



TOKSYKOLOGIA WETERYNARYJNA

WYBRANE ZAGADNIENIA

**DARIUSZ BARSKI
ANNA SPODNIIEWSKA**

Toksykologia weterynaryjna

wybrane zagadnienia



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Publikacja współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

„Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie”

Publikacja bezpłatna



Toksykologia weterynaryjna wybrane zagadnienia

Skrypt dla studentów weterynarii

Dariusz Barski

Anna Spodniewska

Olsztyn 2014

Zespół autorów:

Dariusz Barski

Anna Spodniewska

Recenzent:

prof. zw. dr hab. Wojciech Cybulski (PIWet-PIB, Puławy)

Korekta, skład, druk i oprawa:

druk-24h.com.pl
DRUKARNIA CYFROWA

Białystok, ul. Zwycięstwa 10

tel. 85 653-78-04

e-mail: biuro@partnerpoligrafia.pl

ISBN: 978-83-63503-16-1

SPIS TREŚCI

CZĘŚĆ I. TOKSYKOLOGIA OGÓLNA.....	9
1. Wstęp.....	11
1.1. Toksykologia weterynaryjna.....	11
1.2. Podstawowe pojęcia.....	11
1.2.1. Trucizna.....	11
1.2.2. Rodzaje dawek.....	12
1.2.3. Rodzaje zatruc.....	14
1.2.4. Przyczyny zatruc.....	14
2. Losy trucizn w organizmie.....	17
2.1. Wchłanianie.....	17
2.1.1. Wchłanianie z przewodu pokarmowego.....	17
2.1.2. Wchłanianie przez drogi oddechowe.....	19
2.1.3. Wchłanianie przez skórę.....	20
2.2. Rozmieszczenie trucizn.....	20
2.2.1. Transport przez błony komórkowe.....	21
2.2.1.1. Dyfuzja bierna.....	22
2.2.1.2. Transport przez pory (absorpcja konwekcyjna).....	22
2.2.1.3. Dyfuzja ułatwiona.....	22
2.2.1.4. Transport aktywny (czynny).....	23
2.2.1.5. Endocytoza.....	23
2.2.2. Wiązanie z białkami osocza lub białkami narządów.....	23
2.2.3. Kumulacja.....	24
2.2.4. Bariery wewnątrzustrojowe.....	25
2.3. Biotransformacja trucizn.....	25
2.4. Wydalanie trucizn.....	30
2.4.1. Wydalanie substancji toksycznych z moczem.....	30
2.4.2. Wydalanie substancji toksycznych z kałem i żółcią.....	31
2.4.3. Wydalanie substancji toksycznych z wydychanym powietrzem.....	32
2.4.4. Wydalanie substancji toksycznych innymi drogami.....	32
2.5. Podstawy toksykokinetyki.....	33
3. Czynniki warunkujące powstawanie i przebieg zatrucia.....	37
3.1. Czynniki zależne od trucizny.....	37
3.1.1. Właściwości organoleptyczne.....	37
3.1.2. Wielkość cząstek.....	37
3.1.3. Rozpuszczalność.....	38
3.1.4. Dysocjacja.....	39
3.1.5. Temperatura wrzenia i parowania.....	40
3.1.6. Budowa chemiczna związku.....	40

3.2.	Czynniki zależne od organizmu (czynniki biologiczne)	42
3.2.1.	Cechy indywidualne, gatunkowe i rasowe	42
3.2.2.	Wiek zwierząt	43
3.2.3.	Płeć	43
3.2.4.	Stan organizmu	44
3.3.	Czynniki zależne od środowiska (czynniki środowiskowe)	45
3.3.1.	Temperatura otoczenia	45
3.3.2.	Ciśnienie atmosferyczne	45
3.3.3.	Światło	45
3.3.4.	Wilgotność	46
3.3.5.	Promieniowanie jonizujące	46
3.4.	Interakcje	47
4.	Diagnostyka zatruc	51
4.1.	Wywiad toksykologiczny	51
4.2.	Objawy kliniczne	52
4.3.	Zmiany anatomopatologiczne	54
4.4.	Pobieranie i przesyłanie materiału do badań toksykologicznych	55
4.4.1.	Pismo przewodnie	58
4.5.	Laboratoryjna diagnostyka toksykologiczna	60
4.5.1.	Badania biochemiczne stosowane w diagnostyce toksykologicznej	60
4.5.2.	Analiza chemiczna	63
4.5.2.1.	Analiza wstępna	63
4.5.2.2.	Wyodrębnianie trucizn z materiału biologicznego	63
4.5.2.3.	Oznaczanie substancji toksycznych w materiale biologicznym	66
5.	Toksykometria	71
5.1.	Badanie toksyczności ostrej	72
5.2.	Badanie toksyczności podostrej	72
5.3.	Badanie toksyczności podprzewlekłej	73
5.4.	Badanie toksyczności przewlekłej	74
5.5.	Badanie działania rakotwórczego	74
5.6.	Badanie działania mutagennego	75
5.7.	Badanie działania teratogennego	76
5.8.	Badania wpływu na płodność, rozrodczość i potomstwo	76
5.9.	Badanie działania neurotoksycznego	77
5.10.	Badania <i>in vitro</i> / metody alternatywne	77
6.	Leczenie zatruc	79
6.1.	Leczenie objawowe (nieswoiste)	80
6.2.	Leczenie przyczynowe (swoiste)	80

CZĘŚĆ. II. TOKSYKOLOGIA SZCZEGÓŁOWA..... 87

7.	Zatrucia wybranymi związkami nieorganicznymi	89
----	--	----

7.1. Kwasy i zasady.....	89
7.2. Sole.....	90
7.2.1. Chlorek sodu	90
7.2.2. Azotany(III) i azotany(V) (azotyny i azotany)	91
7.2.3. Cyjanowodór (kwas pruski) i cyjanki	93
7.3. Metale i metaloidy.....	95
7.3.1. Arsen	95
7.3.2. Chrom	97
7.3.3. Cynk	98
7.3.4. Fluor	99
7.3.5. Fosfor	101
7.3.6. Glin	102
7.3.7. Kadm	103
7.3.8. Mangan	104
7.3.9. Miedź	105
7.3.10. Ołów	107
7.3.11. Rtęć	109
7.3.12. Selen	111
7.4. Gazy	113
7.4.1. Amoniak	114
7.4.2. Chlor	115
7.4.3. Dytlenek siarki	115
7.4.4. Siarkowodór	116
7.4.5. Tlenek węgla	117
7.4.6. Tlenki azotu	118
8. Zatrucia wybranymi związkami organicznymi	121
8.1. Mocznik	121
8.2. Glikol etylenowy	123
8.3. Fenol i jego pochodne	125
8.4. Węglowodory aromatyczne, areny	127
8.5. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne	130
8.6. Polichlorowane bifenyle	132
8.7. Dioksyny	134
9. Zatrucia wybranymi pestycydami (środkami ochrony roślin).....	137
9.1. Ogólna charakterystyka pestycydów.....	137
9.2. Insektycydy (środki owadobójcze)	141
9.2.1. Insektycydy chloroorganiczne (polichlorowane węglowodory)	142
9.2.2. Insektycydy fosforoorganiczne	144
9.2.3. Insektycydy karbaminianowe.....	149
9.2.4. Pyretroidy	151
9.3. Herbicydy (środki chwastobójcze).....	154
9.3.1. Pochodne kwasów chlorofenoksykarboksylowych (aryloalkanokar- boksylowych)	155
9.3.2. Pochodne mocznika.....	156

9.3.3. Pochodne dipirydylowe.....	157
9.3.4. Pochodne triazyny.....	158
9.3.5. Herbicydy fosforoorganiczne (glifosat).....	160
9.4. Rodentycydy (środki gryzoniobójcze).....	161
9.4.1. Rodentycydy naturalne.....	162
9.4.2. Rodentycydy nieorganiczne.....	163
9.4.3. Rodentycydy syntetyczne.....	164
9.5. Fungicydy (środki grzybobójcze).....	170
9.5.1. Pochodne kwasu ditiokarbaminowego.....	171
9.5.2. Fungicydy siarkowe.....	172
9.5.3. Fungicydy miedziowe.....	173
9.5.4. Pochodne benzimidazoli.....	173
9.5.5. Związki z atomem N w pierścieniu.....	174
10. Zatrucia roślinne (trucizny roślinne).....	175
10.1. Alkaloidy.....	175
10.2. Glikozydy.....	178
10.3. Saponiny.....	179
10.4. Toksoalbuminy.....	179
10.5. Kwasy roślinne.....	179
10.6. Związki diterpenowe.....	180
10.7. Związki poliacetylenowe.....	181
10.8. Olejki eteryczne.....	181
10.9. Pochodne antracenu.....	182
10.10. Substancje fotouczulające.....	182
11. Zatrucia grzybami niższymi (mikotoksykozy).....	185
11.1. Aflatoksyny.....	186
11.2. Ochratoksyna A.....	186
11.3. Zearalenon.....	186
11.4. Trichoteceny.....	187
11.5. Fumonizyny.....	187
11.6. Rozpoznawanie, leczenie i zapobieganie zatruciom.....	187
12. Przyczyny szkodliwości pasz (wybrane zagadnienia).....	191
12.1. Pasje białkowe.....	191
12.2. Pasje węglowodanowe.....	192
12.3. Tłuszcze.....	193
12.4. Makuchy.....	194
12.5. Wywar gorzelniany.....	195
13. Piśmiennictwo.....	197

CZĘŚĆ I.
TOKSYKOLOGIA OGÓLNA

1. WSTĘP

1.1. Toksykologia weterynaryjna

Toksykologia jest nauką o truciznach i ich wpływie na organizm. Nazwa pochodzi od greckich słów: *toksikon* – trucizna oraz *logos* – wiedza, nauka.

Toksykologia jako samodzielna dyscyplina naukowa ukształtowała się w XIX wieku. Jest nauką o truciznach, ich pochodzeniu, właściwościach fizykochemicznych i działaniu na organizm. Ponadto zajmuje się również diagnostyką kliniczną, laboratoryjną oraz leczeniem i zapobieganiem zatruciom. Współczesna toksykologia jest nauką interdyscyplinarną, ściśle powiązaną m.in. z farmakologią, chemią, biologią, biochemią, fizjopatologią, diagnostyką, chorobami wewnętrznymi i zakaźnymi oraz patologią i immunologią. Zajmuje się także badaniami dotyczącymi toksyczności i toksykodynamiki nowych środków chemicznych, które znalazły zastosowanie w przemyśle, rolnictwie, lecznictwie, czy też w gospodarstwie domowym. Tak więc współczesna toksykologia oprócz celów poznawczych, spełnia ważne zadanie mające na celu ochronę zdrowia i życia ludzi oraz zwierząt, a także ochronę środowiska przed działaniem substancji chemicznych.

Ze względu na duże zróżnicowanie zagadnień wchodzących w zakres toksykologii wyróżnia się różne dziedziny toksykologii np. toksykologia kliniczna, toksykologia sądowo-lekarska, toksykologia weterynaryjna, toksykologia żywności, ekotoksykologia, toksykologia leków.

Będąca przedmiotem niniejszego opracowania toksykologia weterynaryjna obejmuje szereg zagadnień teoretycznych i praktycznych dotyczących występowania, przebiegu, diagnostyki, leczenia i zapobiegania zatruciom u zwierząt. Dla toksykologii weterynaryjnej oprócz trucizn *sensu stricto*, duże znaczenie mają również substancje, które mogą, ale nie muszą działać toksycznie jak np. dodatki mineralne i pasze roślinne. Pasy te nawet dobrej jakości, ale podawane w nadmiarze lub podawane innym gatunkom zwierząt, niż wynika to z ich przeznaczenia mogą wpływać ujemnie na zdrowie żywionych nimi zwierząt. Należy również pamiętać, że niektóre mikro- i makroelementy stanowiące dodatki mineralne dla zwierząt, a stosowane w zbyt wysokiej koncentracji w dawce pokarmowej, mogą wywierać efekt toksyczny.

1.2. Podstawowe pojęcia

1.2.1. Trucizna

Pomimo, iż pojęcie trucizna i zatrucie znane jest od bardzo dawna, brak jest dotychczas ścisłych definicji obu tych terminów. Pojęcia trucizny nie da się krótko i jednoznacznie zdefiniować, chociaż w potocznym znaczeniu termin ten jest całkowicie zrozumiały. Ta sama substancja chemiczna zależnie od dawki, drogi wchła-

niania do organizmu, wieku, płci, stanu zdrowia i stanu fizjologicznego organizmu, na który działa oraz czynników zewnętrznych (środowiskowych) może powodować różne skutki.

Współczesna definicja trucizny określa, że jest to substancja, która wprowadzona do organizmu (lub powstająca w organizmie) nawet w małych ilościach, dzięki swoim właściwościom chemicznym lub fizykochemicznym wywołuje w nim uszkodzenia, zaburzenia czynności fizjologicznych lub śmierć, natomiast w środowisku powoduje zaburzenie równowagi biologicznej lub trwale jej zniszczenie.

Działanie toksyczne substancji chemicznej (trucizny) zależy przede wszystkim od dawki. Paracelsus (1493-1541), wybitny przedstawiciel postępowej myśli medycznej okresu średniowiecza, sformułował pojęcie trucizny. Jako zasadnicze źródło informacji o wpływie trucizny na organizm, wprowadził on pojęcie dawki – głównego czynnika warunkującego terapeutyczne lub toksyczne działanie związku. Słynne i do dzisiaj aktualne jest jego stwierdzenie „wszystko jest trucizną i nic nią nie jest, tylko dawka decyduje czy coś nie jest trucizną” (łac. *Dosis facit venenum*).

1.2.2. Rodzaje dawek

Działanie toksyczne substancji chemicznej zależy przede wszystkim od dawki, którą określa się na podstawie siły działania i wywołanych w ustroju efektów.

Dawka jest to ilość substancji chemicznej podana, pobrana lub wchłonięta do organizmu w określony sposób, warunkująca brak lub wystąpienie efektów biologicznych wyrażonych odsetkiem organizmów odpowiadających na tę dawkę. Podawana ona jest w jednostkach wagowych na masę lub powierzchnię ciała, niekiedy dodatkowo na dobę.

W zależności od skutków wywoływanych przez trucizny (ksenobiotyki) różni się następujące rodzaje dawki:

- dawka graniczna lub dawka progowa (*dosis minima*) - to ilość substancji, która wywołuje pierwsze dostrzegalne skutki biologiczne tkanek. Wyznacza próg działania toksycznego danej substancji, nazywamy progiem działania, który jest zdefiniowany jako najmniejszy poziom narażenia lub najmniejsza dawka, które powodują zmiany biochemiczne, przekraczające granice przystosowania homeostatycznego. Poniżej dawki granicznej nie obserwuje się żadnego wpływu substancji na organizm.
- dawka toksyczna (*dosis toxica*) - to ilość substancji, która po wchłonięciu do organizmu, wywołuje efekt toksyczny tj. wywołuje odwracalne zaburzenia patofizjologiczne oraz dające się stwierdzić objawy zatrucia.
- dawka lecznicza (*dosis therapeutica*, *dosis curativa*) - dawka, która wykazuje działanie farmakoterapeutyczne i nie wywołuje istotnych zakłóceń procesów fizjologicznych (odnosi się to do leków i substancji niezbędnych dla organizmu).

- dawka śmiertelna (*dosis letalis*) - oznacza dawkę substancji, która powoduje nieodwracalne uszkodzenie lub porażenie ośrodków ważnych dla życia i związaną z tym śmierć organizmu.
- dawka śmiertelna medialna (median lethal dose, LD₅₀) – to statystycznie obliczana na podstawie wyników badań doświadczalnych ilość substancji chemicznej, która powoduje (z 95% prawdopodobieństwem) śmierć 50% organizmów badanych po jej podaniu w określony sposób. Wykorzystywana jest w celu porównania toksyczności różnych substancji.

Na podstawie wartości LD₅₀ trucizny dzieli się na klasy toksyczności, które często są podawane przy ich charakterystyce.

Klasyfikacja toksyczności ostrej substancji wg Hodge'a i Sternera (Seńczuk 1990)

Klasa toksyczności	Określenie	Wartość LD ₅₀ ^a droga pokarmowa, szczury, mg/kg	Wartość LD ₅₀ ^a droga inhalacyjna, szczury, mg/m ³	Wartość LD ₅₀ ^a droga dermalna, króliki, mg/kg
1	Nadzwyczaj toksyczna	< 1	< 10	< 5
2	Bardzo toksyczna	1 - 50	10 - 100	5 - 43
3	Toksyczna	50 - 500	100 - 1 000	44 - 340
4	Średnio toksyczna	500 - 5000	1 000 - 10 000	350 - 2810
5	Słabo toksyczna	5000 - 15000	10 000 - 100 000	2820 - 22590
6	Praktycznie nietoksyczna	> 15000	> 100 000	> 22600

W krajach Unii Europejskiej obowiązuje klasyfikacja związków chemicznych w zależności od ustalonej dla nich wartości LD₅₀.

Klasyfikacja substancji chemicznych pod względem ich toksyczności według kryteriów podanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2009 r.

Klasa toksyczności	Symbol	Zakres LD ₅₀ per os dla szczurów (mg/kg m.c.)
Bardzo toksyczne	T+	< 25
Toksyczne	T	25 - 200
Szkodliwe	Xn	200 - 2000
Niesklasyfikowana	-	> 2000

Przy ocenie toksyczności należy brać pod uwagę nie tylko ilość (dawkę) substancji podanej lub wchłoniętej, lecz także drogę podawania (np. wdychanie, podanie doustne, na skórę, wstrzyknięcie), a także częstość podawania (jednorazowo, kilkakrotnie), czas potrzebny do wystąpienia zmian (efektów) niekorzystnych oraz zakres i stopień uszkodzenia.

1.2.3. Rodzaje zatruc

Zatrucie jest to stan zaburzeń czynności organizmu pod wpływem wprowadzenia do niego trucizny. Potocznie zatruciem często nazywamy skutki i objawy działania trucizny.

Biorąc pod uwagę dynamikę, mechanizm oraz działanie trucizny na organizm zatrucia mogą mieć przebieg ostry, podostry, przewlekły.

