), Dr K. Millak (Warszawa), Prof. Dr S. Nyrek (Warszawa), Dyr. Dr H. Oberfeld (Warszawa), Prof. Dr W. Pezacki (Poznań), Dr T. Pustówka (Katowice), Prof. Dr H. Röhrer (Riems — NRD), Dyr. S. Ryszkowski (Warszawa), Prof. Dr A. Senze (Wrocław), Dr S. Spiewak (Piotrków), Prof. Dr J. Szafłarski (Katowice), Prof. Dr E. Szyfelbejn (Warszawa), Prof. Dr A. Stryszak (Warszawa), Dr S. Wadowski (Olsztyn), Dr M. Wiślocki (Piotrków Kuj.), Doc. Dr J. Wiśniewski (Bydgoszcz), Prof. Dr A. Zakrzewski (Wrocław), Dyr. J. Zuberbier (Warszawa), Prof. Dr E. Zarnowski (Warszawa), Doc. Dr A. Zembracki (Wrocław).

PATOLOGIA I TERAPIA

STEFAN KOSSAKOWSKI, JANUSZ KUJAWSKI

Puławy

Zatrucia zwierząt domowych fosforoorganicznymi środkami ochrony roślin

Z Ośrodka Badawczego Służby Weterynaryjnej.

Obecnie na całym świecie obserwuje się intensywny rozwój zainteresowania chemicznymi środkami ochrony roślin (pestycydami). Stosowane są one w celu zabezpieczenia środków spożywczych i cennych surowców przed poważnymi stratami. Wielkość tych strat oceniana jest obecnie na 10—20 miliardów funtów szterlingów, tj. 15—30% ogólnej wartości produkcji rolniczej w świecie (wg 13). W Polsce roczne straty ocenia się na 15—20 miliardów złotych (wg 34).

Poważny postęp w stosowaniu pestycydów obserwuje się również w naszym kraju, a mianowicie planuje się zwiększenie powierzchni „chronionej” z 4 mln ha w 1960 r. do 16 mln ha w 1965 r. (34), a w związku z tym przewiduje się, że produkcja tych środków osiągnie w 1965 r. 130000 ton (35).

Wśród stosowanych obecnie pestycydów dominują związki fosforoorganiczne (fo), które mogą powodować zatrucia u ludzi i zwierząt domowych. Niekiedy są nawet podejrzewane o działanie rakotwórcze (26). Przyczyną zatruc jest najczęściej karmienie zwierząt skażoną paszą. Również dość częste są przypadki zatrucia zwierząt przy stosowaniu niektórych związków fo do zwalczania pasożytów zewnętrznych i robaczyc.

Radkiewicz (51) np. opisuje przypadek zatrucia krów lucerną pochodzącą z pola sąsiadującego z opryskiwanym (merkaptosem) przed 4—10 dniami sadem, jak też cieląt karmionych mlekiem pochodzącym od tych krów. O zatruciach bydła czy też świń pestycydami fosforoorganicznymi donoszą również inni autorzy (3, 21, 22, 24, 52), a u psów *Faull i Wilkinson* (14). Również opisany w *Medycynie Weterynaryjnej* przez *Lisa* (37) przypadek zatrucia konia nacią ziemniaczaną, jak wskazują podane przez autora objawy kliniczne, był prawdopodobnie wywołany jednym z pestycydów fosforoorganicznych. Prócz zatruc zwierząt domowych notowano również zatrucia zwierząt łownych, pszczoł i ryb (22). Możliwość zaś zatruc zwierząt preparatami fo przy zwalczaniu pasożytów poruszają *Radeleff* (53), *Lane* i wsp. (36), *Brown* (7) i inni.

Pestycydy fo stosowane w Polsce

Wykaz ważniejszych, stosowanych powszechnie pestycydów fo przedstawiono w tab. 1 (wg 5).

W Polsce produkuje się dwie substancje fo, na których oparte są następujące preparaty:

Azofos ylisty, zawierający 2% metyloparathionu — środek owadobójczy.

Tab. 1

Nazwa handlowa	Zakres stosowania	LD ₅₀ dla szczurów w mg/kg	Zakaz użytkowania plodów w ciągu dni
Dipterex	Sady, warzywa, dezynfekcja sanitarna	62	7—10
Disyston	Buraki, ziemniaki	10	brak danych
Ekatin	Buraki, ziemniaki, sady	250	42
E.P.N.	Sady, warzywa	14—42	brak danych
Malathion	Sady, warzywa	1840	7
Metasystox	Buraki, warzywa, sady	138	21
Metyloparathion	Sady, warzywa, chmiel	14—42	14
Parathion	Sady, warzywa, chmiel	1,9—7	14
Systox (Demeton)	Buraki, ziemniaki	12	42
T.E.P.P. (Bladan)	Owady ssące i gryzące	1,9—7	szybko rozkłada się

Azofos płynny 30%, zawierający 30% metyloparathionu — środek owadobójczy.