- zatrucia ostre - charakteryzują się szybkim rozwojem objawów chorobowych powstających w ciągu krótkiego czasu po przyjęciu jednorazowej dawki trucizny (objawy zatrucia lub śmierć występuje w ciągu 24 godzin) i na ogół dużą dynamiką objawów klinicznych (niezbyt częste występują, dość łatwe w diagnozowaniu).
- zatrucia podostre - występują wtedy, gdy kliniczne objawy zatrucia są wprawdzie wyraźne, ale nie tak gwałtowne jak w zatruciu ostrym i występują po jednorazowo lub kilkakrotnie przyjętej dawce trucizny. W zatruciach podostrych wykrycie powstałych zmian patologicznych jest możliwe po zastosowaniu fizjologicznych badań czynnościowych narządów.
- zatrucia przewlekłe - powstają wskutek działania małych dawek trucizny podawanych przez dłuższy okres czasu, na ogół pod wpływem kumulacji trucizny w organizmie (objawy narastają powoli i są mało charakterystyczne, w rozpoznaniu często trzeba stosować skomplikowane analizy chemiczne).

Zatrucia możemy ponadto podzielić na dwie zasadnicze grupy: egzogenne i endogenne.

1. zatrucia egzogenne występują wtedy, gdy związki wykazujące działanie toksyczne dostają się do organizmu ze środowiska zewnętrznego. Zatrucia wywołane truciznami egzogennymi noszą nazwę intoksykacji. Wyróżniamy:
 - zatrucia celowe (zatrucia zwierząt laboratoryjnych w celach doświadczalnych, uśmiercanie za pomocą trucizn osobników starych i nieuleczalnie chorych, tępienie szkodników, zatrucia złośliwe)
 - zatrucia przypadkowe (zatrucia środkami leczniczymi, zatrucia chemiczne, zatrucia roślinne, zatrucia paszowe, zatrucia jadami zwierzęcymi)
2. zatrucia endogenne występują, gdy substancja toksyczna powstaje w ustroju np. w wyniku nieprawidłowego przebiegu procesów przemiany materii lub niewłaściwego funkcjonowania narządów. Przy zaburzeniach tych dochodzić może do niewłaściwych przemian biotransformacyjnych z wytworzeniem endogennych produktów toksycznych lub do zatrzymywania w organizmie toksycznych produktów przemian metabolicznych, które w warunkach fizjologicznych powinny być z ustroju wydalane. Zatrucia wywołane truciznami endogennymi noszą nazwę autointoksykacji.

1.2.4. Przyczyny zatruc

Informacje prezentowane w raportach ośrodków informacji toksykologicznej różnych krajów dotyczą przeważnie zatruc zwierząt towarzyszących tj. psów i kotów.

Wśród zwierząt hodowlanych ekspozycja na czynniki toksyczne dotyczy najczęściej przeżuwaczy. Głównymi przyczynami zatruc są rośliny trujące, pestycydy, azotany i metale toksyczne. Zatrucia innych gatunków zwierząt (np. świnie, drób) ze względu na sposób chowu są rzadziej spotykane.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące przyczyn zatruc u zwierząt.

Główne przyczyny zatruc zwierząt towarzyszących w wybranych krajach Unii Europejskiej (Berny et al. 2010)

Kraj Czynnik	Belgia (2005-2007)	Francja (2003-2005)	Grecja (1994-1998)	Włochy (1999-2004)
Insektycydy (ogółem)				25.6%
- karbaminiowy	27%	37%	71.8%	-
- fosforoorganiczne	4.2%	19%	18.8%	-
- pyretroidy	-	23%	-	-
Rodentycydy antykoagulacyjne	5.5%	24.3%	-	36%
Strychnina	0.8%	-	10.3%	-
Herbicydy	0.4%	5.1%	4.4%	24.3%
Fungicydy	-	2.8%	4.4%	8.1%
Metaldehyd	0.4%	-	-	24.3%
Metale	3.8%	-	-	4%
Rośliny	1.3%	-	-	6.4%
Leki	-	-	-	7.5%
Różne	-	20.9%	-	17.9%

Zatrucia zwierząt (psy, koty) różnymi substancjami toksycznymi zgłoszone przez kliniki weterynaryjne i ośrodki kontroli zatruc w USA w latach 1975-2006 (Gupta 2007)

Czynnik	1975	1978-1981	1990	1993	2006
Glikole	1%	bd	10%	bd	4%
Metale	2%	7%	1%	bd	0%
Pestycydy*	23%	20%	21%	21%	13%
Leki	bd	10%	25%	24%	22%
Rośliny	1%	12%	12%	10%	5%
Rodentycydy	27%	7%	14%	7%	26%
Różne	47%	56%	17%	34%	3%

bd - brak danych; * zatrucie insektycydami i herbicydami

2. LOSY TRUCIZN W ORGANIZMIE

W środowisku bytowania zwierząt występuje wiele substancji obcych dla organizmu (ksenobiotyków), które stanowią potencjalne zagrożenie dla zdrowia. Niezbędnym warunkiem do wystąpienia działania toksycznego jest wchłonięcie substancji chemicznej do krwiobiegu, a następnie jej dystrybucja w dostatecznym stężeniu do odpowiednich tkanek i narządów. Tylko nieliczne związki wykazują działanie toksyczne bez konieczności wchłonięcia tzn. działają miejscowo np. kwasy, zasady. Efekty działania toksycznego na organizm poszczególnych substancji uzależnione są od ich stężenia w narządach czy tkankach najbardziej wrażliwych na działanie trucizny

Niezależnie od drogi narażenia obce substancje chemiczne ulegają w organizmie różnorodnym procesom, do których zaliczamy:

- wchłanianie (absorpcja)
- rozmieszczenie (dystrybucja)
- przemiany biochemiczne (biotransformacja)
- wydalanie (ekskrecja)

2.1. Wchłanianie

Wchłanianie jest złożonym zjawiskiem fizjologicznym właściwym tylko żywym organizmom. Polega na przejściu substancji ze środowiska zewnętrznego do krążenia ogólnego (krew, chłonka). Może zachodzić różnymi drogami:

- pokarmową (*per os*)
- wziewną (inhalacyjną)
- skórą (dermalną)
- pozajelitową (parenteralną) – dożylną, dootrzewnową, domięśniową, podskórną, dordzeniową (dotyczy najczęściej sposobu podawania środków chemicznych głównie leków)
- przez jamy ciała – dospójówkową, donosową, doodbytniczą, dopochwową

W toksykologii weterynaryjnej największe znaczenie ma droga pokarmowa, wziewna i skórna.

2.1.1. Wchłanianie z przewodu pokarmowego

Większość zatruc zwierząt jest następstwem wchłaniania trucizn przez przewód pokarmowy. Może się odbywać w różnych jego odcinkach począwszy od jamy ustnej, poprzez żołądek do jelit, a największą zdolność wchłaniania wykazuje jelito cienkie. Wchłanianie ksenobiotyków w jelitach odbywa się za pomocą różnych mechanizmów transportu jak: dyfuzja bierna, dyfuzja przez pory, transportu przenośnikowego i transportu aktywnego (omówione w rozdziale 2.2.1.). Proces ten polega

na przechodzeniu substancji z fazy wodnej przewodu pokarmowego do fazy wodnej krwi przez błonę śluzową, którą w uproszczeniu można traktować jako warstwę lipidowo-białkową odpowiadającą błonie komórkowej. Większość trucizn to słabe kwasy i zasady. Optymalne warunki ich wchłaniania występują wtedy, gdy substancja występuje w największych ilościach w formie niejonizowanej, która rozpuszczalna jest w lipidach. Słabe kwasy są wchłaniane głównie w żołądku, gdzie przeważa ich forma niejonizowana, podczas gdy słabe zasady w jelitach. Wchłanianie słabych kwasów i zasad uzależnione jest również od pH danego odcinka przewodu pokarmowego i wykładnika kwasowości substancji chemicznej (pK_a). Kwasy o $pK_a > 1$ oraz bardzo słabe zasady o $pK_a < 3$ dobrze wchłaniają się z żołądka, natomiast w jelitach dobrze wchłaniają lipofilne nieelektrolity i niejonizowane formy słabych kwasów i zasad.

Związki toksyczne rozpuszczalne w wodzie (np. cyjanki, nikotyna, nitrogliceryna, strychnina, fenol, alkohole) wchłaniają się już w jamie ustnej, czemu sprzyja dobrze unaczyniona błona śluzowa. Nie ma to jednak praktycznie większego znaczenia, gdyż czas przebywania substancji toksycznej w jamie ustnej jest zbyt krótki, aby w znaczącym stopniu zachodziła jej absorpcja. Z drugiej strony substancje absorbowane z jamy ustnej nie są poddawane działaniu enzymów trawiennych działających w obrębie przewodu pokarmowego i są wchłaniane z pominięciem układu żyły wrotnej i wątroby, co przedłuża czas ich działania.

Na szybkość wchłaniania trucizn z przewodu pokarmowego wpływa wiele czynników, m.in. obecność treści pokarmowej, jej skład, motoryka przewodu pokarmowego i flora bakteryjna. Skład treści pokarmowej może wpływać na tworzenie się kompleksów między substancjami szkodliwymi, a białkami lub jonami metali. Kompleksy takie są źle rozpuszczalne, a co za tym idzie, słabo wchłaniane z przewodu pokarmowego. Przeciwnie, np. obecność w treści pokarmowej tłuszczów, a także alkoholu, może znacznie nasilić wchłanianie substancji toksycznych takich jak fosfor, pestycydy. Czynność motoryczna przewodu pokarmowego warunkuje bezpośredni kontakt trucizny z powierzchnią wchłaniającą, odgrywa zatem dużą rolę w szybkości jej wchłaniania. Przy zaporciach wchłanianie trucizny jest większe ze względu na jej długotrwały kontakt z błoną śluzową przewodu pokarmowego, zaś przyśpieszona perystaltyka (biegunka) powoduje, że trucizna szybko przesuwa się przez jelita i mniej się jej wchłania. Wiele trucizn w przewodzie pokarmowym ulega znacznym zmianom pod wpływem enzymów trawiennych oraz mikroorganizmów jelitowych. Każdy z tych czynników może zmieniać toksyczność związku chemicznego, bądź to na drodze modyfikacji związku, bądź też poprzez wpływ na jego wchłanianie. Może to prowadzić zarówno do zwiększenia jak i zmniejszenia toksyczności (np. przekształcanie praktycznie nietoksycznych azotanów w bardzo toksyczne azotyny pod wpływem mikroorganizmów przewodu pokarmowego).

Substancje wchłaniane z żołądka oraz jelit przed przedostaniem się do krążenia ogólnego trafiają z krążeniem wrotnym do wątroby, gdzie mogą w dużej części ulec rozkładowi do różnych metabolitów i wydaleniu do żółci. Mogą również zostać

zatrzymane w wątrobie i podlegać tzw. efektowi pierwszego przejścia (ang. *First Pass Effect*), co powoduje, że tylko część wchłoniętej dawki ksenobiotyku przechodzi do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej. Przyczyną efektu pierwszego przejścia obok przemian powodowanych przez enzymy wątrobowe jest również metabolizm zachodzący w ścianie przewodu pokarmowego.

2.1.2. Wchłanianie przez drogi oddechowe

W drogach oddechowych są wchłaniane związki toksyczne występujące w postaci par, gazów i aerozoli. Ze względu na silne ukrwienie i znaczną powierzchnię chłonną płuc resorpcja trucizn zachodzi głównie w pęcherzykach płucnych, a wchłonięte związki toksyczne przedostają się wprost do krwiobiegu. Wchłanianie jest szybkie i przebiega z wysoką wydajnością, a działanie toksyczne związków wnikaających do organizmu tą drogą duże, ze względu na ograniczenie eliminacji przedukładowej na skutek efektu pierwszego przejścia.

Resorpcja w drogach oddechowych uzależniona jest w dużym stopniu od stanu skupienia substancji. Wchłanianie gazów i par odbywa się na zasadzie dyfuzji. Substancje lotne dobrze rozpuszczalne w wodzie (amoniak, chlorowódor) wchłaniają się już w górnych drogach oddechowych, podczas gdy słabo rozpuszczalne (tlenki azotu, fosgen) prawie w całości w pęcherzykach płucnych.

Nie wszystkie trucizny resorbowane są w pęcherzykach płucnych. Na wchłanianie aerozoli występujących w powietrzu ma wpływ wielkość cząstek. Cząstki o średnicy 5 μm i większej, są osadzane głównie w jamie nosowo-gardłowej i mogą ulec szybkiemu usunięciu przez wyksztuszenie, odpluwanie oraz czyszczenie nosa. Cząstki o średnicy od 1 do 5 μm osadzają się w tchawicy i oskrzelach. Największe znaczenie toksykologiczne ma frakcja aerozoli (ciecz-gaz) o średnicy cząstek 1 μm i mniejszej, które przedostają się do pęcherzyków płucnych.

Wchłanianie związków toksycznych w drogach oddechowych uzależnione jest od wielu czynników do których zaliczamy m.in. współczynnik podziału krew/powietrze, stężenie trucizny w powietrzu, szybkość przemian i wydalania z ustroju. Ilość gazu toksycznego przenikającego z wdychanego powietrza do krwi zależy także od jego całkowitej rozpuszczalności we krwi i innych tkankach, a ocenia się ją na podstawie wartości współczynnika podziału krew/powietrze. Gazy o wysokim współczynniku podziału krew/powietrze (dobrze rozpuszczalne we krwi) podczas każdego wdechu prawie całkowicie będą przechodzić do krwi, a więc wzrost wentylacji płucnej będzie doprowadzał do zwiększenia wchłaniania. Gazy o niskim współczynniku podziału krew/powietrze (słabo rozpuszczalne we krwi) będą przechodzić z płuc do krwi tylko w niewielkim stopniu i zwiększenie wentylacji płucnej nie przyspieszy ich dyfuzji, ponieważ krew jest całkowicie wysycona substancją. W tym przypadku wchłanianie wzrośnie przez zwiększenie przepływu krwi przez płuca.

Praktyczne znaczenie dla toksykologii weterynaryjnej ma wchłanianie gazów przez płuca np. tlenku węgla, amoniaku, siarkowodoru oraz pylistych środków owado- i chwastobójczych.

2.1.3. Wchłanianie przez skórę

Skóra jest barierą oddzielającą organizm od otoczenia i doskonałą zaporą przed wieloma trującymi substancjami. Pozwala organizmowi wytrzymać podanie dawki nawet 100 lub 1000 razy większej niż kiedy trucizny wnikają do organizmu drogą pokarmową lub inhalacyjną. W porównaniu z innymi drogami, wchłanianie przez nieuszkodzoną skórę zachodzi wolno. Ze względu na budowę anatomiczną skóry, można wyróżnić dwa zasadnicze mechanizmy: dyfuzję przez kolejne warstwy naskórka do skóry właściwej (transport transepidermalny) oraz dyfuzję przez przydatki skóry - mieszek włosa, przewody i gruczoły łojowe, gruczoły potowe (transport transfolikularny). Transport transepidermalny zachodzi przez warstwy komórek naskórka za pomocą dyfuzji biernej i ze względu na dużą powierzchnię naskórka, stanowi główną drogę przenikania trucizn do organizmu. Tą drogą wchłaniają się związki organiczne o dużym współczynniku podziału olej/woda i małym stopniu jonizacji np. węglowodory aromatyczne i alifatyczne, aromatyczne aminy i związki nitrowe, fenole, insektycydy fosforoorganiczne, disiarczek węgla, tetraetylolek ołowiu. Transport transfolikularny ma drugorzędne znaczenie dla wchłaniania substancji toksycznych, ponieważ przydatki skóry zajmują zaledwie od 0.1% do 1% jej powierzchni. Tą drogą wchłaniają się elektrolity, metale ciężkie, w tym także ich połączenia organiczne.

Niektóre związki toksyczne mogą być wchłaniane przez skórę w postaci gazów lub par, jeżeli znajdują się w powietrzu w dostatecznie dużych stężeniach np. cyjanowodór, siarkowodór. Ciała stałe nie wnikają przez skórę, jednak mogą rozpuszczać się w wydzielinach skóry i zostać zaabsorbowane jako substancje rozpuszczone. Szczególnie dobrze wchłaniają się przez skórę związki dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, które jednocześnie wykazują pewien stopień rozpuszczalności w wodzie. Substancje trujące przenikając przez tkankę skórną do krwi mogą spowodować zatrucie całego organizmu, a nawet doprowadzić do jego śmierci. Na zwiększenie wydajności wchłaniania przez skórę ma wpływ wiele czynników. Do najważniejszych należą: stan skóry, temperatura, wilgotność, działanie czynników chemicznych. Uszkodzenie naskórka hamuje działanie bariery ochronnej i znacznie zwiększa wchłanianie trucizny, a tym samym powoduje natychmiastowe wprowadzenie jej do organizmu i szybkie rozprzestrzenienie w układzie krwionośnym. Do wzrostu tempa przenikania związków chemicznych przez naskórek mogą się przyczynić czynniki działające bezpośrednio na skórę np. kwasy, zasady, rozpuszczalniki organiczne, detergenty, które uszkadzają mechanicznie skórę bądź rozpuszczają lipidy zawarte w błonach komórkowych. Wchłanianie trucizn przez skórę przyspieszają różne czynniki środowiskowe np. wzrost temperatury i wilgotności powietrza.

2.2. Rozmieszczenie trucizn

Pojęcie dystrybucji jest bardzo szerokie i obejmuje rozmieszczenie substancji toksycznych nie tylko w tkankach i narządach, ale również przenikanie przez bariery wewnątrzustrojowe, nieswoiste wiązanie z białkami osocza i narządów oraz wybiór-

cze odkładanie się w tkankach (kumulacja). Istotną rolę w dystrybucji substancji w organizmie odgrywa układ krwionośny, który bierze udział zarówno w przenoszeniu ksenobiotyków z miejsca wchłaniania, jak również w rozprowadzaniu do poszczególnych tkanek i narządów oraz w ich usunięciu z organizmu w procesie wydalania.