Foschlor płynny 50%, zawierający 50% związku fo odpowiednika Dipterexu — środek owadobójczy.

Foschlor R-20, zawierający 20% związku fo odpowiednika Dipterexu — środek owadobójczy.

Prócz powyższych środków dodatkowo importuje się Metasystox, Disyston, Ekatin. Wśród preparatów stosowanych w zwalczaniu pasożytów zwierząt znane są Trichlorophon, Bubulin, Ruelen, Etrolen, Konnel, Bayer 21/199 i inne.

Mechanizm działania

Pestycydy fo zawdzięczają swoje efekty farmakologiczne głównie zdolności unieczynniania esterazy cholinowej (ECh), enzymu rozkładającego w tkankach acetylocholinę (ACh), której rola w przenoszeniu impulsów nerwowych została wyczerpująco przedstawiona w pracach Aniczkowa (1), Kibiakowa (31), Turpajewa (64), Feldberga (15), Mak Ilzeja (42), Nachmansohna (46) i innych. Unieczynnienie zaś ECh prowadzi do kumulacji ACh i w rezultacie do nadmiernego pobudzenia układu parasympatycznego.

Tego rodzaju działaniem odznaczają się farmakologiczne środki parasympatykomimetyczne (fizostygmina, prostygmina, neostygmina), które łączą się z ECh i dają kompleks enzym-inhibitor nie mogący już reagować z cząsteczką ACh. Siła oraz czas działania tych środków zależy od szybkości odwracalnej reakcji dysocjacji kompleksu enzym-inhibitor. Połączenie fizostygminy z ECh, wzmagające bodźce cholinergiczne jest jednak nietrwałe, odwracalne — ECh po jej uwolnieniu odacetylowuje ACh i kładzie kres jej aktywności.

Do tej grupy środków, zwanych też antycholinesterazowe, należą związki fo, które inaktywują enzym przez jego fosforylację tworząc kompleks enzym-inhibitor. Kompleks ten dysocjuje jednak bardzo powoli i czas reaktywacji enzymu jest bardzo długi i praktycznie reakcja ta jest nieodwracalna (11, 19, 32, 38, 48, 58, 61). Durham i Hayes (12) podają np., że szybkość regeneracji ECh jest równoznaczna z wymianą erytrocytów w krwiobiegu i waha się w granicach 90—100 dni. Regeneracja więc enzymu zachodzi wg nich ze stałą szybkością około 1% dziennie w stosunku do poziomu normalnego.

Zahamowanie ECh powoduje nagromadzenie się w ustroju ACh i objawy zatrucia z parasympatykonią, prowadzące do zejścia śmiertelnego.

W wyniku działania inhibitora następuje we krwi obniżenie się poziomu ECh, poprzedzające na ogół objawy kliniczne zatrucia. Wielu autorów stwierdza pewnego rodzaju równoległość w spadku poziomu ECh we krwi i rozwoju objawów klinicznych (24, 29, 41, 56, 58). W związku z tym, określanie poziomu ECh jest powszechnie zalecane, jako podstawowe badanie diagnostyczne przy zatruciach związkami fo. Oczywiście do badań tych nieodzowna jest znajomość normalnego poziomu ECh u poszczególnych gatunków zwierząt. Z powodu braku tego rodzaju danych krajowych przedstawiono poniżej wskaźniki aktywności ECh określone przez Haisa i wsp. (23) metodą elekrometryczną Michela w modyfikacji Janoka-Liška.

Zwierzęta	Ilość zwierząt badanych	Aktywność ECh surowicy w mV/godz.	Aktywność ECh krwi-niek w mV/godz.
Konie	36	71 — 107,5	34,4 — 100,7
Bydło	29		
Świnie	33	12 — 32,5	23,9 — 47
Owce	40		
Króliki	31	11,8 — 31,6	

W związku z kliniczną interpretacją wyników pomiarów aktywności ECh we krwi, Jolly (27) uważa, że jej spadek o 30—40% ma małe kliniczne znaczenie, co pokrywa się w pewnym stopniu z danymi Barnesa (6), Rickera i Wescoe'a (56), którzy za wartość graniczną uważają spadek o 50%, czy Gage'a (wg 27) który za niebezpieczny uważa spadek o 60%. Naturalnie, że zmniejszenie się aktywności, niższe procentowo od podanych, jakkolwiek może nie wywoływać zmian klinicznych, to jednak powoduje zachwianie równowagi fizjologicznej ustroju. Potwierdzają to między innymi badania Shelly'ego (59), który stwierdził wzrost napięcia mięśniowego na izolowanym jelicie królika przy 20% spadku aktywności ECh we krwi. Bardzo istotne wydaje się również stwierdzenie Olivera i Funnela (49), że pomiar aktywności tylko pseudocholinesterazy nie ma większego znaczenia diagnostycznego.

Zależność aktywności ECh od stopnia zatrucia Melichar i Hais (43) wykorzystali do oznaczania toksyczności związku fo in vivo tzw. testem inhibicyjnym (I₅₀). Wyraża się on dawką doustną związku w mg/kg ż.w., która w ciągu 24 godz. zmniejsza aktywność ECh do 50%. Powyższe kryterium uważają oni za korzystne, zwłaszcza w odniesieniu do dużych zwierząt, u których określenie LD₅₀ jest zbyt kosztowne.

Toksyczne działanie związków fo na zwierzęta zależy zarówno od struktury chemicznej poszczególnych preparatów, jak i ich fizykochemicznych właściwości, określających zdolność wchłaniania się tychże związków w organizmie. Mniejszą toksyczność dla zwierząt wykazują niższe pochodne kwasu dwumetylotiofosforowego, estry dwumetylowe kwasu maleinowego jak również fosforany alkilowe osłabione wprowadzeniem jonu chloru i podobne. Bardzo wysoką natomiast toksycznością odznaczają się estry kwasu fluorofosforowego (wg 45).

Godny podkreślenia wydaje się fakt, że niektóre związki fo (np. Schradan-ester tiofosforowy) wykazują *in vitro* stosunkowo słabą aktywność i dopiero *in vivo* następuje bardzo silny wzrost ich aktywności, w wyniku zachodzącej w wątrobie ich przemiany metabolicznej na związki fosforowe (38).

Znamienne jest również opisane przez Frawleya i wsp. (16) zjawisko synergizmu (potentiation) związków fo, polegające na tym, że niektóre stosowane łącznie są bardziej toksyczne, niż stosowane oddzielnie. Autorzy ci donoszą że 50% szczurów padło po podaniu 1/10 LD₅₀ malathionu i EPN. Efekty stosowania u psów tego rodzaju kombinacji były jeszcze bardziej wyrażone, gdyż wszystkie padły po 1/40 LD₅₀ malathionu i 1/50 LD₅₀ EPN. U szczurów podanie 500 ppm malathionu lub 25 ppm EPN pozostaje bez efektu, zaś podanie razem powoduje spadek ECh o 21%. U psów 100 ppm malathionu lub 20 ppm EPN daje efekty minimalne a w kombinacji spadek ECh o 68%.

Jako działające synergetycznie Du Bois (wg 48) podaje malathion + EPN, malathion + dipterex, guthion + dipterex.

Prócz działania synergetycznego możliwe jest również antagonistyczne działanie niektórych związków fo, a mianowicie parathion + malathion, parathion + guthion, dipterex + EPN, dipterex + systox, malathion + guthion, systox + guthion (Du Bois).

Duży wpływ na charakter działania toksycznego ma również zdolność związku do rozpuszczania się w tłuszczach, warunkująca jego przenikanie do komórek ośrodkowego układu nerwowego, np. oktametyl podany w LD₁₀₀ hamuje aktywność ECh mózgu jedynie w 10% (30), a Gd-42 w 3—8%, przy czym obserwuje się pewne różnice aktywności w różnych częściach mózgu (68).

Symptomatologia zatruc

Szczegółowa symptomatologia zatruc różnymi związkami fo została przedstawiona w całym szeregu publikacji (4, 8, 12, 19, 27, 28, 33, 40, 45, 48, 49, 54,

55, 58, 60, 63), które zgodnie wskazują na fakt, że toksyczne działanie tych związków występuje przy różnych sposobach skażenia (inhalacje, skażenia peroralne, naskórne), przy czym obraz zatrucia, mimo pewnego zróżnicowania objawów, pozostaje w zasadzie nie zmieniony. Objawy zatrucia mogą bowiem być miejscowe lub ogólne, mogą różnić się szybkością występowania, nasileniem i przebiegiem, w zależności od drogi wniknięcia i stopnia wchłaniania się środka.

Podział objawów zatrucia, które z punktu widzenia klinicznego są najistotniejsze, oparty jest na właściwościach farmakologicznego oddziaływania środków antycholinesterazowych i przedstawia się następująco:

Objawy muskarynopodobne, występujące skutkiem narastania ACh na zakończeniach nerwowych mięśni gładkich, drzewa oskrzelowego, jelit, pęcherza, zrenicy.

Objawy nikotynopodobne, będące następstwem zwiększonej ilości nierozłożonej ACh w zwojach układu autonomicznego oraz na zakończeniach nerwowych mięśni prądkowanych.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, wywołane nagromadzeniem się ACh w rdzeniu kręgowym i mózgu. Występowanie objawów obserwuje się w różnych czasowych odstępach od chwili skażenia, które są zależne od różnych czynników, a mianowicie:

- a) sposobu absorpcji (śródotna, oddechowa, skórna),
- b) czasu trwania ekspozycji (jednorazowa, powtarzające się),
- c) różnych bliżej nie wyjaśnionych czynników indywidualnych (indywidualna wrażliwość, przebyte choroby, wiek itp.),
- d) fizykochemicznych właściwości związków fo (rozpuszczalność, stan skupienia).