Dystrybucja substancji toksycznych w organizmie zależy od wielu czynników m.in.:

- ukrwienia narządów i tkanek
- przepuszczalności błon biologicznych
- różnicy wartości pH pomiędzy osoczem i tkanką
- wielkości cząsteczek substancji
- wiązania z białkami osocza oraz białkami narządów
- rozpuszczalności

W początkowej fazie dystrybucji największą rolę odgrywa pojemność minutowa serca i przepływ krwi przez poszczególne narządy. W ciągu pierwszych kilku minut po wchłonięciu substancja toksyczna dociera do narządów o największym przepływie krwi np. serca, płuc, wątroby, nerek, mózgu. Przenikanie ksenobiotyków do narządów słabo ukrwionych takich jak: skóra, mięśnie szkieletowe, tkanka łączna i tkanka tłuszczowa jest wolniejsze, a stan równowagi w tych tkankach ustala się w ciągu kilkudziesięciu minut do kilku godzin. Substancje toksyczne wchłonięte z żołądka i jelit, zanim przedostaną się do krążenia ogólnego muszą dostać się do żyły wrotnej, a z nią do wątroby. Działanie toksyczne tych związków uzależnione jest od tego czy i jaka ich część jest wychwytywana i metabolizowana w wątrobie, tzw. efekt pierwszego przejścia. Efektem tego zjawiska jest niskie stężenia substancji we krwi spowodowany szybkim metabolizowaniem dużej jej części w obrębie wątroby w krótkim czasie po podaniu.

2.2.1. Transport przez błony komórkowe

Rozmieszczenie substancji toksycznych zależy także od czynników warunkujących szybkość dyfuzji do tkanek. Dystrybucję związków lipofilnych ogranicza szybkość przepływu krwi przez dany narząd, zaś substancji hydrofilnych ogranicza szybkość dyfuzji. Wchłonięte związki, aby dotrzeć do receptora w komórce docelowej, muszą zostać przetransportowane przez krew. Każda komórka jest otoczona półprzepuszczalną błoną, przez którą przenikają z różną szybkością jony i cząsteczki. Jedną z podstawowych funkcji błony komórkowej jest kontrola transportu substancji do i z komórki. Wszystkie błony w komórce zbudowane są z lipidów i białek. Wzajemny stosunek tych składników może być różny w różnych błonach, a ich ułożenie też bywa zmienne.

Istnieje kilka mechanizmów umożliwiających przenoszenie substancji przez błonę komórkową. Jest to dyfuzja bierna, transport przez pory, transport ułatwiony, transport aktywny i endocytoza (pinocytoza i fagocytoza).

2.2.1.1. Dyfuzja bierna

Większość substancji obcych przenika przez błony za pomocą dyfuzji biernej. Polega ona na przenikaniu substancji toksycznej przez błonę biologiczną zgodnie z gradientem stężeń tj. od stężenia wyższego do stężenia niższego i zachodzi tym szybciej im różnica stężeń jest większa. Proces ten nie wymaga ze strony organizmu nakładów energii. W taki sposób są transportowane cząsteczki małe, niepolarne lub hydrofobowe. Szybkość procesu zależy od rozpuszczalności substancji w lipidach i stopnia jonizacji. Dyfuzji biernej łatwo ulegają cząsteczki związków rozpuszczalnych w tłuszczach (wysoki współczynnik podziału olej/woda) i cząsteczki niezdisocjowane. Formy zjonizowane, ze względu na słabą rozpuszczalność w lipidach, najczęściej nie przenikają przez błony.

2.2.1.2. Transport przez pory (absorpcja konwekcyjna)

Ten rodzaj transportu umożliwia przenikanie przez pory w o średnicy 0.7-1.0 nm jonów i substancji hydrofilowych o masie cząsteczkowej poniżej 200. Substancje są transportowane wraz z wodą przez pory mające na zewnętrznej powierzchni błony ładunek dodatni lub ujemny, bądź są elektrycznie obojętne. Przenikanie przez pory zależy od różnic ciśnienia hydrostatycznego lub osmotycznego po obu stronach błony. Za pomocą tego transportu przenoszone są m.in. zjonizowane sulfonamidy.

2.2.1.3. Dyfuzja ułatwiona

Dyfuzja ułatwiona jest formą dyfuzji biernej. Związana jest z obecnością w błonie specyficznego nośnika wiążącego czasowo transportowaną cząstkę, co przyspiesza jej przemieszczanie się przez błonę. Nośniki są białkami błonowymi niezbędnymi do przenoszenia poprzez błony jonów oraz prawie wszystkich małych cząsteczek organicznych z wyjątkiem cząsteczek rozpuszczalnych w rozpuszczalnikach organicznych oraz małych cząsteczek nienaladowanych, które mogą przechodzić przez błonę w drodze dyfuzji prostej.

Każdy nośnik jest wysoce selektywny i często transportuje tylko jeden typ cząsteczek. Transport ułatwiony w błonach komórkowych może odbywać się według dwóch odmiennych mechanizmów: przenośnikowego (nośniki ruchome) i kanałowego (nośniki nieruchome). Przenośniki są białkami integralnymi, które wiążą rozpuszczoną substancję po jednej stronie błony i przenoszą ją na drugą stronę poprzez zmianę konformacji przenośnika. Tą drogą mogą być transportowane zarówno małe cząsteczki organiczne, jak i nieorganiczne jony. Mechanizm działania błonowych kanałów białkowych polega zaś na tym, że tworzą one w błonie hydrofilowe kanały, przez który mniej lub bardziej swobodnie mogą dyfundować substancje o dostatecznie małej średnicy i odpowiednim ładunku elektrycznym. Kanały te wykazują selektywność jonową pozwalającą na przejście tylko wybranych jonów nieorganicznych, głównie Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} . Proces ten nie wymaga dodatkowej energii, a siłą napędzającą transport jest gradient (różnica) stężeń pomiędzy różnymi kompartmentami np. pomiędzy przestrzenią zewnątrz- i wewnątrzkomórkową. Jeżeli kanały są otwierane lub zamykane pod wpływem ligandów mówi się o kanałach zależnych od ligandów

(receptory jonotropowe), natomiast jeżeli jest to wynikiem zmian potencjału błony komórkowej (hyperpolaryzacja lub hipopolaryzacja) mówi się o kanałach zależnych od potencjału (voltage dependent ion channels).

2.2.1.4. Transport aktywny (czynny)

Transport związków przez błony komórkowe odbywający się wbrew gradientowi stężeń nosi nazwę transportu aktywnego lub pomp błonowych. Dotyczy on przenikania m.in. aminokwasów, cukrów i rozpuszczalnych w wodzie witamin. Ruch substancji wbrew gradientowi wymaga nakładu energii. Siłą napędową transportu aktywnego jest przede wszystkim energia chemiczna wydzielająca się w trakcie hydrolizy ATP pod wpływem ATPazy. Transport aktywny może być hamowany przez inhibitory mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów lub substancje rozkojarzające fosforylację oksydacyjną. Najbardziej powszechny przykład pompy jonowej stanowi Na^+ , K^+ -ATPaza (inaczej pompa sodowo-potasowa).

2.2.1.5. Endocytoza

Endocytoza to szczególny rodzaj transportu substancji ze środowiska zewnętrznego do komórki, który polega na tym, że pobierana substancja nie przechodzi przez błonę komórkową, lecz przemieszcza się razem z fragmentem tej błony w postaci pęcherzyka. W przypadku, gdy endocytoza dotyczy substancji częściowo rozpuszczonych w płynach fizjologicznych, nazywa się ją pinocytozą, a gdy dotyczy ciał stałych – fagocytozą. Oba zjawiska różnią się nie tylko charakterem pobieranej substancji, ale również sposobem formowania pęcherzyków, zapotrzebowaniem na energię i znaczeniem biologicznym. Fagocytoza lub pinocytoza nie odgrywa jednak istotnej roli w przemieszczaniu trucizn w organizmie.

2.2.2. Wiązanie z białkami osocza lub białkami narządów

Ważnym czynnikiem wpływającym na dystrybucję trucizn jest ich wiązanie z białkami, zwłaszcza osocza, tkanek i erytrocytów. Substancje po przedostaniu się do krwiobiegu w mniejszym lub większym stopniu wiążą się z białkami osocza. Wiązanie jest względnie niespecyficzne, odwracalne, a tym silniejsze im większy jest współczynnik powinowactwa danego związku do białka. Ksenobiotyki wiążą się we krwi głównie z albuminami (np. barbiturany, sulfonamidy, kwas askorbinowy, Cu, Zn, Ca, histamina) i globulinami (np. cyjanokobalamina, insektycydy polichlorowane, witaminy A, D, E i K). W następstwie ograniczonej liczby miejsc wiążących stopień wiązania z białkami jest determinowany przez stężenie białek i substancji czynnej. Wiązanie ksenobiotyków z białkami jest też zależne od wartości pH osocza np. w kwasicy zmniejsza się ilość barbituranów związanych z białkami. Wiek organizmu ma również wpływ na ten proces. U noworodków wiązanie z białkami jest mniejsze niż u osobników dorosłych.

Wiązanie z białkami ma istotny wpływ na siłę i czas działania oraz eliminację ksenobiotyku. Tylko wolna postać substancji obcej może dostawać się do właściwego miejsca docelowego i wywierać tam działanie toksyczne. Substancje związane

z białkami nie mogą przenikać przez ściany naczyń włosowatych i nie ulegają przesączeniu w kłębuszkach nerkowych. Wiązanie z białkami nie ogranicza natomiast wydzielania kanalikowego i biotransformacji.

Powinowactwo wiązania ksenobiotyku z białkiem określa stała asocjacji. Wiązanie to ma praktyczne znaczenie dla dystrybucji, gdy stała asocjacji wynosi co najmniej $1 \cdot 10^4$.

$$K_A = [XB] / [X] [B]$$

gdzie:

K_A – stała asocjacji

X – stężenie wolnego ksenobiotyku

B – stężenie wolnego białka

XB – stężenie kompleksu ksenobiotyku-białko

Należy jednak pamiętać, że w przypadku narażenia organizmu na kilka substancji jednocześnie istnieje możliwość konkurencji (kompetycji) o miejsce wiązania, a co za tym idzie, wzajemnego oddziaływania na siłę i czas działania.

Niektóre narządy posiadają również białka wiążące ksenobiotyki, co wpływa na ich wybiórcze umiejscowienie. W wątrobie występuje białko ligandyna, posiadające duże powinowactwo do wielu kwasów organicznych oraz kortykosteroidów. W wątrobie, nerkach i błonie śluzowej jelit znajdują się białka metalotioneiny (MT) wiążące, przez grupę sulhydrilową cysteiny, jony takich metali jak Cd, Cu, Zn i Hg, wskutek czego pierwiastki te gromadzą się w tych narządach.

2.2.3. Kumulacja

Do zjawiska tego dochodzi w przypadku wielokrotnego podania substancji, gdy nie zostanie ona wydalona z organizmu przed podaniem następnej dawki. Miarą czasu pozostawania substancji w organizmie jest tzw. biologiczny okres półtrwania. Jest to parametr kinetyczny określający czas, w którym stężenie substancji zmniejsza się do połowy w stosunku do wartości wyjściowej. Najczęściej mamy do czynienia z kumulacją materialną związaną z wybiórczym nagromadzeniem ksenobiotyku lub jego metabolitów w organizmie. Kumulacji ulegają przede wszystkim substancje charakteryzujące się długim biologicznym okresem półtrwania, które przyjmowane są przez dłuższy czas, nawet w niewielkich dawkach. Dotyczy to zwłaszcza związków lipofilnych, które tylko w nieznacznym stopniu ulegają przemianom biochemicznym (np. insektycydy chloroorganiczne, polichlorowane bifenyly). Zmagazynowany w tkance tłuszczowej ksenobiotyku znajduje się w stanie równowagi z krwią, jednak w wyniku szybkiego metabolizmu tkanki tłuszczowej (głód, choroby, ciąża) może dojść do jego uwolnienia do krwi i wystąpienia zatrucia.

Substancje obce mogą ulegać kumulacji również w tkance kostnej (kości, zęby). Do takich ksenobiotyków zaliczamy np. ołów, stront, fluorki, rad. Związki zmagazynowane w kościach nie są związane w sposób nieodwracalny i mogą być z nich uwalniane np. w wyniku wymiany jonowej, a w czasie zwiększonej aktywności osteolitycznej, również w skutek rozpuszczenia kryształu. Powoduje to mobiliza-

cję związku toksycznego, wzrost jego stężenia we krwi, wątrobie, nerkach, mózgu, co może prowadzić do zatrucia.

Innym rodzajem kumulacji jest kumulacja czynnościowa, gdzie działanie toksyczne substancji nie zależy od aktualnego jej stężenia w osoczu lub tkankach, a od skutków wywołanych działaniem substancji np. rodentycydy antykoagulacyjne.

2.2.4. Bariery wewnątrzustrojowe

W przemieszczaniu się substancji toksycznych w organizmie dużą rolę odgrywają obszary o ograniczonej przepuszczalności np. ośrodkowy układ nerwowy, który oddzielony jest przez barierę krew-mózg oraz krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Bariery te to typowe błony plazmatyczne (lipidowo-białkowe), przez które toksyczne cząstki przenoszone są na drodze dyfuzji biernej w ilościach proporcjonalnych do ich rozpuszczalności w tłuszczach. Substancje naturalne, takie jak aminokwasy i cukry przenikają te bariery na drodze transportu aktywnego. Związki małocząsteczkowe, niezwiązane z białkami, niezjonizowane i rozpuszczalne w tłuszczach posiadają zdolność łatwego pokonywania tych barier, podczas gdy substancje częściowo zdysocjowane oraz słabo rozpuszczalne w lipidach są transportowane wolniej. Związki wielocząsteczkowe, rozpuszczalne w wodzie, zjonizowane praktycznie nie przenikają do ośrodkowego układu nerwowego.

Inną barierą powodującą utrudnienia w przemieszczaniu się po organizmie substancji toksycznych jest bariera łożyskowa. Składa się ona z aktywnych metabolicznie tkanek, tworzących kompleksową zaporę pomiędzy krwiobiegiem matki a płodem. Związki toksyczne przenoszone są przez łożysko przeważnie przez dyfuzję bierną, a ich ilość zależy m.in. od wielkości cząstek, ponieważ łożysko nie przepuszcza związków o dużym ciężarze cząsteczkowym. Substancje silnie zjonizowane lub w postaci połączeń z białkami również w bardzo ograniczonym stopniu są zdolne do przenikania do płodu.

2.3. Biotransformacja trucizn

Biotransformacja substancji toksycznych dotyczy całokształtu przemian metabolicznych związku chemicznego wprowadzonego do organizmu. Zachodzi głównie w mikrosomach wątroby, które posiadają aktywne układy enzymatyczne, wykazujące zdolność metabolizowania zarówno związków endogennych, jak i egzogennych. W mniejszym stopniu reakcje biotransformacji z udziałem enzymów mają miejsce również w nerkach, błonie śluzowej przewodu pokarmowego, płucach, skórze.

Metabolizm trucizn w organizmie opiera się o biochemiczne procesy ich przemian i zachodzi w dwóch fazach przy udziale określonych enzymów.

- faza I biotransformacji – obejmuje reakcje, hydrolizy, redukcji i utleniania
- faza II biotransformacji – obejmuje reakcje syntezy czyli koniugacji (sprzęgania)

Enzymy metabolizujące ksenobiotyki (Gonzalez i Tukey, 2006)

ENZYMY	REAKCJE
Faza I - oksygenazy	
Cytochrom P450 (P450 lub CYP) Monooksygenazy flawinowe (FMO) Hydrolazy epoksydowe (mEH, sEH)	C- i O-oksydacja, dealkilacja, inne N-, S- i P-oksydacja Hydroliza epoksydów
Faza II - transferazy	
Sulfotransferazy (SULT) UDP-glukuroniltransferazy (UGT) Glutatio-S-transferazy (GST) N-acetylotransferazy (NAT) Metylotransferazy (MT)	Przyłączenie siarczanu Przyłączenie kwasu glukuronowego Przyłączenie glutationu Dodanie grupy acetylowej Dodanie grupy metylowej
Inne enzymy	
Dehydrogenaza alkoholowa Dehydrogenaza aldehydowa Oksydoreduktaza NADPH – chinonu (NQO)	Redukcja alkoholi Redukcja aldehydów Redukcja chinonów

mEH – mikrosomalna hydrolaza epoksydowa, sEH – rozpuszczalna hydrolaza epoksydowa, UDP – dwufosforan urydyny, NADPH – zredukowany fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego

W pierwszej fazie biotransformacji substancje lipofilne ulegają reakcjom utlenienia, redukcji lub hydrolizy, w wyniku czego dochodzi do modyfikacji ich budowy chemicznej i przekształcenia w związki bardziej hydrofilowe, poprzez dołączenie grup funkcyjnych -OH, -COOH, -SH lub -NH₂. W konsekwencji prowadzi to do zwiększenia rozpuszczalności ksenobiotyku bądź jego metabolitu w wodzie i szybszego wydalenia z organizmu oraz powstania bardziej reaktywnych pochodnych. Reakcje fazy I prowadzą nie tylko do powstania nieaktywnych metabolitów, ale w niektórych przypadkach podczas hydrolizy wiązań estrowych bądź amidowych, mogą tworzyć związki o dużej aktywności biologicznej. W biotransformacji tego etapu uczestniczą współdziałające z układem cytochromu P450, enzymy mikrosomalne hepatocytów zwane monooksygenazami. Enzymy te w obecności cząsteczkowego tlenu oraz zredukowanego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADPH⁺ + H⁺), spełniającego funkcje koenzymu, modyfikują ksenobiotyki i przygotowują je do dalszych przekształceń zachodzących w II fazie biotransformacji.