Objawy muskarynopodobne w zatruciu ogólnym pojawiają się zwykle jako pierwsze. Są one następstwem nagromadzenia ACh w pozazwojowych zakończeniach nerwów cholinergicznym mięśni gładkich, mięśnia sercowego i gruczołów. Charakteryzują się one zwężeniem źrenic (niekiedy rozszerzeniem — 10), łzawieniem, brakiem łaknienia, mdłościami, wymiotami, biegunką, ślinotokiem, poceniem się, wzmocnionym wydzieleniem oskrzeli, bradykardią. Niekiedy kolejność symptomów może ulegać zmianie w zależności od drogi wniknięcia trucizny.

Przy zatruciu drogą pokarmową objawy żołądkowo-jelitowe pojawiają się zwykle najwcześniej, natomiast potliwość i drżenie włókienkowe mięśni najwcześniej pojawiają się przy skażeniu naskórnym. Ostrzejsze zatrucia, jakakolwiek drogą wywołane, powodują zwiększenie perystaltyki, wymioty, biegunkę, ślinotok, łzawienie i duszność. W niektórych przypadkach jest słyszalny oddech charczący. Bardziej ostre objawy obejmują częste oddawanie moczu i kału, wybitne wzmocnienie wydzielniczości oskrzelowej i niekiedy nawet rozedmę płuc.

Objawy nikotynopodobne pojawiają się zwykle, gdy objawy muskarynopodobne osiągną już pewne określone nasilenie w wyniku nagromadzenia się nierozłożonej ACh w zwojach układu autonomicznego oraz na zakończeniach nerwowych mięśni prądkowanych (blokady nerwowo-mięśniowej). Oznaczają się one osłabieniem mięśni, drżeniem włókienkowym mięśni i drgawkami toniczno-klonicznymi. Według Pribilla (wg 24) drżenie włókienkowe mięśni pojawia się najwcześniej na powiekach i języku, a następnie przechodzi na mięśnie twarzy i szyi. Intensywna ekspozycja powoduje silne osłabienie mięśni, obejmujące również muskulaturę oddechową. Może przy tym mieć miejsce łagodna, lub umiarkowana zwyczajka ciśnienia tętniczego krwi.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego występują przy zatruciach związkami fo jako ostatnie, z tym, że po dawkach niższych poprzedzane są objawami żołądkowo-jelitowymi (muskarynowe), a po

wyższych dawkach objawami muskarynowymi, a potem nikotynowymi. Za objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego przyjmuje się we wczesnym stadium zatrucia niepokój, oszołomienie i emocjonalną labilność, w przypadkach cięższych ataksję, drgawki, bezsenność i wreszcie w bardzo ciężkich przypadkach (dawki śmiertelne) niezdolność ruchową, brak odruchów, oddech Cheyne-Stokesa. Pochodzenia ośrodkowego są również zmiany ciepłoty wewnętrznej (do 39°), leukocytoza, a niekiedy glikozuria i hiperglikemia.

Zatrucia związkami fo można podzielić na ostre i przewlekłe. Drugie są wynikiem długotrwałych ekspozycji na niewielkie dawki tych związków i zdarzają się najczęściej w przypadkach skarmiania zwierząt paszą pochodzącą z terenów skażonych.

Ostre zatrucia związkami fo, wywołane dawkami letalnymi charakteryzują się krótkim okresem utajenia. W ciągu niewielu sekund czy minut dochodzi do maksymalnego skurczu ścian oskrzeli, w wyniku do znacznego utrudnienia oddechania i sinicy. Towarzyszy temu wzmoczone wydzielanie z całego drzewa oskrzelowego, ślinotok, oddawanie kału i moczu. Równocześnie pojawiają się rozległe drżenia włókienkowe, po czym drgawki toniczno-kloniczne, które w fazie końcowej przechodzą w porażenie włókien mięśni oddechowych. Symptomy zaburzeń oddechowych gwałtownie nasilają się, występuje oddech Cheyne-Stokesa, a następnie śmierć na skutek porażenia ośrodka oddechowego. Serce kurczy się jeszcze przez pewien okres czasu po ustaniu oddychania, co wskazuje, że najwrażliwszy na działanie związków fo jest narząd oddechowy.

W przypadku dawek subletalnych przebieg zatrucia przedłuża się w czasie i charakteryzuje się przewagą zaburzeń ruchowych i oddechowych.

Jeśli idzie o ostre zatrucia naturalne, to najszybciej rozwijają się objawy chorobowe przy zatruciach inhalacyjnych, nieco później przy doustnych. Co do zatruc doustnych bardzo istotny jest fakt, że toksyczność związków fo maleje 3—6-krotnie w porównaniu z zatruciami dootrzewnowymi, do których jest bardzo zbliżona toksyczność przy zatruciach inhalacyjnych (wg 48). Różnice te należy prawdopodobnie przypisać podatności związków fo na hydrolizę w przewodzie pokarmowym.

Najbardziej typowe objawy, występujące przy ostrych zatruciach związkami fo, przedstawiają się u poszczególnych gatunków zwierząt następująco:

Bydło: Chwiejny chód, utrudnione poruszanie głową, ślinotok i wypadnięcie języka; oddech coraz bardziej utrudniony i przyśpieszony. Równocześnie występuje drżenie mięśniowe przechodzące od głowy, szyi i przednich kończyn ku tyłowi, gdzie się znacznie nasila. W ciężkich przypadkach zwierzęta padają na ziemię i giną w ciągu 30 minut od chwili wystąpienia pierwszych objawów. Zwierzęta przeżywające zatrucie pozostają w pozycji leżącej przez 5—6 godzin.

Owce: Zwierzęta pokładają się, leżą nieruchomo — każdy wysiłek wywołuje drżenie mięśniowe w okolicy głowy, łopatek oraz skurcze toniczno-kloniczne kończyn. Oddech coraz bardziej utrudniony i przyśpieszony. Owce padają po 2, a nawet 10—20 godzinach.

Świnie: Szybko na ogół występuje i nasila się drżenie mięśniowe kończyn, zwierzę nie może utrzymać się na nogach — pada. Obserwuje się ślinotok, a następnie w miarę nasilania się duszności wypływ pianistej wydzieliny. Wydaje się, że objawy nikotynowe są bardziej zaznaczone u świń, niż u bydła czy owiec. *Mc Girr* (39) uważa, że świnie są bardziej wrażliwe na zatrucia związkami fo, niż inne zwierzęta.

Psy: Na plan pierwszy wysuwają się ślinotok, wymioty, biegunka, częste oddawanie moczu i zaburzenia oddechowe. Te objawy muskarynowe są poprzedzane drżeniem mięśniowym i zaburzeniami ruchowymi.

Drób: Wrażliwość drobiu na związki fo jest znacznie wyższa, niż ssaków. Zatrute ptaki siedzą nieruchomo z nastroszonymi piórami, a każdy wysiłek wywołuje drgawki i zaburzenia ruchowe; ślinotok jest

wyraźny. W wyniku nasilających się zaburzeń oddechowych następuje zapaść.

Przewlekłe zatrucia związkami fo charakteryzują się rozwojem porażań spastycznych, szczególnie kończyn tylnych, a także drżeniem mięśniowym i rozszerzeniem przewodu pokarmowego. Następnie w wyniku niestrawności rozwija się u zwierząt wychudzenie prowadzące do całkowitego wyniszczenia i padnięcia. Mechanizm występowania zatruc przewlekłych u zwierząt tłumaczy się kumulacyjnym działaniem związków fo. Przy powtarzającej się ekspozycji dochodzi do nasilającej się inhibicji ECh prowadzącej do zejścia, nawet po dawkach, które przy zastosowaniu jednorazowym nie miałyby większego praktycznego znaczenia.

W świetle tych danych ciekawe jest spostrzeżenie *Kadykova* (wg 19), że związki fo w dawkach nie hamujących ECh wpływają korzystnie na wzrost młodych zwierząt, a nawet stymulują tworzenie ECh w wątrobie, co prowadzi do wzrostu tego enzymu we krwi i tkankach.

Przedstawione powyżej dane, dotyczące klinicznego obrazu zatruc związkami fo, wskazują na znaczną różnorodność objawów świadczących o ich oddziaływaniu na różne czynniki organizmu, na różne systemy fizjologiczne. Ta różnorodność uwarunkowana jest zarówno różnicami własności fizykochemicznych poszczególnych związków, sposobem ich stosowania, jak też gatunkowymi, rasowymi i osobniczymi właściwościami zwierząt. Wiadomo, że niektóre zwierzęta są szczególnie wrażliwe na środki muskarynowe (drób), inne zaś na nikotynowe (króliki). *Palmer* i *Danz* (50) stwierdzają, że bydło brahmańskie wywodzące się od *Bos indicus* jest bardziej wrażliwe na związki fo, niż europejskie wywodzące się od *Bos taurus*. Pewne różnice uzależnione są też od płci zwierzęcia, np. jak podaje *Frawley* i wsp. (17), samice są bardziej wrażliwe na związki fo niż samce. Nie bez znaczenia jest również spostrzeżenie *Freedmana* i *Himwicha* (18), że szcury nowo narodzone są bardziej wrażliwe niż dorosłe. Zwiększona wrażliwość zwierząt młodych wiąże się niewątpliwie ze zmniejszonym u nich poziomem ECh, który waha się w granicach 60% aktywności u zwierząt dojrzałych (27).