Typy reakcji zachodzących w I fazie biotransformacji:

1. mikrosomalne reakcje oksydacyjno – redukcyjne, zachodzące głównie pod wpływem monooksygenaz z frakcji mikrosomalnej wątroby:
 - hydroksylacja węglowodorów – przyłączenie grupy hydroksylowej np. węglowodory aromatyczne (toluen → kwas benzoesowy)
 - epoksydacja – przyłączenie do podwójnego wiązania atomu tlenu (np. chlorek winylu → tlenek chloroetyleny → aldehyd chlorooctowy)
 - dealkilacja – odłączenie grup alkilowych od atomów N, O, S (np. fenacetyna → paracetamol)

- oksydacyjna deaminacja - pod wpływem tlenu następuje odłączenie grupy aminowej i utlenienie aminy do ketonu (np. amfetamina → fenyloaceton)
 - S – oksydacja – polega na przyłączeniu tlenu do siarki np. tioetery alifatyczne i heterocykliczne ulegają przemianom do sulfonów i sulfotlenków (chlorpromazyna → sulfotlenek → sulfon)
 - N – oksydacja - utlenienie trzeciorzędowych amin do tlenków amin np. trimetyloamina → N-tlenek trimetyloaminy
 - N – hydroksylacja - I i II rzędowe aminy aromatyczne ulegają przemianom do hydroksyamin związków nitrowych np. (np. anilina → nitrobenzen)
 - desulfuracja - odłączenie siarki np. insektycydy fosfoorganiczne, pochodne tiomocznika (paration → paraokson)
 - redukcja związków nitrowych i azowych – w wyniku redukcji grupy nitrowej lub azowej powstaje grupa aminowa (amina pierwszorzędowa) np. chloramfenikol → metabolit aryloaminowy
 - redukcjna dehalogenacja np. DDT → DDE
 - jednoelektronowe reakcje utleniania i redukcji – procesy utleniania i redukcji, w których bierze udział para elektronów i procesy jednoelektronowe w wyniku, których powstają wolne rodniki (charakteryzują się obecnością niesparowanych elektronów) np. utlenianie jednoelektrodowe (odłączenie 1 elektronu z pierścienia benzenowego prowadzi do powstania kationowego rodnika benzenowego); redukcja jednoelektrodowa (przyłączenie elektronu do pierścienia benzenowego prowadzi do utworzenia anionowego rodnika benzenowego)
2. pozamikrosomalne reakcje oksydacyjno – redukcyjne zachodzą przy udziale enzymów miejscowych w mitochondriach i cytozolu wątroby, nerek, płuc i innych narządów oraz w osoczu krwi:
- utlenianie alkoholi - najważniejszą rolę w tym procesie odgrywa enzym dehydrogenaza alkoholowa (ADH), aktywność tego enzymu jest największa w cytozolu wątroby, alkohole I- rzędowe utleniają się do aldehydów, alkohole II-rzędowe utleniają się do ketonów np. etanol → aldehyd octowy
 - utlenianie aldehydów – aldehydy alifatyczne i aromatyczne utleniają się do kwasów karboksylowych, w procesach tych bierze udział kilka enzymów, z których największe znaczenie ma dehydrogenaza aldehydowa (ALDH) np.: aldehyd octowy → kwas octowy
 - redukcja aldehydów i ketonów - produktami redukcji mogą być alkohole I i II rzędowe

W drugiej fazie biotransformacji ksenobiotyków dochodzi do syntezy (sprzęgania) powstałych w I fazie metabolitów z endogennymi substancjami, które prowadzą do powstania zazwyczaj związków nieaktywnych, lepiej rozpuszczalnych w wodzie, o większej masie cząsteczkowej, przygotowanych do wydalenia z moczem lub żółcią. Przemiany te zachodzą przy udziale transferaz, m.in. UDP glukurony-

lotransferazy (UGT), S-transferazy glutationowej (GST), sulfotransferazy (SULT), metylotransferazy (MT) i N-acetylotransferazy (NAT), przy czym skuteczna biotransformacja wiązana jest ze skoordynowanym działaniem enzymów uczestniczących w każdej fazie metabolizmu. Reakcje sprzęgania można traktować jako proces rzeczywistej detoksykacji.

Reakcje fazy II biotransformacji obejmują:

- sprzęganie z kwasem glukuronowym – odgrywa największą rolę w procesach sprzęgania trucizn, powstają glukuronidy; źródłem aktywnego kwasu glukuronowego jest glukoza, a procesowi ulegają produkty przemian alkoholi, fenoli i ich siarkowych analogów, amin alifatycznych i aromatycznych oraz kwasów karboksylowych
- sprzęganie z kwasem siarkowym – źródłem kwasu siarkowego w organizmie są aminokwasy siarkowe, głównie cysteina, z której w wyniku reakcji siarczanów z ATP powstaje tzw. aktywny siarczan (5'-fosfosiarczan 3'fosfoadenozyny – PAPS); w ostatniej fazie procesu grupa siarczanowa z PAPS przenoszona jest na związek toksyczny; procesowi temu ulegają np. fenole, rzadziej alkohole lub aminy
- sprzęganie z grupą metylową (metylacja) – donorem grup metylowych jest zwykle aktywna metionina (S-adenozylometionina - SAM) powstająca w wyniku reakcji metioniny z ATP, z której następnie grupa metylowa przenoszona jest na związek toksyczny; procesowi ulegają np. fenole, alkohole, aminy alifatyczne i aromatyczne oraz rtęć, arsen, selen
- sprzęganie z aminokwasami – głównym aminokwasem biorącym udział w procesach sprzęgania jest glicyna; oprócz glicyny w reakcjach tych uczestniczy również arginina, ornityna, glutamina, seryna, tauryna, lizyna; reakcji tej podlegają związki zawierające grupy hydroksylowe; najpierw następuje aktywacja ksenobiotyku przez koenzym A w mitochondriach, a następnie sprzęganie w cytoplazmie lub we frakcji mikrosomalnej np. kwas benzoesowy → kwas hipurowy
- sprzęganie z kwasem octowym (acetylacja) – polega na przenoszeniu rodników acetylowych na cząsteczki zawierające grupę $-NH_2$, $-OH$ lub $-SH$; źródłem grupy acetylowej jest acetylokoenzym A czyli aktywny octan powstający w wyniku aktywacji octanu w obecności ATP i połączeniu z koenzymem A; procesowi ulegają np. aminy aromatyczne, hydrazydy
- sprzęganie z glutationem – polega na przeniesieniu nukleofilowego glutationu (tripeptyd składający się z cysteiny, glicyny i kwasu glutaminowego) na elektrofilowe cząsteczki substancji chemicznej; procesowi ulegają np. epoksydy węglowodorów alifatycznych i aromatycznych, halogenowe węglowodory alifatyczne i aromatyczne, halogenowe związki nitrowe

- tworzenie tiocyjanianów – źródłem siarki są związki biologicznie czynne zawierające siarkę sulfonową np. tiosiarczany; procesowi ulegają cyjanki nieorganiczne, które po sprzęgnięciu z siarką tworzą tiocyjaniany

Zazwyczaj każda substancja ulega w organizmie różnym przemianom, w wyniku których powstaje kilka, a nawet kilkanaście metabolitów. Trzeba jednak pamiętać, że niektóre trucizny nie podlegają procesom biodegradacji lub ulegają w niewielkim stopniu, przez co nie są ostatecznie rozkładane. Tylko niewielka ilość związków organicznych nie ulega procesom biotransformacji. Należą do nich silnie polarne kwasy sulfonowe, kwas ftalowy, kwas szczawiowy lub substancje bardzo lotne (eter etylowy, cyklopropan), które szybko wydalane są przez nerki lub drogi oddechowe. Procesom biotransformacyjnym nie ulegają również niektóre silnie lipofilne związki np. polichlorowane bifenyle, które w stanie niezmienionym odkładają się w tkance tłuszczowej.

Na procesy biotransformacyjne trucizn w organizmie ma wpływ szereg czynników (genetyczne, fizjologiczne, środowiskowe), które warunkują zdolność organizmu do szybkiego lub wolnego metabolizowania określonych trucizn:

- różnice genetyczne - układy enzymatyczne, które odpowiadają za przemiany ksenobiotyków w organizmie rozwijały się w miarę przystosowania się danego gatunku do życia na lądzie
- różnice gatunkowe w przebiegu biotransformacji mogą dotyczyć wszystkich procesów tj. utleniania, redukcji, hydrolizy czy sprzęgania i mają one charakter ilościowy w reakcjach oksydacyjno-redukcyjnych
- największe jakościowe różnice gatunkowe występują w procesie sprzęgania np. glukuroniany powstają powszechnie w organizmach zwierząt, ale wyjątkiem mogą być koty, u których proces ten przebiega w małym stopniu
- wiek – stwierdzono mniejszą aktywność enzymów mikrosomalnych u noworodków oraz osobników w starszym wieku
- płeć – u osobników męskich trucizny metabolizowane są o wiele szybciej niż u samic, prawdopodobnie w wyniku pobudzającego działania testosteronu na aktywność enzymów znajdujących się w błonach retikulum endoplazmatycznego komórek wątroby (hepatocytów)
- ciąża - w późniejszym okresie ciąży obserwuje się zmniejszenie intensywności wielu reakcji biotransformacji, zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym
- dieta i ogólny stan odżywienia - ma wpływ na aktywność enzymów mikrosomalnych (w stanach głodu intensywność procesów biotransformacyjnych jest zmniejszona, podobnie jest w przypadkach niedoboru w pożywieniu białka, żelaza, magnezu, selenu, wapnia, miedzi, witaminy C i E)
- dieta bogata w wielonienasycone kwasy tłuszczowe powoduje zmniejszenie zawartości cytochromu P450 (jest to związane z procesem peroksydacji nie-

nasyconych kwasów tłuszczowych, który powoduje degradację błon siateczki śródplazmatycznej i tym samym utratę tego cytochromu)

- stan odżywienia – zarówno stan głodu jak i otyłość wpływają na aktywność CYP
- stany patologiczne niektórych narządów odpowiedzialnych za metabolizm trucizn m.in. wątroby i nerek mogą prowadzić do upośledzenia biotransformacji związków toksycznych i przedłużenia ich czasu działania
- czynniki środowiskowe (zimno, hałas) powodują zwiększenie aktywności enzymów mikrosomalnych, a przez to zwiększenie szybkości niektórych reakcji
- indukcja enzymów mikrosomalnych - pod wpływem podania odpowiedniego induktora np. fenobarbitalu (zwiększa się aktywność wielu enzymów mikrosomalnych wątroby, w tym cytochromu P450, transferazy glukuronylowej, reduktazy NADPH-cytochromu P450, co prowadzi do przyśpieszenia szybkości przemian substratów enzymów mikrosomalnych)
- inhibitory enzymów mikrosomalnych – związki hamujące aktywność mono-oksygenaz i zmniejszające stężenie cytochromu P450 np. tetrachlorek węgla

2.4. Wydalanie trucizn

Wydalanie trucizn lub ich metabolitów może odbywać się następującymi drogami:

- z moczem
- z kałem i żółcią (wydalanie z przewodu pokarmowego)
- z powietrzem wydychanym (wydalanie przez płuca)
- innymi drogami (z potem, ze śliną, przez gruczoły mleczne i przez łożysko)

2.4.1. Wydalanie substancji toksycznych z moczem

Jest to najczęstsza droga wydalania trucizn z organizmu. Z moczem są wydalone trucizny organiczne i nieorganiczne, łatwo rozpuszczalne w wodzie o małej masie cząsteczkowej np. alkaloidy, fenol, kadm, selen, związki nieorganiczne rtęci.

Wydalanie tą drogą składa się z trzech oddzielnych procesów:

- przesączania kłębkowego (bierna filtracja kłębkowa)
- biernej dyfuzji do cewki kanalika (wchłanianie zwrotne)
- aktywnego transportu kanalikowego (wydalanie dokanalikowe)

Przez pory w śródbłonku naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych przechodzą zarówno związki rozpuszczalne w tłuszczach jak i rozpuszczalne w wodzie. Pod wpływem dyfuzji biernej do przesączu kłębuszkowego przenikają prawie wszystkie substancje toksyczne znajdujące się w stanie wolnym w osoczu. Białka nie przechodzą przez filtr kłębkowy, dlatego związane z nim związki nie ulegają przesączaniu kłębkowemu. W wyniku przesączania kłębkowego wytwarza się ultraprzesącz osocza krwi, który zawiera związki toksyczne i ich metabolity o takim samym w przybliżeniu stężeniu jakie występuje w osoczu krwi. Wydajność przesączania

kłębkowego zależy od przepływu krwi przez nerki. Zmniejsza się w stanach zapalnych kłębuszków, natomiast zwiększa przy wzmożonym przyjmowaniu płynów.

Po przefiltrowaniu w kłębuszku naczyniowym substancje toksyczne przedostają się do kanalika, skąd mogą być wydalone z moczem, bądź ulegać wchłanianiu zwrotnemu do krwi (reabsorpcji). Dla większości związków wchłanianie zwrotne odbywa się zgodnie z zasadami dyfuzji prostej. Nabłonek kanalika, zwłaszcza w kanaliku dalszym zachowuje się jak zaporę lipidowo-białkowa. Przepuszcza rozpuszczalne w lipidach niezjonizowane cząsteczki, natomiast rozpuszczalne w lipidach związki toksyczne w postaci niezjonizowanej są ponownie wchłaniane do krwiobiegu. Związki silnie zjonizowane oraz nierozpuszczalne w tłuszczach nie ulegają resorpcji zwrotnej. Związki mające wyższy stopień dysocjacji w moczu w porównaniu do osoczu krwi, dążą do dyfuzji poprzez błonę kanalika z krwi do przesącza kłębuszkowego. Słabe zasady są w większym stopniu wydalone przy obniżonej wartości pH moczu, podczas gdy słabe kwasy są w większym stopniu wydalone przez podwyższenie wartości pH moczu. Zależność między odczynem moczu, a wydalaniem trucizn wykorzystuje się w leczeniu zatruc. Podanie wodorowęglanu sodu lub mleczanu sodu (alkalizacja moczu) sprzyja wydalaniu substancji kwaśnych, natomiast podanie chlorku amonowego (zakwaszenie moczu) wzmacnia wydalanie słabych zasad.

Wydalenie dokanalikowe jest procesem przeciwnym do wchłaniania zwrotnego i polega na przemieszczaniu substancji z krwi, płynu tkankowego do światła kanalika nerkowego, zwłaszcza bliższego. Odbywa się ono głównie za pomocą transportu aktywnego. Zachodzi wbrew gradientowi stężeń, przy udziale energii i dotyczy zarówno silnych jak i słabych elektrolitów organicznych, jonów nierozpuszczalnych w lipidach i substancji występujących w połączeniach z białkami. Liczne kwasy i zasady organiczne są transportowane za pomocą zlokalizowanego w komórkach kanalika bliższego układu nośnikowego. Poszczególne związki mogą wzajemnie konkurować o układ transportujący i kompetycyjnie hamować swoje wydalanie. W przeciwieństwie do przesączania kłębkowego, któremu podlega tylko postać wolna substancji, sekrecji kanalikowej pośrednio podlega również postać związana z białkami. Droga biernej dyfuzji nie ma dużego znaczenia dla wydalania trucizn, gdyż ich koncentracja w moczu jest przeważnie wyższa niż we krwi.

2.4.2. Wydalenie substancji toksycznych z kałem i żółcią

Związki toksyczne wchłonięte z przewodu pokarmowego przez naczynia włosowate kosmków i jelita, zanim trafią do krążenia ogólnego, przedostają się w całości poprzez żyłę wrotną do wątroby, gdzie są absorbowane do komórek miąższu wątroby (hepatocytów) otaczających kanaliki żółciowe. W wątrobie mogą wiązać się z białkami, ulec procesom biotransformacji lub przedostać się do żółci w postaci niezmienionej lub metabolitów na zasadzie dyfuzji biernej lub transportu aktywnego. W wątrobie stwierdzono kilka mechanizmów transportu aktywnego dla różnych grup substancji m.in. dla kationów, anionów, związków obojętnych z grupami polarnymi

i metali ciężkich. Transport ten może zostać zahamowany w wyniku działania inhibitorów metabolicznych i kompetycyjnych.

Substancje wielocząsteczkowe i nierozpuszczalne w lipidach przedostają się do światła kanalika żółciowego bezpośrednio przez przestrzeń międzykomórkową, a następnie z żółcią przechodzą do przewodu pokarmowego i mogą być wydalone z kałem. Często proces ten możemy traktować jedynie jako przejściową eliminację trucizny z organizmu, gdyż możliwa jest jej recyrkulacja jelitowo-wątrobową i ponowne wchłonięcie substancji do krwi. Wchłonięciu zwrotnemu podlegają trucizny nie dysocjujące i dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, które transportowane są do żółci na zasadzie dyfuzji biernej. W tym przypadku substancja trafia ponownie do wątroby i zostaje wydalona z żółcią do jelit, a stan ten trwa tak długo, aż w wyniku biotransformacji powstanie polarny metabolit. Przy wydalaniu trucizn z żółcią dużą rolę odgrywa również wielkość cząsteczki. Substancje o masie cząsteczkowej powyżej 300-500 wydalają się głównie z żółcią, natomiast o mniejszej masie cząsteczkowej z moczem. Z żółcią wydalone są np. insektycydy polichlorowane, polichlorowane bifenyly, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, dioksyny.

2.4.3. Wydalanie substancji toksycznych z wydychanym powietrzem

Wiele lotnych związków toksycznych wydanych jest z wydychanym powietrzem np. cyjanki, fenol, etery, fosfor, olejki eteryczne. Wydalanie substancji przez płuca zachodzi na drodze dyfuzji biernej. Tempo wydalania przez płuca zależy od różnicy ciśnienia cząsteczkowego gazu w pęcherzykach płucnych i we krwi, od stopnia wentylacji płuc oraz ilości przepływającej przez płuca krwi. Gazy o niskim współczynniku podziału krew/powietrze (trudno rozpuszczalne w krwi) są szybko usuwane przez płuca np. tlenek azotu, benzen. Natomiast substancje dobrze rozpuszczające się we krwi (np. alkohole) są wolno wydalone tą drogą.

2.4.4. Wydalanie substancji toksycznych innymi drogami

Pozostałe drogi wydalania trucizn z organizmu np. ze śliną, potem, przez gruczoły mleczne i łożysko mają zdecydowanie mniejsze znaczenie. Tylko nieznaczna ilość substancji toksycznych wydalana jest ze śliną. Trucizny znajdujące się w ślinie przedostają się do przewodu pokarmowego i dlatego trudno jest mówić o ich wydalaniu z tą wydzieliną. Wydalanie trucizn z krwi do śliny zachodzi na drodze dyfuzji biernej. Ze śliną usuwane są głównie substancje lipofilne, niezjonizowane, o małej masie cząsteczkowej, np. penicylina, barbiturany, kwas salicylowy, etanol, nikotyna.

Substancje toksyczne mogą wydalane być z organizmu również przez skórę, przede wszystkim przez gruczoły skórne wraz z ich wydzielinami np. potem. Tą drogą usuwane są głównie substancje niezjonizowane na drodze dyfuzji biernej m.in. etanol, kwas benzoowy, ołów. Trzeba również pamiętać, że niektóre związki np. jodu, bromu, które wydalone są z organizmu tą drogą mogą powodować podrażnienie skóry.

Do mleka łatwo przenikają substancje niezwiązane z białkami, niezdyssocjowane i lipofilne, natomiast nie przenikają substancje związane z białkami krwi lub białkami w obrębie gruczołu mlekowego. Mleko ma odczyn bardziej kwaśny od krwi, dlatego gromadzą się w nim trucizny o charakterze zasadowym, rozpuszczalne w tłuszczach. Na transport substancji do mleka ma wpływ również ich masa cząsteczkowa. Związki o masie cząsteczkowej powyżej 200 nie przenikają do mleka w ogóle lub przenikają słabo. Głównymi drogami transportu substancji do mleka jest dyfuzja bierna i transport aktywny. Duże znaczenie ma fakt, że do mleka mogą przechodzić leki stosowane w celach terapeutycznych np. barbiturany, tetracykliny, diazepam. Niektóre leki i trucizny mają również zdolność przenikania przez łożysko, a tym samym wpływać toksycznie na płód np. metale ciężkie, pestycydy.