Zmiany anatomopatologiczne

Zmiany anatomopatologiczne po zatruciach związkami fo nie są dotychczas należycie rozpracowane, brak mianowicie systematycznego obrazu tych zmian dla jakiegokolwiek z tej grupy środków, brak również danych, które z obserwowanych zmian są stałe i mogą być uznane za specyficzne. Niektóre prace zwracają uwagę na zmiany w różnych narządach, świadczące o poważnych zaburzeniach krążenia (nastrzykanie naczyń, obrzęk płuc, mózgu i innych narządów) i zmiany dystroficzne narządów mięsnych. Nie wyjaśniają one jednak przyczyny zmian dystroficznych w narządach, tj. czy są one następstwem zaburzeń krążenia, czy w ich genecie ma znaczenie bezpośrednio toksyczne oddziaływanie związków fo na komórki narządów. Co zaś do samych zaburzeń krążenia pozostaje nie wyjaśnione, w jakim zakresie są one następstwem bezpośredniego działania tych związków na układ krwionośny, a w jakim asfiksją wywołaną zaburzeniami czynności oddechowych.

Leczenie zatruc

Leczenie zatruc, zwłaszcza ciężkich, związkami fo stanowi do dziś problem niezupełnie rozwiązany. Proponowana przez *Barretta* i wsp. atropina, która blokuje transmisję impulsów nerwowych układu parasympatycznego do komórek efektorowych, używana jest do dziś jako jeden z najsukuteczniejszych leków, mimo to, że znosi nadzwyczaj szybko tylko objawy muskarynowe. O wiele słabiej natomiast działa atropina na nikotynową stronę zatruc, posiadając niewielki efekt leczniczy przy toksycznym działaniu związków fo na ośrodkowy układ nerwowy.

Dawki lecznicze siarczanu atropiny winny być stosunkowo duże i wg *British Veterinary Codex* (wg 27)

winny kształtować się w następujących granicach: konie i bydło 15—30 mg ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ g), owce 4—8 mg ($\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ g), świnie 2—4 mg ($\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{10}$ g), psy 0,3—1 mg ($\frac{1}{200}$ — $\frac{1}{60}$ g). Stosowanie dawek tej wielkości jest możliwe dzięki dość dużej tolerancji na atropinę zwierząt zatrutych związkami fo.

Działanie atropiny występuje najszybciej po iniekcjach dożylnych (po 1—4 min.), wolniej po iniekcjach domięśniowych. Iniekcje podskórne atropiny dają efekt dopiero po upływie 30 min., a doustne po godzinie (20). Jeżeli objawy muskarynowe nie ustępują i nie pojawiają się objawy atropinizacji (suchość, zwiotczałość skóry, tachykardia) należy iniekcje powtarzać co 30—60 min., aż do zniknięcia objawów zatrucia, albo pojawienia się objawów przedawkowania atropiny. Słaby stopień przedawkowania atropiny powinien być utrzymywany przez 24—28 h, ze względu na możliwość nawrotu objawów muskarynopodobnych.

Przedstawione powyżej postępowanie zmierza do zwalczania zatrucia leczeniem objawowym, nie ma natomiast żadnego wpływu na zasadnicze zmiany biochemiczne, wywołane przez związki antycholinestrazowe.

W ostatnich latach wprowadzono do leczenia zatruc związkami fo nowe substancje, pochodne oksymów, które są zdolne rozbić połączenia fo z enzymem. Mechanizm działania tych substancji polega na ich większej zdolności do wiązania się z cząsteczką fo, niż posiadają to enzymy. Powodują więc rozbitcie kompleksu związku fo z enzymem i przez wiązanie związku fo regenerację enzymu. Wielu autorów badających liczne pochodne oksymów i kwasów hydroksamowych wykazało, że najbardziej aktywny jest PAM (metylojodek 2-pirydyno-aldoksymu).

Yonger i *Radeleff* (66) zalecają stosowanie PAM jak najszybciej po zatruciu i. v. w 10% roztworach wodnych, w dawkach 2 g u bydła i 1 g u kóz i owiec. Dawki te można w ciężkich przypadkach powtórzyć w ciągu godziny. W kraju dostępny obecnie jest PAM f-my Wolfen (NRD) w postaci krystalicznej w butelkach à 0,5 g oraz tejsze f-my 2% roztwór w butelkach à 50 ml.