2.5. Podstawy toksykokinetyki

Toksykokinetyka jest to dział toksykologii zajmujący się matematycznym opisem (badaniem ilościowym) procesów wchłaniania (absorpcji), rozmieszczenia (dystrybucji), biotransformacji (metabolizmu) i wydalania (eliminacji) substancji chemicznej (ksenobiotyku) lub jej metabolitów z organizmu. Znajomość parametrów toksykokinetycznych pozwala na przewidywanie stężenia jakie osiągnie ksenobiotyk w eksponowanym organizmie. Pozwala to również określić szybkość wydalania danej substancji, co w konsekwencji daje możliwość oszacowania czasu przebywania trucizny i oceny skutków biologicznych związanych z narażeniem na tą substancję.

Ilościowe określenie procesów związanych z losem trucizny w organizmie wymaga przyjęcia odpowiednich modeli matematycznych. W tym celu zakłada się (z dużym uproszczeniem w stosunku do rzeczywistego układu biologicznego), że organizm złożony jest z jednego, dwóch, rzadziej kilku kompartmentów. Przez kompartment rozumiemy hipotetyczną przestrzeń organizmu, w którym stężenie danego ksenobiotyku jest homogenne, a więc identycznie rozmieszczone w całej objętości tej przestrzeni oraz podlega takim samym procesom kinetycznym.

W organizmie wyróżniamy dwa podstawowe kompartmenty – jeden kompartment centralny oraz jeden lub kilka kompartmentów tkankowych (obwodowych, peryferyjnych). Za kompartment centralny uważa się krew oraz narządy dobrze ukrwione takie jak: wątroba, nerki, płuca, serce, śledziona. W tym przypadku stężenie ksenobiotyku jest zbliżone do stężenia notowanego we krwi. Tkanki słabiej ukrwione np. tkanka tłuszczowa, skóra, mięśnie, ścięgna, więzadła, stawy, kości, zęby, do których ksenobiotyk przenika długo, zwykle osiągając w nich niższe stężenie w stosunku do krwi zaliczane są do kompartmentu tkankowego. Poziom substancji toksycznej rośnie powoli i jest niższy od poziomów notowanych w kompartmentie centralnym, jednakże zjawisko to jest również zależne od innych czynników np. właściwości fizyko-chemicznych ksenobiotyku.

Najprostszym modelem toksykokinetycznym jest układ jednokompartamentowy otwarty, kiedy cały organizm stanowi jednorodną pod względem kinetycznym jednostkę. Wykorzystuje się go do opisu kinetyki substancji, które po podaniu ulegają

prawie natychmiastowej dystrybucji w organizmie, bardzo szybko osiągając równowagę stężeń w poszczególnych miejscach w ustroju. Z kolei szybkość zmian stężenia ksenobiotyku w osoczu odzwierciedla ilościowe zmiany w całym organizmie.

Model dwukompartментowy opisuje kinetykę substancji ulegających wolniejszej dystrybucji w organizmie. Stosuje się go dla związków chemicznych, dla których równowaga stężeń pomiędzy kompartmentem centralnym, a innymi miejscami w ustroju ustala się wolniej.

Do ważnych parametrów toksykokinetycznych zaliczamy:

- dostępność biologiczną/biodostępność
- pozorną objętość dystrybucji
- biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji
- stałą eliminacji
- klirens

Dostępność biologiczna/biodostępność (F) jest jednym z podstawowych parametrów toksykokinetycznych charakteryzujących stopień wchłaniania substancji. Przy jego pomocy można porównywać część dawki jaka znajdzie się we krwi tętniczej po podaniu pozanaczyniowym w stosunku do podania donaczyniowego. Dla substancji podawanych drogą donaczyniową dostępność biologiczna wynosi 100% (w liczbach bezwzględnych 1). Oznacza to, że 100% podanej dawki trafiło do krwi tętniczej.

$$F = \frac{AUC_{e.v.} \times D_{i.v.}}{AUC_{i.v.} \times D_{e.v.}} \times 100\%$$

gdzie:

$D_{i.v.}$ – dawka podana dożylnie

$D_{e.v.}$ – dawka podana pozanaczyniowo

$AUC_{i.v.}$ – powierzchnia pola pod krzywą po podaniu dożylnym

$AUC_{e.v.}$ – powierzchnia pola pod krzywą po podaniu pozanaczyniowym

Czynnikami warunkującymi dostępność biologiczną są:

- droga podania
- właściwości fizykochemiczne ksenobiotyku (rozpuszczalność, lipofilność, stopień zjonizowania, masa cząsteczkowa)
- stan fizjologiczny organizmu (zmiany pH lub motoryki przewodu pokarmowego, choroby przewodu pokarmowego lub wątroby)
- efekt pierwszego przejścia
- interakcje zachodzące pomiędzy substancjami podawanymi równolegle
- interakcje w miejscu podania

Dostępność biologiczną charakteryzują parametry toksykokinetyczne:

- AUC (*Area Under the Curve*) - pole powierzchni pod krzywą - zależność stężenia substancji we krwi od czasu jej przebywania w organizmie. Parametr ten

informuje o całkowitej ilości substancji, jaka została wchłonięta do organizmu i stanowi podstawę do obliczeń dostępności biologicznej

- C_{\max} - stężenie maksymalne substancji, jakie jest osiągnięte we krwi
- t_{\max} - czas osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej

Dystrybucja jest to proces rozmieszczania ksenobiotyku w organizmie zachodzący po wchłonięciu substancji do krwioobiegu. Proces ten jest determinowany m.in. przez właściwości fizykochemiczne substancji, ich powinowactwo do białek (stopień wiązania z białkami) i innych składników krwi, stopnia ukrwienia tkanek. Ilościowo proces ten charakteryzuje tzw. **pozorna objętość dystrybucji (V_d)**. Jest to hipotetyczna objętość płynów organizmu, w których substancja w stanie stacjonarnym miałaby podobne stężenie jak we krwi (stąd pozorna, gdyż nie relacjonuje wartości stężenia substancji w kompartmentach obwodowych). Przez stan stacjonarny rozumiemy stan, w którym szybkość wprowadzania substancji do organizmu jest równa szybkości jej eliminacji. Wartość tę można obliczyć z równania:

$$V_d = \frac{A}{C}$$

gdzie:

A – całkowita ilość substancji w organizmie (mg)

C – stężenie substancji we krwi (mg/l)

Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2_{kel}}$) jest to czas, po upływie którego stężenie substancji we krwi, surowicy lub osoczu zmniejsza się do połowy wartości wyjściowej (po zakończeniu wchłaniania i dystrybucji). Wartość tę obliczyć można z równania:

$$t_{1/2_{kel}} = \frac{0,693}{k_{el}}$$

gdzie:

k_{el} – oznacza stałą szybkości eliminacji

0,693 – logarytm naturalny z 2 (odwrotności 1/2)

Stać eliminacji (k_{el}) określa szybkość procesu usuwania substancji z organizmu na drodze biotransformacji i wydalania. Określa ułamek dawki eliminowany z organizmu w jednostce czasu.

$$k_{el} = \frac{Cl_B}{V_d}$$

gdzie:

k_{el} – stała eliminacji

Cl_B – klirens całkowity substancji

V_d – objętość dystrybucji

Klirens całkowity (współczynnik oczyszczania) jest to objętość osocza całkowicie oczyszczonego z substancji w jednostce czasu przez organizm.

$$Cl_B = \frac{D}{AUC}$$

gdzie:

Cl_B – klirens całkowity

AUC – pole powierzchni pod krzywą

D – dawka

W przypadku, gdy proces eliminacji ograniczony jest do jednego narządu, wtedy mowa o klirensie narządowym np. klirens nerkowy, który określa szybkość wydalania substancji przez nerki. Jest on wypadkową 3 procesów cząsteczkowych wydalania substancji z moczem.

$$Cl_r = \frac{C_u \times V_u}{C}$$

gdzie:

Cl_r – klirens nerkowy (cm^3/min)

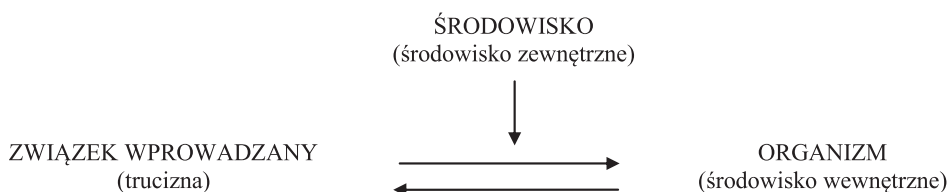
C_u – stężenie substancji w moczu (mg/cm^3)

C – stężenie substancji w osoczu (mg/cm^3)

V_u – objętość moczu wydalonego przez nerki w jednostce czasu (cm^3)

3. CZYNNIKI WARUNKUJĄCE POWSTAWANIE I PRZEBIEG ZATRUCIA

Na przebieg zatrucia ma wpływ wiele czynników mogących wywierać istotny wpływ na ostateczny jego obraz, który jest wypadkową działania wszystkich wchodzących w grę czynników i warunków. Czynniki wpływające na powstawanie i przebieg zatrucia można podzielić na trzy grupy tj. zależne od trucizny, od organizmu i środowiska.



3.1. Czynniki zależne od trucizny

3.1.1. Właściwości organoleptyczne

Cechy organoleptyczne trucizny mają znaczenie głównie w zatruciach rozmyślnych lub przypadkowych. Przykładem może być arsenik (tlenek arsenuIII), uznawany przez wielu ludzi jako synonim doskonale działającej trucizny. Jest to biała, drobnokrystaliczna substancja, nie wydzielająca żadnego wyczuwalnego zapachu i bez smaku. Cechy te przyczyniły się do tego, że przez setki lat arsenik był wykorzystywany przez ludzi jako doskonała trucizna w zatruciach celowych tj. zatruciach morderczych lub samobójczych. Brak jakichkolwiek właściwości organoleptycznych tlenku węgla (bezbarwny, bezwonny) jest również przyczyną licznych zatruć tym związkiem. Charakterystyczna drażniąca woń niektórych gazów (np. siarkowodór, chlor) jest ważną cechą rozpoznawczą i ostrzegawczą, przyczyniając się do opuszczenia przez zwierzęta lub ludzi zanieczyszczonych (zagrożonych) pomieszczeń. Jednak z drugiej strony w przypadku występowania dużych stężeń lub po dłuższym okresie narażenia na działanie drażniące tych związków następuje porażenie zakończeń nerwów węchowych, co w efekcie może prowadzić do zaniku wrażliwości na zapach i sprzyjać zatruciom.

3.1.2. Wielkość cząstek

Stan rozdrobnienia, czyli dyspersja substancji ma istotny wpływ na jej wchłanianie. Przyjmuje się, że wchłanianie danej substancji jest szybsze przy zwiększonym jej rozdrobnieniu. Duży stopień rozdrobnienia substancji jest związany z dużą powierzchnią w stosunku do masy, co wpływa na szybkość rozpuszczania i w konsekwencji na dostępność biologiczną. Ma to decydujące znaczenie zwłaszcza

w przypadku związków trudno rozpuszczalnych. Rozdrobnienie jest szczególnie ważne dla wchłaniania trucizn przez drogi oddechowe. Wzrost powierzchni cząstek areozoli na skutek ich rozdrobnienia jest czynnikiem zwiększającym wchłanianie i rozpuszczalność, z czym wiąże się wzrost ich toksyczności. Substancje zawarte w aerozolach wywierają tym silniejsze działanie toksyczne im większa jest liczba zawartych w nich cząsteczek o średnicy $< 1\mu\text{m}$. Wynika z tego, że pary i gazy są najbardziej toksyczne.

3.1.3. Rozpuszczalność

Trucizny mogą rozpuszczać się w wodzie lub w tłuszczach i tylko te rozpuszczalne stanowią zagrożenie dla ludzi i zwierząt. Rozpuszczalność substancji decyduje o ich szybkości wchłaniania i działaniu toksycznym. Biorąc pod uwagę, że organizm stanowi środowisko wodne, a barierami warunkującymi rozprzestrzenianie się w nim substancji chemicznych są błony komórkowe o strukturze białkowo-lipidowej rozpuszczalność trucizn ma duże znaczenie dla przebiegu zatrucia. Warunkiem działania trucizny jest rozpuszczenie danego związku w wodzie, płynach i sokach ustrojowych lub tłuszczach. Wraz ze wzrostem szybkości i łatwości rozpuszczania rośnie szybkość resorpcji i wystąpienie efektów działania. Substancje nierozpuszczalne w wodzie i tłuszczach nie mogą ulec wchłonięciu, a tym samym wywołać reakcji w organizmie. Mogą działać tylko mechanicznie (fizycznie). Związki praktycznie nierozpuszczalne takie, jak np. siarczki (PbS) czy też niektóre siarczany (BaSO_4) nie stanowią zagrożenia dla zdrowia.

Parametrem charakteryzującym rozpuszczalność związków w różnych fazach jest tzw. współczynnik podziału K, który jest równy ilorazowi stężeń substancji rozpuszczonej w dwóch niemieszających się ze sobą fazach ciekłych, w stanie równowagi fazowej, w stałej temperaturze (najczęściej w temp. 37°C). Wartość współczynnika podziału K zależy od rodzaju składników układu (cieczy i substancji) oraz od temperatury, natomiast nie zależy od ilości substancji rozpuszczonej i objętości cieczy. Rozpuszczalność większości substancji stałych wzrasta, wraz ze wzrostem temperatury, a gazów maleje.

Współczynnik podziału olej/woda ($K_{o/w}$) wylicza się ze wzoru:

$$K_{o/w} = \frac{c_o}{c_w}$$

gdzie:

C_o - stężenie substancji w fazie olejowej (niepolarnej)

C_w - stężenie substancji w fazie wodnej (polarnej)

Określanie właściwości substancji:

$K_{o/w} > 1$ - substancja ma charakter lipofilny ($c_o > c_w$) (większe powinowactwo do fazy olejowej)

$K_{o/w} < 1$ - substancja ma charakter hydrofilny ($c_o < c_w$) (większe powinowactwo do fazy wodnej)

Wartość współczynnika podziału dla danej substancji określa często siłę działania toksycznego danej trucizny jak również pozwala przewidzieć jej rozmieszczenie w organizmie. Substancje o wysokim współczynniku K_{ow} charakteryzują się łatwością przenikania przez bariery lipidowo-białkowe oraz łatwością gromadzenia się w tkance tłuszczowej, co powoduje, że są bardzo toksyczne.

3.1.4. Dysocjacja

Procesowi rozpuszczania substancji chemicznych towarzyszy dysocjacja, czyli rozpad cząsteczek na jony naładowane elektrycznie. Stopień dysocjacji określa stosunek liczby moli cząsteczek zdysocjowanych do liczby moli cząsteczek wprowadzonych do roztworu (jego wartość świadczy o mocy elektrolitu). W wyniku tego procesu powstaje roztwór przewodzący prąd, a substancje ulegające dysocjacji nazywamy elektrolitami. Wiele związków chemicznych rozpuszczonych w wodzie nie wpływa na zwiększenie jej przewodności elektrycznej. Nazywane są one nieelektrolitami. W roztworze nieelektrolitu nie zachodzi dysocjacja, cząsteczki substancji rozpuszczonej pozostają niezmienione, są obojętne, nie mają ładunku i dlatego w roztworze nie stwierdza się przewodnictwa elektrycznego. Do nieelektrolitów należą np.: tlen cząsteczkowy, azot cząsteczkowy, tlenek węgla, chloroform, glukoza, sacharoza.

Roztwory elektrolitów można podzielić na elektrolity mocne i słabe. Mocne to roztwory substancji praktycznie całkowicie zdysocjowanych, które wykazują wysokie przewodnictwo elektryczne niewiele zmieniające się w miarę rozcieńczenia roztworu. Należą do nich: mocne kwasy, mocne zasady oraz większość soli. Elektrolity słabe to roztwory substancji w małym stopniu zdysocjowanych, których dysocjacja wzrasta w miarę rozcieńczenia roztworu. Zaliczamy do nich słabe kwasy, słabe zasady i niektóre sole. Zwiększenie dysocjacji elektrolitu w roztworze wodnym zależy od pH roztworu. W przypadku gdy pH roztworu jest większe od stałej dysocjacji związku, to kwasy występują w wodnym roztworze głównie w formie zdysocjowanej, a zasady w niezdisocjowanej. Z kolei, gdy pH roztworu jest mniejsze od stałej dysocjacji związku, to kwasy są niezdisocjowane, a zasady mają formę zdysocjowaną.

Przenikanie substancji przez błony, jak również ich wchłanianie zależy od ich lipofilności i zmniejsza się wraz ze zwiększeniem jonizacji. Tylko niezjonizowane postacie związków organicznych mogą rozpuszczać się w lipidach i przenikać przez nie do tkanek. Formy zjonizowane, ze względu na słabą rozpuszczalność w lipidach nie przenikają przez błony komórkowe i krążą we krwi.

Wchłanianie z żołądka lub jelita zależy od wykładnika stałej dysocjacji substancji. W kwaśnym środowisku żołądka, słabe kwasy są dobrze wchłaniane, a w obojętnym jelita cienkiego wolniej, podczas gdy słabe zasady w żołądku są prawie całkowicie zdysocjowane i ulegają wchłonięciu dopiero w jelicie cienkim.

Stała dysocjacji trucizn w powiązaniu z pH roztworów biologicznych mają duże znaczenie w procesach wchłaniania, przemieszczania przez błony komór-

kowe i wydalania związków w organizmie, a tym samym wpływają na różną ich toksyczność.

3.1.5. Temperatura wrzenia i parowania

Temperatura wrzenia i parowania należą do cech fizycznych substancji chemicznych występujących w postaci cieczy i jest związana ze zdolnością przechodzenia w stan pary. Pary tych związków są następnie wdychane przez drogi oddechowe lub wchłaniane przez skórę. Niższa temperatura wrzenia (a tym samym duża prężność par) sprzyja wchłanianiu i jest istotnym czynnikiem fizykochemicznym przyspieszającym zatrucie. Niska temperatura parowania powoduje szybkie przechodzenie cieczy w parę, a tym samym zwiększa się nasycenie środowiska i zwiększa się toksyczność danej substancji. Niezależnie od budowy chemicznej związku, określającej jego toksyczność, szkodliwe jego działanie jest uwarunkowane właśnie niższą temperaturą wrzenia. Szczególnie dobrze jest to widoczne na przykładzie benzenu i jego homologów. Mimo stosunkowo zbliżonych wartości dawki śmiertelnej (LD_{50}) benzenu do dawek śmiertelnych jego homologów (ksylenu, toluenu, etylobenzenu), siła działania toksycznego tych substancji chemicznych jest znacznie mniejsza w porównaniu do benzenu. Jest to związane z niską temperaturą wrzenia tego związku (80°C), dużą prężnością pary w temp. 20°C - 13,3 kPa (100 mg Hg), a zatem dużą lotnością, która jest 2-krotnie wyższa niż toluenu i blisko 4-5-krotnie niż ksylenu i etylobenzenu.

3.1.6. Budowa chemiczna związku

Budowa związku chemicznego ma bardzo duży wpływ na jego toksyczne działanie. Jest to zagadnienie bardzo złożone, zależne od wielu czynników. Jednak mimo wielu lat badań mających na celu wyjaśnienie związku między budową chemiczną związku, a jego aktywnością biologiczną nadal występują trudności w przewidywaniu działania toksycznego.

Do cech związanych z budową chemiczną związku wpływających na jego toksyczność możemy zaliczyć: wiązania, obecność grup funkcyjnych, długość łańcucha i jego rozgałęzienia oraz izomerię strukturalną i optyczną.

Wiązania - jedną z cech w budowie związku wpływającym na jego toksyczność jest obecność w cząsteczce związku alifatycznego wiązania nienasyconego, które wpływa nie tylko na zwiększenie reaktywności chemicznej i hydrofilności związku lecz przede wszystkim na zwiększeniu jego toksyczności w organizmie. Obecność wiązania nienasyconego w związkach cyklicznych (aromatycznych) powoduje, że charakteryzują się one dużym potencjałem oksydacyjnym, powodując niekorzystne działanie na organizm, a związane jest to z utlenieniem grup sulfhydrylowych (-SH) występujących m.in. w zredukowanym glutationie, cysteinie, metioninie. Nienasycone związki cykliczne wykazują większą toksyczność niż nasycone. Wiązanie nienasycone ułatwia wchłanianie związku przez płuca oraz powoduje jego działanie narkotyczne, np. zatrucie acetylenem lub benzenem (silne działanie toksyczne).

Podstawniki - obecność określonych grup funkcyjnych prowadzi do zwiększenia lub osłabienia toksycznego działania poszczególnych związków. Związane jest to z tym, że grupy te mogą bezpośrednio oddziaływać na organizm lub zmieniać właściwości związku (np. rozpuszczalność, napięcie powierzchniowe, dyfuzję przez błony, powinowactwo do tkanek). Ich obecność umożliwia czasem przewidywanie działania związku. Do podstawników zwiększających toksyczność związków chemicznych zaliczamy grupę nitrową (-NO₂), nitrozową (-NO), aminową (-NH₂), cyjanową (-CN), metylową (-CH₃) i azową (-N=N-). Natomiast do podstawników zmniejszających toksyczność zaliczamy: grupę karboksylową (-COO-), grupę sulfhydrylową (-SH), sulfonową (-SO₂OH), acetylową (-CH₃-CO-) i metoksylową (-CH₃O-). Grupa hydroksylowa (-OH) może zmniejszać toksyczność jednej grupy związków, a zwiększać toksyczność innych.

Długość łańcucha i jego rozgałęzienia - toksyczność węglowodorów alifatycznych zwiększa się wraz ze wzrostem liczby atomów węgla w łańcuchu i wzroście stopnia jego rozgałęzienia, co związane jest z większą rozpuszczalnością. Wydłużenie łańcucha w grupie aminokwasów powoduje zwiększenie ich rozpuszczalności, a zatem większą dostępność biologiczną.

Izomeria strukturalna i optyczna - toksyczność poszczególnych substancji może się zmieniać zależnie od izomerii i układu przestrzennego. Izomeria strukturalna (konstytucyjna) charakteryzuje się tym, że izomery różnią się kolejnością i sposobem powiązania atomów w cząsteczce. Przykładem tego rodzaju izomerii jest wzajemne położenie podstawników w pierścieniu benzenowym. Przyjmuje się, że najbardziej toksyczne są związki o ugrupowaniu -para, mniej toksyczne -meta, natomiast -orto bardzo rzadko wykazują działanie toksyczne. Największa toksyczność związków z położeniem podstawnika w pozycji -para jest związana m.in. z tym, że posiadają one najniższą temperaturę wrzenia i parowania. Stwierdzono również, że działanie narkotyczne związków alifatycznych nierozgałęzionych (alkohol n-butyłowy) jest silniejsze od rozgałęzionych (alkohol izobutyłowy).

Na działanie biologiczne związków izomerycznych ma również wpływ izomeria optyczna zwana także „enancjomerią” tj. występowanie związku chemicznego, czynnego optycznie w postaci stereoizomerów różniących się kierunkiem lub wielkością kąta skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego. Udowodniono, że dla ssaków bardziej toksyczne są izomery lewoskrętne od prawoskrętnych. Związane jest to z ich dużą aktywnością biologiczną wynikającą z większej rozpuszczalności i dużej prężności par. Przykładem związków, których izomery lewoskrętne są bardziej toksyczne od prawoskrętnych jest nikotyna (40-krotnie), hioscyjamina (18-krotnie), adrenalina (15-krotnie).

3.2. Czynniki zależne od organizmu (czynniki biologiczne)

3.2.1. Cechy indywidualne, gatunkowe i rasowe

Poszczególne zwierzęta jednej populacji może cechować zróżnicowana wrażliwość na działanie tych samych substancji. Istnienie znacznych różnic indywidualnych we wrażliwości na trucizny wiąże się przede wszystkim z dziedzicznymi enzymopatiami. Ich następstwem są różnice w metabolizmie trucizn i w związku z tym różna reakcja organizmu na ich działanie. Genetycznie uwarunkowane efekty enzymatyczne, których przyczyną są niedobory lub inhibicja niektórych enzymów, powodują zaburzenia procesów biotransformacji w organizmie i wystąpienie różnej reakcji na poszczególne substancje. Ponadto u poszczególnych osobników może występować zjawisko idiosynkrazji. Jest to stan zwiększonej odczynowości organizmu na określone związki chemiczne (np. trucizny, leki). Ta nieprzewidywalna, osobniczo zmienna reakcja, niezależna od dawki wynika z nieprawidłowości przemian biochemicznych substancji w organizmie. Stan ten jest uwarunkowany genetycznie lub nabyty i różni się zasadniczo od objawów uczuleniowych, przy których dochodzi do reakcji antygen-przeciwciała.

Przebieg zatrucia może być uzależniony od gatunku zwierzęcia. Różnice gatunkowe dzielą się na jakościowe i ilościowe. Poszczególne gatunki reagują na trucizny we właściwy dla siebie sposób i można mówić o gatunkach zwierząt mniej lub bardziej wrażliwych. Zwierzęta monogastryczne np. konie są bardziej wrażliwe na zatrucie orlicą pospolitą (gatunek paproci – zawiera m.in. tiaminazę – enzym rozkładający tiaminę) niż przeżuwacze. U koni tiaminaza jest rozkładana w przewodzie pokarmowym tylko w niewielkim stopniu, a jednocześnie nie mają one możliwości syntezy tiaminy, co powoduje dużą wrażliwość na zatrucie paprocią. W organizmie przeżuwaczy (bydło, owce) tiaminaza ulega rozkładowi przez enzymy bakteryjne w żwaczu, a ponadto posiadają one zdolność syntezy tiaminy w przedżołądkach. Koty są bardziej wrażliwe na cykliczne węglowodory - pochodne fenolu, co jest związane z niską aktywnością glukuronylotransferazy, enzymu biorącego udział w ich biotransformacji. Przykładem różnic gatunkowych jest również hydroksylacja amfetaminy. U królików amfetamina ulega dezaminacji, podczas gdy u szczurów zachodzi hydroksylacja. Hydroksylacja kumaryny w położeniu 7 następuje u ludzi, królików, świnek morskich, podczas gdy nie stwierdzono tej reakcji u szczura ani u myszy. Podstawą tych różnic są odmienne hydroksylazy, rozmieszczenie lub różne ich ilości i obecności jej inhibitora u szczura.

Zwracanie uwagi na różnice gatunkowe ma znaczenie przede wszystkim w przypadkach, gdy porównujemy wyniki badań toksykologicznych między poszczególnymi gatunkami zwierząt lub między zwierzętami a człowiekiem.

Poszczególne rasy zwierząt posiadają również swoiste cechy reakcji na trucizny i leki. Różnice rasowe należy traktować jako mające podstawy genetyczne. Przykładem może być różna reakcja królików na atropinę. U królików ogólnie atropina działa słabo i krótko, ale u niektórych ras królików działanie atropiny trwa

długo. Oporność na działanie atropiny wywołana jest autosomalnym genem dominującym, który koduje enzym nazywany esterazą atropinową występującą w osoczu krwi i innych tkankach u ok. 30% królików (występują duże różnice rasowe). Innym przykładem różnic rasowych są zatrucia insektycydami fosforoorganicznymi, którymi łatwiej ulegają rasy psów o niskiej masie ciała (np. psy wyścigowe) oraz długowłose rasy kotów (np. persy).

3.2.2. Wiek zwierząt

Noworodki i osobniki starsze są bardziej wrażliwe na działanie trucizn niż osobniki dorosłe. Zwiększoną wrażliwość noworodków na trucizny można tłumaczyć niewykształceniem się mechanizmów adaptacji, a osobników starych zmniejszeniem zdolności adaptacji. Jedną z najważniejszych przyczyn dużej wrażliwości noworodków na działanie trucizn uważa się niedojrzałość enzymów mikrosomalnych wątroby. Trucizny, które ulegają wydalaniu w formie sprzężonej z kwasem glukuronowym są bardziej toksyczne dla noworodków niż dla osobników dorosłych (np. salicylany, hormony sterydowe, morfina, witamina K), a związane jest to z niską aktywnością glukuronylotransferazy. U osobników młodych stwierdza się również niewielką aktywność sprzęgania z glicyną i zredukowanym glutationem, co powoduje zaburzenia w procesach biotransformacji trucizn w organizmie. Zwiększona wrażliwość na substancje toksyczne wynika również z różnic we wchłanianiu, które w noworodków jest szybsze i pełniejsze niż u osobników dorosłych, z uwagi na dużą przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego młodego organizmu. Większa wrażliwość noworodków na toksyczne działanie trucizn związane jest również z tym, że organizmy te charakteryzują się większą przepuszczalnością barier tkankowych, w tym także bariery krew – mózg np. na związki ołowiu. U noworodków istnieje także mniejsza zdolność białek krwi do wiązania trucizn, a także niższy poziom cytochromu P450 biorącego udział w procesach biotransformacji szeregu substancji.

Zwiększona podatność zwierząt starszych na działanie trucizn wynika przede wszystkim ze zmniejszonej u nich aktywności enzymatycznej monoooksygenaz z udziałem cytochromu P450 oraz zmniejszenia czynności hormonalnych. U zwierząt tych nasilają się również zmiany w krążeniu krwi prowadzące do niedotlenienia ważnych życiowo narządów. W nerkach następuje słabsze przesączanie moczu i jego wydalanie. Skutkuje to osłabieniem ich funkcji wydzielniczych i powoduje, że organizm staje się bardziej podatny na działanie trucizn.

3.2.3. Płeć

Jak wynika z badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych, szybkość metabolizowania trucizn zależy od płci. Różnice międzypłciowe raczej nie są duże i można je odnosić tylko do gatunku, na którym wykonywano doświadczenie. Pojawiają się one w okresie dojrzewania i utrzymują się przez cały okres życia zwierząt. Najważniejsze różnice zależne od płci dotyczą związków metabolizowa-

nych przez enzymy, które są pod kontrolą hormonów płciowych. Dojrzałe samce szczurów metabolizują trucizny bardziej wydajnie niż samice. Przykładem mogą być barbiturany powodujące dłuższy sen u samic, niż u samców (szybszy metabolizm). Odmienne działa heksobarbital, który słabiej działa na samce w porównaniu do samic. Jest to związane z szybszym jego metabolizmem pod wpływem androgenów, a działanie to może być wzmocnione podaniem estrogenów. Samice są bardziej wrażliwe na działanie związków toksycznych. Wrażliwość ta wzrasta jeszcze bardziej w okresie ciąży lub laktacji. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że cebula morska (odmiana czerwona) działa dwa razy silniej na szczury płci żeńskiej niż męskiej. Większą toksyczność u samic obserwowano również w przypadku narażenia na chloroform (szczur), warfarynę (szczur), strychninę (szczur), benzen (królik). Znane są jednak także przypadki większej toksyczności substancji chemicznych u samców w porównaniu do samic np. nikotyna (mysz), ołów (szczur), digitoksyna (pies). Niekiedy zwierzęta tego samego gatunku i w tym samym wieku wykazują różną wrażliwość na działanie tej samej substancji. Najbardziej wrażliwy na działanie alfa-naftylochromocznika (ANTU) jest szczur wędrowny, podczas gdy inne odmiany znoszą znacznie wyższe dawki.

3.2.4. Stan organizmu

Duży wpływ na przebieg zatrucia ma stan zwierzęcia. Pod uwagę bierze się jego kondycję, jak również rodzaj i intensywność produkcji. Słabe i chore zwierzęta oraz wysoko wydajne są bardziej wrażliwe na działanie trucizn. Głodzenie jest czynnikiem upośledzającym aktywność enzymów mikrosomalnych biorących udział w przemianach substancji toksycznych, podobnie jak dieta ubogobiałkowa lub bezbiałkowa. Z kolei, zwierzęta otluszczone mają możliwość gromadzenia w tłuszczu substancji rozpuszczalnych w lipidach, co może prowadzić do zatrucia w przypadku nasilenia lipolizy w następstwie np. głodzenia lub stresu. Procesy chorobowe błon śluzowych przewodu pokarmowego, dróg oddechowych, czy też skóry przyczyniają się do przyspieszonego i zwiększonego wchłaniania trucizn, co ma istotne znaczenie w przebiegu zatrucia. Bardzo duży wpływ mają również choroby wątroby, która jest głównym miejscem biotransformacji substancji w organizmie. Uszkodzenie tego narządu prowadzi do zmniejszenia aktywności enzymów zaangażowanych w procesy biotransformacyjne, czego następstwem jest osłabienie zdolności detoksykacyjnej organizmu. Choroby nerek również powodują nasilenie działania toksycznego wielu trucizn. U zwierząt z upośledzoną czynnością nerek wydalanie trucizn lub ich metabolitów rozpuszczalnych we krwi jest wolniejsze lub słabsze. Wpływa to na przedłużenie czasu przebywania trucizny w organizmie. W pojedynczych przypadkach także wrodzona lub nabyta nadwrażliwość na działanie pewnych substancji wpływa na wystąpienie i przebieg zatrucia.

3.3. Czynniki zależne od środowiska (czynniki środowiskowe)

Do najważniejszych czynników fizycznych zależnych od środowiska mających wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmu należą: temperatura otoczenia, ciśnienie atmosferyczne, światło, wilgotność oraz promieniowanie jonizujące. Czynniki te ulegają wahaniom, a po przekroczeniu określonych normami granic mogą powodować zaburzenia i istotnie wpływać na przebieg zatrucia.

3.3.1. Temperatura otoczenia

Zarówno niska jak i wysoka temperatura powoduje zwiększenie toksyczności trucizn. W niskich temperaturach otoczenia odpowiedź organizmu jest najczęściej zmniejszona, ale za to znacznie wydłuża się czas reakcji na truciznę. Zbyt niska temperatura wpływa na wzrost ciśnienia, działa stresogennie, powoduje gorsze utlenienie i ukrwienie narządów oraz obniżenie aktywności enzymów i hormonów, a tym samym zmniejsza aktywność enzymów mikrosomalnych, łącznie ze zmniejszeniem stężenia cytochromu P450. Działanie zimna zwiększa wyraźnie toksyczność atropiny, nikotyny, strychniny, podczas gdy toksyczność kofeiny u myszy zwiększa się zarówno przy niskich jak i wysokich temperaturach. Trudności w ocenie wpływu temperatury na toksyczność substancji chemicznych wynika również z tego, że wiele trucizn wpływa na procesy termoregulacji i powstawanie ciepła w organizmie (np. dinitrofenole).

3.3.2. Ciśnienie atmosferyczne

Ciśnienie atmosferyczne należy do ważnych elementów środowiska zewnętrznego, które mogą wpływać na toksyczność substancji chemicznych. Wpływ ten uwiadcza się przede wszystkim przy gwałtownych zmianach ciśnienia. Powodują one zaburzenia przepływu krwi przez serce, wątrobę, nerki, a więc najważniejsze narządy organizmu, co prowadzi do ich niedokrwienia i niedotlenienia. Następstwem tego może być zmniejszenie aktywności enzymów mikrosomalnych odpowiedzialnych za procesy biotransformacyjne trucizn, jak również znaczne ograniczenie czynności wydzielniczych nerek. Zmiany ciśnienia nie wpływają wyraźnie na rozpuszczalność ciał stałych czy cieczy w wodzie, ale znacząco zwiększają rozpuszczalność gazów np. azotu. Gaz ten w warunkach normalnego ciśnienia słabo rozpuszcza się we krwi, ale jego rozpuszczalność wzrasta wraz ze wzrostem ciśnienia. Gwałtowna zmiana ciśnienia może prowadzić do rozerwania lub zablokowania naczyń włosowatych przez uwalniające się pęcherzyki gazu i w konsekwencji do pozbawienia tkanek tlenu.