Ostatnio wprowadzono najnowszą odtrutkę o nazwie *Toxogonin* (Merck), która wg producenta ma być kilkanaście razy silniejsza niż inne reaktywatory. Stosowanie, zwłaszcza w przypadkach ostrych zatruc związkami fo, powyższych odtrutek nie wyklucza absolutnie stosowania atropiny. Najefektywniejsze bowiem wyniki terapeutyczne uzyskuje się właśnie przez łączne podawanie obu tych środków, z tym że atropinę podaje się w pierwszej kolejności.

Prócz przedstawionego powyżej leczenia specyficznego nie należy pomijać zabiegów o charakterze ogólnym, a mianowicie usunięcie związku trującego z powłok zewnętrznych, przez zmycie wodą z mydłem, czy też z przewodu pokarmowego przez zastosowanie soli przeczyszczających. Podawanie oleistych środków przeczyszczających nie jest wskazane, gdyż mogą one zwiększyć wchłanianie trucizny. U mięsożernych, o ile wymioty nie występują, wskazane są środki wymiotne. Bardzo istotne jest odsycanie nadmiernej wydzieliny z drzewa oskrzelowego, przez podawanie hydrokortyzonu lub prednisolonu, glikozy 40% i strofantyny (33), naturalnie w dawkach odpowiednich dla danego gatunku zwierząt oraz odpowiednia osłona płuc antybiotykami.

Reasumując przedstawione powyżej dane dotyczące pestycydów fo należy podkreślić, że stały rozwój i coraz szerszy w naszym kraju zasięg stosowania tych środków, jakkolwiek stanowi poważne osiągnięcie i jest entuzjastycznie przyjmowany przez rolników, stwarza jednak poważne niebezpieczeństwo dla inwentarza żywego. Powagę tego zagadnienia potęguje fakt, że badania chemiczne nad związkami fo i ich produkcja znacznie wyprzedzają badania biologiczne, które ze względu na bardziej skomplikowany i uciążliwy ich charakter, jak też pozornie mniejsze korzyści doraźne, prowadzone są w tempie znacznie wol-

niejszym. Stan ten winien oczywiście znaleźć należyty oddźwięk w służbie weterynaryjnej, wyrażający się zarówno podjęciem odpowiednich prac badawczych przez ośrodki naukowe, jak i zainicjowaniem szeroko zakrojonej w kraju akcji profilaktycznej. W akcji tej należałoby zwrócić uwagę w pierwszym rzędzie na najczęstsze przyczyny powstawania zatruc, które są na ogół wynikiem niedostatecznego uświa-

domienia rolników o toksyczności pestycydów, jak też nie należytego przestrzegania przez rolników odpowiednich środków ostrożności przy ich stosowaniu.

Piśmiennictwo obejmujące 68 pozycji znajduje się u autorów.

Adresy autorów: dr Stefan Kossakowski, Puławy, Partyzantów 3.

ZENON BUBIEŃ, LECH WARTENBERG

Problemy toksyczności nieświeżych tranów rybnych

Katedra Farmakologii Wydz. Wet. WSR we Wrocławiu
Kierownik: doc. dr TADEUSZ GARBULIŃSKI
Zakład Toksykologii
Kierownik: doc. dr MICHAŁ BOHOŚIEWICZ

Katedra Higieny Produktów Zwierzęcych
Wydziału Weterynaryjnego Wyższej Szkoły Rolniczej
we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr LESŁAW OGIELSKI

Kilkakrotnie opisywano przypadki zatruc zwierząt, spowodowane podaniem zjełczałych tłuszczów (6, 7, 11, 12). Wywoływano również eksperymentalne tokskozy u zwierząt doświadczalnych, którym do karmy podawano zepsute tłuszcze (4, 8, 15). Spośród obserwowanych zatruc nieświeżym tłuszczem, liczniejsze wydają się intoksykacje spowodowane tranem rybnym, gdyż produkt ten (z uwagi na znaczną zawartość witamin A i D) jest często wykorzystywany jako dodatek do pasz w żywieniu zwierząt. W ostatnich latach Centrala Zaopatrzenia Weterynaryjnego rozprowadza olej karmazynowy, który pod względem zawartości witamin A i D nie ustępuje tranowi. Z tego powodu w dalszym ciągu używać będziemy również określenia: oleje rybne, rozumiejąc pod tym tran leczniczy i olej karmazynowy.