3.3.3. Światło

Światło ma duży wpływ na organizm zwierząt, ponieważ ich rytm biologiczny jest w znacznym stopniu uzależniony od niego. Największy wpływ posiada światło słoneczne, które reguluje rytm dobowy i wpływa na aktywność oraz rytm biologiczny organizmu, a także hormony, co przejawia się zmianami aktywności

licznych enzymów wewnątrzustrojowych (w tym biorących udział w przemianie trucizn). Cytochrom P450 oraz mikrosomalny układ utleniający wykazuje rytm dzienny zarówno u szczurów jak i myszy, charakteryzujący się największą aktywnością pod koniec dnia, a więc przed zmrokiem, co może wpływać na toksyczność różnych substancji. Ponadto światło słoneczne może przyczyniać się do powstawania tzw. fotodermatoz (fotouczuleń). To różnorodna grupa schorzeń skóry, których wspólnym mianownikiem jest prowokacja bądź nasilenie objawów chorobowych pod wpływem światła. Powstająca postać nadwrażliwości na światło spowodowana jest skojarzonym działaniem światła (głównie UVA, częściowo UVB) i substancji światło uczulających znajdujących się w niektórych roślinach np. dziurawiec, gryka, barszcz Sosnowskiego.

3.3.4. Wilgotność

Wilgotność powietrza, czyli zawartość w nim pary wodnej, jest czynnikiem środowiska, któremu poświęca się dużo uwagi z różnych względów. Wysoka wilgotność przy wysokiej temperaturze otoczenia i malej cyrkulacji powietrza utrudnia oddawanie ciepła przez organizm zwierzęcy, a przy niskiej temperaturze zwiększa utratę ciepła. Odpowiedzią organizmu na wysoką temperaturę i wysoką wilgotność jest rozszerzenie naczyń krwionośnych skóry i wzrost skórno przepływu krwi. Ponadto dochodzi do uruchomienia mechanizmu termoregulacyjnego w postaci zwiększonego wydzielania potu, a wraz z nim substancji toksycznych znajdujących się w organizmie. Z drugiej strony wysoka wilgotność ułatwia wchłanianie substancji przez skórę i błony śluzowe, a tym samym przyczynia się do nasilenia zatrucia. Trzeba również pamiętać, że wysoka wilgotność wywołuje niekorzystne zmiany w składzie chemicznym powietrza pomieszczeń, w których znajdują się zwierzęta, prowadzące do nadmiernego gromadzenia m.in. siarkowodoru i amoniaku, co sprzyja zatruciom tymi gazami.

3.3.5. Promieniowanie jonizujące

Szczególnym rodzajem promieniowania jest promieniowanie jonizujące. Wywołuje ono w obojętnych atomach i cząsteczkach materii zmiany w ładunkach elektrycznych, czyli jonizację. Dla organizmów żywych te jony mogą być szkodliwe, gdyż prowadzą do zakłócenia przemian biochemicznych warunkujących prawidłowe funkcjonowanie organizmu i do zmian strukturalnych komórek. Promieniowanie jonizujące wywołuje radiolizę wody, czyli jej rozkład na jony. W wyniku tego procesu powstają wolne rodniki, które mogą reagować ze związkami wchodzącymi w skład komórki, powodując zakłócenia w jej funkcjonowaniu. Zjawiska te z kolei powodują obniżenie aktywności enzymów mikrosomalnych i zmniejszają szybkość przemiany ksenobiotyków. W badaniach na szczurach i myszach udowodniono, że promieniowanie jonizujące prowadzi do zmniejszenia hydroksylacji steroidów, procesów desulfuracji oraz tworzenia się glukuronidów. Czułość poszczególnych

tkanek na promieniowanie jonizujące zmienia się w szerokich granicach. Najczulsze są organy krwiotwórcze i tkanki rozrodcze.

3.4. Interakcje

Przez pojęcie interakcji rozumiemy zjawisko wzajemnego oddziaływania dwóch lub większej liczby ksenobiotyków, które daje wyniki jakościowo lub ilościowo różne od przewidywanych, a wynikających z sumowania efektów wywołanych przez poszczególne składniki. W niniejszym opracowaniu przedstawiono modele oparte tylko na interakcji dwóch związków, jednak te same zasady obowiązują również przy większej liczbie składników.

Interakcje mogą zachodzić na różnych etapach rozwoju procesów toksycznych tj. interakcje w fazie narażenia (interakcje w fazie dostępności toksykologicznej), interakcje w fazie kinetycznej (interakcje toksykokinetyczne) oraz interakcje w fazie dynamicznej (interakcje toksykodynamiczne)

1. interakcje w fazie narażenia – interakcje chemiczne lub fizyczne między dwoma związkami mogą prowadzić do powstania nowych substancji, które różnią się toksycznością w porównaniu do substancji macierzystych np. interakcja rtęci nieorganicznej z enzymami bakteryjnymi, w wyniku której rtęć nieorganiczna ulega metylacji m.in. do związków metylo- i dimetylortęciowych wykazujących silne działanie neurotoksyczne.
2. interakcja w fazie kinetycznej polega na wpływie jednej substancji na procesy wchłaniania, rozmieszczenia, biotransformacji i wydalania innych substancji.
 - wpływ na etapie wchłaniania - interakcja polega na tym, że wchłanianie jednej substancji może być nasilone lub zmniejszone przez inną substancję:
 - przy wchłanianiu przez skórę rozpuszczalników organicznych, które zwiększają toksyczność ostrą podskórną insektycydów fosforoorganicznych i chloroorganicznych
 - detergenty oraz substancje keratolityczne (kwas salicylowy, siarka) zwiększają wchłanianie rozpuszczalników organicznych przez skórę
 - węgiel aktywowany w przewodzie pokarmowym absorbuje trucizny, co w efekcie ogranicza ich wchłanianie (salicylany, barbiturany, alkaloidy, fenole), podczas gdy alkohol etylowy nasila wchłanianie insektycydów fosforoorganicznych i polichlorowanych, aniliny
 - kadm zmniejsza wchłanianie cynku i miedzi, co wiąże się z oddziaływaniem tych metali na metalotioneinę, występującą w błonie śluzowej jelit
 - wchłanianie fluorków jest utrudnione w obecności jonów wapniowych, magnezowych lub glinowych w następstwie tworzenia się nierozpuszczalnych fluorków tych metali
 - wpływ na etapie rozmieszczenia - interakcje wynikają z faktu, że substancje mogą wzajemnie oddziaływać na transport, zwłaszcza gdy wymagają tego samego nośnika:

- pochodne kwasu acetylosalicylowego wypierają z połączeń z białkami pochodne kumaryny i indandionu (leki zmniejszające krzepliwość krwi), co prowadzi do wystąpienia skazy krwotocznej
- współzawodnictwo substancji o wiązanie z białkami osocza np. kwas acetylosalicylowy lub fenylobutazon konkurując z lekami przeciwcukrzycowymi pochodnymi sulfonilomocznika np. tolbutamidu, podwyższa stężenie jego wolnej frakcji we krwi (dochodzi do silnej hipoglikemii)
- związki będące inhibitorami ATP-azy membranowej jak np. glukozydy nasercowe hamują wykorzystanie energii do transportu aktywnego niektórych związków przez błony (np. strofantyna hamuje neuroleptyczne działanie chloropromazyny)
- wpływ na etapie biotransformacji - interakcja polega na wpływie związków chemicznych na układy enzymatyczne odgrywające istotną rolę w biotransformacji ksenobiotyków; ich hamowanie lub indukcja powoduje zmiany w metabolizmie, co może prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia toksyczności
 - barbiturany (np. fenobarbital) będące induktorami enzymatycznymi przyspieszają metabolizm środków przeciwwkrzepowych, (pochodnych dwukumarolu) i insektycydów fosforoorganicznych, zmniejszając tym samym ich działanie toksyczne
 - ditiokarbaminiany lub disulfiram hamują dehydrogenazę alkoholową, co przy spożyciu etanolu, powoduje objawy charakterystyczne dla nagromadzenia dużych stężeń aldehydu octowego (szok disulfiramowy)
 - leki hamujące biotransformację oksydacyjną innych substancji np. cymetydyna, będąca względnie nieswoistym inhibitorem licznych enzymów z grupy cytochromu P450
- wpływ na etapie wydalania – interakcje mogą zachodzić w następstwie zmian pH moczu lub być wynikiem konkurencji o miejsce wiązania w systemach transportu odpowiedzialnych za wydalanie lub wchłanianie zwrotne
 - związki obniżające pH moczu (np. kwasy) przyspieszają wydalanie słabych zasad, które przy niższym pH podlegają silniejszej jonizacji (zakwaszenie moczu powoduje zwiększenie wydalania np. chininy, chinidyny, morfiny, amfetaminy)
 - związki podwyższające pH moczu (np. węglany) wzmagają wydalanie słabych kwasów (alkalizacja moczu przyspiesza wydalanie salicylanów, barbituranów, sulfonamidów)
 - hamowanie wydalania sulfonamidów przez pochodne sulfonilomocznika w wyniku konkurencji o miejsca wiązania w przypadku transportu czynnego (konkurencja o systemy przenośnikowe)

3. interakcje w fazie dynamicznej - jest to wzajemne modyfikowanie czasu, siły i działania toksycznego przez substancje równocześnie wprowadzone do organizmu.

Wystąpienia interakcji w fazie dynamicznej można się spodziewać wtedy gdy substancje wzmagają wzajemnie swój efekt (działają synergistycznie) lub działają przeciwnie (antagonistycznie) na ten sam receptor, efektor lub proces sprzężenia zwrotnego. Interakcje ze względu na ich mechanizm działania możemy podzielić na: receptorowe, enzymatyczne i czynnościowe. Interakcje receptorowe i enzymatyczne występują w przypadku ksenobiotyków działających na ten sam receptor lub enzym, natomiast interakcje czynnościowe wówczas, gdy ksenobiotyki działając na różne receptory lub enzymy przez różne mechanizmy działania powodują takie same lub przeciwne skutki fizjologiczne.

Wzajemne oddziaływanie substancji może manifestować się w postaci:

- działania addytywnego
- potencjacji
- synergizmu
- antagonizmu

Działanie addytywne – występuje, gdy efekty wywołane działaniem łącznym są równe działaniu poszczególnych składników.

Potencjacja – działanie dwóch związków powoduje efekty większe od spodziewanych. Działanie takie występuje wówczas, gdy substancja nie wywołująca efektów toksycznych nasila działanie substancji toksycznej.

Synergizm – zgodne, jednokierunkowe działanie dwóch związków prowadzące do wystąpienia większych efektów niż oczekiwane tzn. efekt ich działania jest silniejszy od obserwowanego w przypadku ich oddzielnego podania wynikającego z prostego sumowania działań poszczególnych składników.

Wyróżniamy synergizm addycyjny (sumacja) i synergizm hiperaddycyjny (potencjalizacja):

- synergizm addycyjny – gdy efekt działania dwóch lub kilku substancji jest równy sumie działania poszczególnych substancji (zwykle dotyczy to substancji mających ten sam mechanizm działania i taki sam lub podobny punkt uchwytu – działania np. mieszaniny leków nasennych, przeciwbólowych, przeciwdepresyjnych).
- synergizm hiperaddycyjny – występuje, gdy efekt działania dwóch lub większej ilości substancji wywołuje skutek większy niż wynika to z sumowania pojedynczych efektów działania poszczególnych substancji (tak działają m.in. leki mające ten sam kierunek działania, ale różny punkt uchwytu np. jony wapniowe i glikozydy nasercowe zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego).

Antagonizm - jest to przeciwne, różnokierunkowe działanie substancji, które mogą hamować lub znosić wzajemne swoje działanie. Wyróżniamy:

- antagonizm chemiczny - występuje gdy dwie substancje reagują ze sobą tworząc w efekcie związek o słabszym działaniu lub nieczynny biologicznie np. podanie różnych związków chelatujących przy zatruciu metalami ciężkimi.
- antagonizm funkcjonalny (czynnościowy) - występuje, kiedy dwie substancje o różnych punktach uchwytu powodują przeciwstawne działanie, w wyniku czego ostateczny efekt jest wypadkową ich przeciwstawnych działań np. amfetamina i fenobarbital wykazują przeciwstawne działanie ośrodkowe (amfetamina działa silnie pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy, podczas gdy fenobarbital depresyjnie).
- antagonizm receptorowy – zachodzi wówczas, gdy dwa związki tj. agonista i antagonistą działają na ten sam receptor i wykazują zdolność do wzajemnego wypierania się z połączeń. Wyróżniamy dwa rodzaje antagonizmu receptorowego: konkurencyjny i niekonkurencyjny.
 - * antagonizm konkurencyjny zachodzi wtedy, gdy dwie substancje (agonista i antagonistą) mają ten sam punkt uchwytu działania, konkurują o to samo miejsce receptorowe i mogą się wzajemnie z wiązania z tym receptorem wypierać (np. antagonizm atropiny i acetylocholino w zakresie wiązania z receptorem muskarynowym (M-cholinergicznym), wykorzystywany w ostrych zatruciach insektycydami fosforoorganicznymi).
 - * antagonizm niekonkurencyjny występuje wówczas, gdy dwie substancje działające na ten sam receptor mają różne punkty uchwytu, czyli nie konkurują o to samo miejsce wiązania (niekompetyjni antagoniści osłabiają działanie agonisty - zmniejszony efekt) np. antagonizm prostyminy i papaweryny (miejsce wiązania papaweryny leży poza receptorem cholinergicznym).

4. DIAGNOSTYKA ZATRUĆ

Przypadkowe lub celowe zatrucia są częstym zjawiskiem u zwierząt. Każdy przypadek nieoczekiwanego i nagłego zachorowania lub śmierci budzi podejrzenie zatrucia. Dla lekarza mającego kontakt ze zwierzęciem podejrzanym o zatrucie najważniejsze jest postawienie prawidłowego rozpoznania choroby. Na poprawność rozpoznania mają wpływ: wywiad, badanie przedmiotowe (lekarskie), sekcja padłego zwierzęcia, pobranie próbek i przesłanie ich do pracowni toksykologicznej celem zidentyfikowania trucizny oraz wytyczenia właściwego postępowania terapeutycznego.

4.1. Wywiad toksykologiczny

Szczegółowa historia okoliczności zatrucia jest pierwszym krokiem do udanej diagnozy. Ma to duże, a czasem nawet decydujące znaczenie dla właściwego rozpoznania zatrucia. Wywiad toksykologiczny jest potrzebny zarówno lekarzowi weterynarii jak i osobom pracującym w laboratorium toksykologicznym, którym otrzymane dane umożliwią właściwe ukierunkowanie badań. Ustalenie, w jakim czasie i miejscu zauważono pierwsze objawy, może być pomocne w określeniu przyczyny zachorowania i okoliczności przedostania się trucizny do organizmu.

W wywiadzie toksykologicznym należy uwzględnić:

- liczbę i gatunki zwierząt w danym gospodarstwie - z reguły zachorowanie większej ilości zwierząt różnych gatunków, szybki przebieg choroby i duża śmiertelność sugerują zatrucie
- wiek i płeć zwierząt
- objawy kliniczne i czas ich trwania
- miejsce i czas zachorowania lub padnięcia
- czynniki toksyczne, z którymi zwierzę mogło mieć styczność (leki, środki higieny sanitarnej, środki ochrony roślin, odpadki kuchenne)
- dane dotyczące przeprowadzanych ostatnio zabiegów lekarsko-weterynaryjnych
- żywienie i sposób przygotowania karmy (istotne są ilość i jakość podawanych oraz ustalenie czy w krytycznym okresie nie było nagłej zmiany karmy)
- czy ewentualne dodatki paszowe są właściwe dla danego gatunku zwierząt
- ogólne warunki zoohigieniczne (należy uwzględnić sposób zabezpieczenia środków chemicznych używanych w gospodarstwie, stan wentylacji, przeprowadzane zabiegi dezynfekcji, dezynsekcji i deratyzacji)
- ewentualne zabiegi agrochemiczne – należy uzyskać informacje na temat przeprowadzonych zabiegów z użyciem pestycydów lub nawozów mineralnych i ustalić nazwy stosowanych środków
- lokalizację zakładów przemysłowych i ewentualną emisję zanieczyszczeń

W przypadku pszczoł najczęstszą przyczyną zatruc jest niewłaściwe stosowanie środków ochrony roślin. Szczególnie niebezpieczne są środki owadobójcze i niektóre chwastobójcze. W przypadku podejrzenia zatruc pszczoł należy jak najszybciej przeprowadzić komisyjne dochodzenie na terenie pasieki. Komisja powinna ustalić: charakter i stopień natężenia objawów chorobowych, odległość pasieki od upraw poddawanych zabiegom agrochemicznym oraz rodzaj upraw i fazę kwitnienia, warunki atmosferyczne panujące w czasie i po zabiegu, rodzaj i nazwę zastosowanego środka, czas jego stosowania (datę i porę dnia), sposób wykonania zabiegu, czas wystąpienia zmian w zachowaniu oraz zamieraniu pszczoł, czy upadki pszczoł były masowe oraz czy dotyczyły pojedynczych owadów.

Dane zebrane w wywiadzie powiązane z objawami klinicznymi i zmianami anatomopatologicznymi mogą być pomocne w ustaleniu czy zachorowanie nastąpiło wskutek zatrucia lub z powodu innych przyczyn.

4.2. Objawy kliniczne

Objawy kliniczne są bardzo ważne w rozpoznaniu zatrucia. Może je stwierdzić lekarz weterynarii lub uzyskać informacje na ich temat od właściciela zwierzęcia. W przypadku zatrucia należy ustalić czy działanie trucizny uwidoczniło się ze strony:

- układu oddechowego (np. krwawienie z nosa, zapach wydychanego powietrza, kaszel, zaburzenia częstotliwości oraz głębokości oddechu)
- przewodu pokarmowego (np. zabarwienie błony śluzowej, zaburzenia wydzielania śliny, wymioty, biegunka)
- układu moczowego (np. bezmocz, wielomocz, ból przy dodawaniu moczu, zapach i zabarwienie moczu)
- układu nerwowego (np. zaburzenia świadomości, koordynacja wzrokowo-ruchowa, drgawki, odruchy patologiczne, rozszerzenie lub zwężenie źrenic, niedowidzenie itd.)
- zmian skórnych (np. zaczerwienienie skóry, błądź, szarość, zażółcenie, suchość, obrzęki, wykwyty)

Należy jednak pamiętać, że w większości przypadków na podstawie objawów można co prawda stwierdzić zatrucie, natomiast trudno jest ustalić truciznę, która je wywołała. Dlatego też w praktyce rozpoznanie zatrucia jest trudne, ponieważ wiele z nich przebiega podobnie i rzadko obraz kliniczny jest na tyle charakterystyczny, że można konkretnie określić substancję toksyczną. Wpływ na powstanie i nasilenie objawów klinicznych ma nie tylko rodzaj użytego związku, ale również stan zdrowotny zwierzęcia i warunki środowiskowe (omówione w rozdziale 3).