Tran rybne, podobnie jak i oleje roślinne, są produktami nietrwałymi i łatwo ulegają rozkładowi oksydacyjnemu w niewłaściwych warunkach przechowywania. Psucie się olejów rybnych (tranowacenie) charakteryzuje się jednak odmiennym przebiegiem rozkładu aniżeli olejów roślinnych, z uwagi na specyficzny skład kwasów tłuszczowych. Składnikami glicerydów olejów rybnych są głównie kilkakrotnie nienasycone kwasy tłuszczowe o 20 i 22 atomach węgla, oraz znaczny odsetek kwasu heksadecynowego o kilku wiązańach etylenowych w łańcuchu kwasu tłuszczowego. We frakcji niezmydlającej oleju rybnego znajdują się ponadto duże ilości lipoidów i karotenoidów (2). Rozkład oksydacyjny daje więc w sumie mnogość wtórnych produktów rozpadu. Jednocześnie z rozkładem glicerydów ulega zniszczeniu witamina A, której łańcuch polienowy jest bardzo wrażliwy na utlenienie (9). Straty witaminy A w tranach podczas przechowywania są znaczne. Stwierdzono, że temperatura (5), powstające nadtenki (3), promienie świetlne, szczególnie zaś fale ultrakrótkie (14), przyspieszają spadek poziomu witaminy.

Obecność w zepsutym tranie wtórnych produktów przekształceń glicerydów, jak i brak witaminy A mogą stać się przyczyną zachorowań zwierząt, a nawet śmiertelnej intoksykacji. Nie brak jednak głosów wskazujących na możliwość wystąpienia w pewnych warunkach zachorowań zwierząt po podawaniu przez dłuższy okres czasu nadmiernych ilości tranu świeżego (11). Również i w naszym posiadaniu znajdują się materiały świadczące, iż tran dobrej jakości oraz nieświeży stał się w kilku wypadkach przyczyną zachorowań, a nawet śmiertelnych zatruc zwierząt. Skłoniło to nas do opracowania niniejszej publikacji; pragniemy w niej omówić badane i rozpoznane przypadki zatruc nieświeżymi tranami rybnymi, głównie dlatego, że problem ten jest w piśmiennictwie traktowany marginesowo oraz zwrócić

uwagę na potencjalną możliwość tego rodzaju intoksykacji.

Artykuł opracowany został w oparciu o materiały dokumentalne Zakładu Toksykologii Katedry Farmakologii Wydz. Wet. WSR we Wrocławiu, gdzie od 1949 r. przeprowadza się diagnostyczne badania laboratoryjne w przypadkach zatruc zwierząt (16). W minionych 10 latach poddano analizie toksykologicznej, lub badano w kierunku na chemiczne wskaźniki rozkładu 26 próbek olejów rybnych. Próby do badań nadsyłane były z różnych ferm i gospodarstw rolnych. Prawie we wszystkich przypadkach zwracano się o przeprowadzenie badań toksykologicznych, ponieważ podejrzewano, że dodawane do karmy oleje rybne wywierać miały ujemne działanie na zdrowie zwierząt, a nawet powodować śmiertelne zatrucia (3). W 18 nadesłanych próbkach tran nie wykazał cech zepsucia, jak również nie zawierał szkodliwych domieszek lub zanieczyszczeń. Mimo jednak ujemnego wyniku badań laboratoryjnych, stwierdzane zmiany sekcyjne u zwierząt padłych, zespół objawów chorobowych, okoliczności towarzyszące zachorowaniu oraz wykluczenie innych przyczyn, w pewnych przypadkach niedwuznacznie przemawiały za ujemnym działaniem olejów rybnych. Zachorowania obserwowano zazwyczaj u lisów srebrzystych, norek, kurcząt i prosiąt; dotyczyły one w większości zwierząt młodych, starsze bowiem wydają się znacznie mniej wrażliwe. Zachorowania spowodowane podawaniem tranu nie wykazującego chemicznych wskaźników zepsucia zdarzały się tylko wówczas, kiedy olej podawany był przez dłuższy okres w dawkach nadmiernych, zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu witamin A lub D. W takich przypadkach obserwowano u zwierząt zmniejszenie apetytu, posmutnienie, wychudzenie, nastroszenie lub wypadanie włosów, niekiedy biegunkę. Na sekcji znajdowano czasami stany zapalne przewodu pokarmowego i wyjątkowo zwyrodnienie tłuszczowe wątroby.

Notowane w piśmiennictwie zatrucia olejami rybnymi oraz ich toksyczne działanie na organizm nie zostało jeszcze dostatecznie wyjaśnione. Tym samym, w przypadku podejrzenia o zatrucie olejami rybnymi, jeśli nawet były przeprowadzone badania pomocnicze wykluczające schorzenia zakaźne, zaraźliwe i inne, nie zawsze można było rozstrzygnąć w warunkach orzecznictwa laboratoryjnego czy przyczyną zachorowań były podawane oleje. Dotyczy to głównie tych przypadków, kiedy tran chemicznie nie wykazywał cech zepsucia.

Jakkolwiek rozpoznanie tego rodzaju intoksykacji jest trudne i niekiedy bez bliższych dodatkowych danych wręcz niemożliwe, w kilku szczególnie charakterystycznych przypadkach można było określić zachorowanie zwierząt jako zatrucie olejem rybnym. Były to przypadki, kiedy przy pomocy badań labo-