Charakterystyczne objawy kliniczne występujące u zatrutych zwierząt (Bubiń 1984, Starek 2007)

Narząd	Główne objawy zatrucia	Przypuszczalna trucizna
Objawy ogólne	śmierć gwałtowna, bez uchwytynych objawów klinicznych	cyjanki, siarkowodór, tlenek węgla(II), siarkowodór, cykutoksyna, taksyna
Ośrodkowy układ nerwowy	pobudzenie	arsen, ołów, rtęć, atropina, kofeina, benzen, tlenek węgla(II), fenol, siarkowodór, cykutoksyna
	działanie depresyjne	barbiturany, benzen, morfina, tlenek węgla(II)
	drgawki toniczne	strychnina, skopolamina, metaldehyd
	skurcze kloniczne	ołów, atropina, akonityna, cykutoksyna, fizostygmina, chlorek sodu, mocznik, fluorki
	drgawki toniczno-kloniczne	insektycydy fosforoorganiczne, insektycydy chloroorganiczne, fenol, nikotyina
Obwodowy układ nerwowy	zapalenie wielonerwowe	arsen, ołów, rtęć, tal, chlorowane węglowodory
Układ krążenia	zaburzenia akcji serca	glikozydy nasercowe, atropina, kofeina, nikotyina, azotany(III), ołów, metaldehyd, insektycydy fosforoorganiczne, tlenek węgla(II)
	niedokrwistość	arsen, ołów, miedź, benzen, sulfonamidy
	zaburzenia hemostazy	arsen, ołów, rodentycydy antykoagulacyjne, paracetamol, związki złota, benzen
Układ oddechowy	przyspieszenie oddechu	atropina, fenol, krezol, cyjanki, azotany(III), chlorek sodu, kofeina, nikotyina, taksyna
	zwolnienie oddechu	alkohol, barbiturany, benzen, tlenek węgla(II), insektycydy fosforoorganiczne
	zapach	amoniak, cyjanki
Przewód pokarmowy	wymioty (często krwawe), biegunka, zaparcia, kolki	zasady, kwasy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, formaldehyd, żelazo, miedź, rtęć, ołów, amoniak, flourki, azotany(V), azotany(III), polichlorowane bifenyle, insektycydy fosforoorganiczne, karbaminiiny, fenol, solanina, rącznik, jaskier
Nerki	krwimocz	rodentycydy antykoagulacyjne, żrące kwasy i zasady, azotany(II), miedź, olejki gorzyczne
	skąpomocz, bezmocz	arsen, ołów, rtęć, fenol, formaldehyd
	zwiększone wydzielanie moczu	mocznik, kofeina, skopolamina, akonityna
	zmiana zabarwienia: żółtobrunatne, brunatnozielone, zielononiebieskie	fosfor fenol błękit metylenowy

Narząd	Główne objawy zatrucia	Przypuszczalna trucizna
Układ rozrodczy	zaburzenia cyklu płciowego, upośledzenie płodności, ronięcia, przedwczesna porody	arsen, rtęć, ołów, insektycydy fosforoorganiczne, alkaloidy sporyszu, solanina, dioksyny, polichlorowane bifenyly
Zmiany skórne	wypadanie włosów	arsen, rtęć, tal
	wypryski	oleje mineralne, polichlorowane bifenyly, arsen, rtęć, antymon
	przebarwienia	alkilofenole, fosfor, arsen, miedź, srebro, rtęć, tetracykliny
Oko	rozszerzenie źrenicy	atropina, skopolamina, kokaina, metaldehyd, tlenek węgla(II), mocznik
	zwężenie źrenicy	nikotyna, pilokarpina, fizostygmina, arekolina, insektycydy fosforoorganiczne
	osłabienie wzroku, ślepota	arsen, rtęć, ołów, antymon, atropina, kortykosteroidy, jaskier, metanol
	zmiany zapalne spojówek i powiek	tlenek chromu(VI), sole kwasu chromowego, fenol

Objawy kliniczne towarzyszące zatruciom wybranymi związkami są przedstawione w części dotyczącej toksykologii szczegółowej.

4.3. Zmiany anatomopatologiczne

Informacji na temat przyczyn zatrucia mogą dostarczyć badania anatomopatologiczne, przeprowadzone po śmierci zwierzęcia. Najlepiej przeprowadzić sekcję zwłok w miejscu przebywania zatrutego zwierzęcia, ponieważ warunki w których ono przebywało mogą dostarczyć cennych wskazówek dotyczących zatrucia. Sekcja zwłok jest także okazją do wyboru i pobrania materiału do dalszych badań diagnostycznych.

Podczas oględzin zwłok należy zwrócić uwagę na zmiany skórne i na widocznych błonach śluzowych, wszelkie нефизjologiczne wpływy z naturalnych otworów ciała, zmiany w przewodzie pokarmowym i poszczególnych narządach wewnętrznych, ze szczególnym uwzględnieniem wątroby, nerek, płuc i mózgu. Podobnie jak w przypadku objawów klinicznych charakter zmian anatomopatologicznych i ich nasilenie uzależniony jest nie tylko od rodzaju trucizny, ale także od czasu jej działania i innych czynników. Niektóre trucizny powodują wystąpienie rozległych zmian anatomopatologicznych, inne tylko nieznaczne lub wcale. Negatywny wynik sekcji nie wyklucza możliwości zatrucia.

Charakterystyczne zmiany anatomopatologiczne występujące u zatrutych zwierząt (Bubień 1984)

Narząd	Główne zmiany patologiczne	Przypuszczalna trucizna
Zwłoki	przyspieszony rozkład	fosfor, miedź, łubin, jady węży
	zwolniony rozkład	fenol, formaldehyd, antymon, arsen, antybiotyki, sulfonamidy
Skóra	oparzenia, nadżerki	żrące kwasy, zasady, fenol, antymon
	zabarwienie żółte, brunatne	fosfor, arsen, łubin, miedź, chlorany
	wypryski	arsen, rtęć, antymon, dioksyny
Mięśnie	szybkie stężenie pośmiertne	strychnina, cykutoksyna, mataldehyd
Jama ustna	stany zapalne, nadżerki	kwasy, zasady, fenol, rtęć, arsen, formaldehyd
Płuca	obrzęk płuc	siarkowodór, ditlenek siarki, tlenki azotu, mocznik, chlor, kadm, insektycydy fosforoorganiczne, ręcznik
Mięsień sercowy	zmiany zwyrodnieniowe	arsen, rtęć, fluor, fosfor, metaldehyd, alkohole, solanina
Żołądek, jelita	zmiany martwicze	fenol, formaldehyd, kwasy, zasady, rtęć, ołów, tal
Wątroba	zmiany zwyrodnieniowe	arsen, fluor, fosfor, rtęć, miedź, alkohole, insektycydy fosforoorganiczne, aflatoksyny
Nerki	stany zwyrodnieniowe	arsen, rtęć, ołów, miedź, fosfor, formaldehyd
	odkładanie się szczawianów	glikole, szczaw
Krew	barwa krwi jasnoczerwona	cyjanki, tlenek węgla(II)
	barwa krwi brunatnoczekoladowa	azotany(III), paracetamol, anilina

Zmiany anatomopatologiczne występujące w przebiegu zatrucia wybranymi związkami są przedstawione w części dotyczącej toksykologii szczegółowej.

4.4. Pobieranie i przesyłanie materiału do badań toksykologicznych

Właściwy dobór materiału przeznaczanego do badań toksykologicznych ma istotne znaczenie dla rozpoznania zatrucia. Odpowiedni materiał jest bowiem jednym z najistotniejszych elementów analizy i często warunkuje powodzenie rozpoznania zatrucia. O wyborze próbki decydują dane z wywiadu oraz znajomość właściwości trucizny, jej metabolizmu, droga wnikięcia do organizmu oraz czas jaki upłynął od chwili zatrucia. Dlatego do badań toksykologicznych wybiera się materiał, w którym najłatwiej jest wykryć truciznę (znajduje się w największej ilości i nie zmienionej postaci, bądź ma powinowactwo do określonych tkanek i narządów). W zatruciach ostrych pobiera się treść przewodu pokarmowego, a w przewlekłych narządy, w któ-

rych trucizna jest metabolizowana, wydalana lub kumulowana (np. wątrobę, nerki, mózg).

Próbki do badań można pobierać od podejrzanych o zatrucie zwierząt przyżyciowo i po śmierci. O wyborze materiału do badań decyduje przybyły na miejsce lekarz weterynarii.

Przyżyciowo, najlepiej jeszcze przez podaniem leków, pobiera się krew, mocz, kał, wymiociny lub popłuczyny z żołądka. Próbki sierści, skóry lub jej wytworów są odpowiednie przy naskórnym narażeniu na truciznę. Mocz jest szczególnie istotny, ponieważ wydalanych jest z nim wiele trucizn i ich metabolitów (np. barbiturany, nikotyna, antymon, arsen, ołów, fenol).

Ważnym źródłem informacji o zatruciu może być sekcja zwłok. Należy jednak pamiętać, że obraz zmian anatomopatologicznych nie zawsze jednoznacznie wskazuje rodzaj trucizny. Stąd też w trakcie sekcji należy pobrać odpowiedni materiał do badań toksykologicznych. Zwłoki małych zwierząt (małe psy, koty, zwierzęta futerkowe, drób) można przesłać do placówki badawczej w całości.

Pobieranie próbek do badań toksykologicznych

Rodzaj próbki	Ilość	Cel pobrania (analizy)
Próbki pobierane przyżyciowo		
Krew	5-10 ml	metale, pestycydy, antykoagulanty, cyjanki, cholinoesteraza, amoniak
Surowica	5-10 ml	metale, azotany(III) i azotany(V), amoniak, leki, glikol etylenowy
Mocz	50 ml	alkaloidy, metale, antybiotyki, leki, szczawiany, insektycydy, herbicydy
Wymiociny lub popłuczyny z żołądka	w dostępnej ilości (sugerowane 100g)	metale, antykoagulanty, pestycydy; szczególnie istotnie w przypadku zatruc ostrych, gdyż pierwsze partie zawierają truciznę w dużym stężeniu i w niezmienionej postaci
Kał	250 g	leki, trucizny wydalane głównie z żółcią
Mleko	30 ml	antybiotyki, pestycydy, polichlorowane bifenyle
Włosy (sierść)	5-10 g	metale, pestycydy
Próbki pobierane pośmiertnie		
Wątroba (z woreczkiem żółciowym)	100-250 g	metale, pestycydy, alkaloidy, antykoagulanty, aflatoksyny
Nerki	100-250 g	metale, związki fenolowe, szczawiany, wit. D ₃ (rodentycyd)
Mózg	połowa	związki lotne, insektycydy fosforoorganiczne, alkaloidy, barbiturany, tal, rtęć oraz trucizny wykazujące powinowactwo do tkanki nerwowej oraz tłuszczowej

Rodzaj próbki	Ilość	Cel pobrania (analizy)
Tłuszcz	100 g	pestycydy, dioksyny
Treść przewodu pokarmowego (oddzielne próbki z żołądka i jelit)	100-500 g	metale, antykoagulanty, pestycydy
Treść zwacza	100-500 g	metale, pestycydy, mocznik
Próbki środowiskowe		
Pasza	2 kg	metale, pestycydy, jonofory
Zielonka	2-5 kg	zwykle w celu oznaczenia azotanów(III) i azotanów(V)
Siano	2-5 kg	różne czynniki toksyczne
Kiszonka	2-5 kg	różne czynniki toksyczne
Rośliny	całe rośliny	w celu identyfikacji
Woda	1 l	azotany(III) i azotany(V), pestycydy, metale
Gleba	1 kg	różne czynniki toksyczne

W przypadku zatruc pszczoł do badań należy przesłać próbkę podstawową zawierającą minimum 200 sztuk martwych owadów (ok. 1 szklanka) oraz skażone rośliny (szczególnie w okresie kwitnienia), próbkę preparatu użytego do zabiegu agrochemicznego (etykietę lub część opakowania), próbkę ziemi z plantacji poddanej zabiegowi, próbki plastrów ulowych (pierzgi, miodu, czerwiu o wymiarach 10 x 10 cm).

Przesyłanie materiału do badań toksykologicznych wymaga określonych zasad postępowania. Próbki po pobraniu należy jak najszybciej dostarczyć do laboratorium, najlepiej schłodzone lub zamrożone. Nie należy dodawać żadnych środków konserwujących (chyba, że wskazane przez laboratorium). Poszczególne próbki przeznaczone do badań chemiczno-toksykologicznych umieszcza się w czystych pojemnikach szklanych lub atestowanych pojemnikach plastikowych przeznaczonych do materiału biologicznego. Pasze treściwe można przysyłać w torbach papierowych lub plastikowych, pasze objętościowe w workach papierowych, a kiszonki w czystych opakowaniach szklanych. Nie wolno przysyłać pobranych próbek w pojemnikach metalowych, brudnych, a zwłaszcza pozostałych po różnych środkach chemicznych (resztki znajdujących się w nich substancji mogą być przyczyną mylnego rozpoznania).

Każda próbka powinna być zapakowana oddzielnie, a pojemnik opatrzony etykietą z kolejnym numerem i szczegółowym opisem zawartości. Nie wolno oznakowywać tej części pojemnika, która jest najmniej związana z jego zawartością (np. nakrętki).

Pobrane do analiz próbki powinny być starannie zabezpieczone przed przypadkowym lub umyślnym uszkodzeniem, zanieczyszczeniem oraz ingerencją osób

postronnych. W tym celu można opakowania okleić taśmą i umieścić na niej pieczęć firmową, datownik itp.

W przypadkach zatruc zawsze należy zakładać, że właściciel zatrutego zwierzęcia (zwierząt) może na drodze sądowej domagać się odszkodowania za poniesione straty. Stąd też, jeśli sprawa przypuszczalnie trafi do sądu należy postępować w sposób jak najbardziej uczciwy dla obu stron. Materiał musi być pobrany, przechowywany i transportowany tak, aby jego pochodzenie było nie tylko znane, ale i możliwe do udowodnienia. Do minimum należy ograniczyć ilość osób stykających się z próbkami oraz zachować pełną dokumentację przypadku.

4.4.1. Pismo przewodnie

Wraz z przesyłanym do badania materiałem konieczne jest dołączenie pisma przewodniego, w którym jednostka wysyłająca podaje powód podjęcia oraz kierunek badań, a także wszystkie istotne dane ułatwiające tok postępowania.

W piśmie przewodnim należy podać takie informacje jak:

- dane właściciela zwierzęcia (zwierząt) tj. nazwisko, imię i adres
- gatunek, rasa, płeć i wiek pacjenta (wartości referencyjne niektórych parametrów podawane są w zależności od wieku)
- rodzaj materiału biologicznego, data i czas pobrania
- szczegółowy opis objawów klinicznych z uwzględnieniem miejsca i czasu zachorowania, okresu trwania choroby i okoliczności śmierci zwierząt
- stosowane leki (rodzaj, ilość, czas podawania)
- datę sekcji i opis zmian anatomopatologicznych (można dołączyć protokół z sekcji)
- opis sposobu żywienia
- opis warunków zoohigienicznych
- sugestie lekarza dotyczące kierunku badań laboratoryjnych
- szczegółowy wykaz materiałów przesłanych do badań toksykologicznych (numeracja i opis próbek muszą być zgodne z ich wykazem w piśmie przewodnim)
- podpis lekarza, adres, telefon

Przekazanie takiego materiału informacyjnego nie tylko ułatwia ukierunkowanie toku badań toksykologicznych, ale także pozwala na zaoszczędzenie czasu i kosztów wykonania ekspertyzy. Poszczególne laboratoria analityczne posiadają obecnie opracowane własne formularze, które należy wypełnić, niemniej jednak przykład pisma przewodniego podano poniżej.

P i s m o p r z e w o d n i e

Data

1. Nazwa i adres instytucji wysyłającej
2. Nazwa i adres laboratorium toksykologicznego
3. Przesyłam do badania
/podać rodzaj badania/
4. Materiał
/podać rodzaj np. całe zwłoki, wycinki narządów, krew, kał, itp./
5. Gatunek zwierząt, płeć, wiek, nr ewid.
6. Posiadacz zwierzęcia
/imię i nazwisko - adres/
.....
7. Data zachorowania, padnięcia, dobitcia, uboju
8. Data i godzina sekcji
9. Opis objawów klinicznych z uwzględnieniem miejsca zachorowania lub śmierci, okres trwania choroby oraz zastosowane leki
10. Opis stwierdzanych zmian anatomopatologicznych
11. Ogólna ilość zwierząt znajdujących się na terenie danego obiektu z uwzględnieniem gatunków
12. Ilość i gatunki zwierząt, które zachorowały oraz ilość sztuk padłych lub poddanych ubojowi z konieczności
13. Opis sposobu żywienia z uwzględnieniem jakości i ilości podawanych pasz oraz daty ewentualnej zmiany karmy
14. Ogólny opis warunków higienicznych z uwzględnieniem przechowywania pasz i środków mogących spowodować zatrucia
-
Data ostatnio przeprowadzanych akcji deratyzacji, dezynsekcji itp.
15. Rozpoznanie lub podejrzenie zatrucia
16. Uwagi mogące przyczynić się do wyjaśnienia przypadku /zatrucia, choroby, padnięcia/
-

Podpis i pieczęć lekarza

4.5. Laboratoryjna diagnostyka toksykologiczna

Końcowym etapem procedury diagnostycznej zatruc są badania laboratoryjne wykonywane w celu określenia obecności i ilości substancji toksycznych.

Za pomocą badań laboratoryjnych można:

- potwierdzić rozpoznanie kliniczne i ocenić stan zwierzęcia przez badania niespecyficzne, podstawowe (np. morfologia krwi, elektrolity, ocena równowagi kwasowo-zasadowej, badania enzymatyczne, badanie moczu itp.)
- wykryć substancje toksyczne i/lub ich metabolity w materiale biologicznym
- ujawnić specyficzne skutki działania dla danej trucizny (np. MetHb, COHb, AChE)
- zidentyfikować truciznę w materiałach podejrzanych o spowodowanie zatrucia

Należy jednak pamiętać, że badania te mogą również wykluczyć diagnozę postawioną przez lekarza na podstawie wywiadu, objawów klinicznych i badania sekcyjnego.

Poza analizą chemiczną ukierunkowaną na określenie obecności trucizny, w badaniach laboratoryjnych pomocne są także inne badania np. biochemiczne (służące m.in. do oceny stopnia uszkodzenia narządów), histopatologiczne (dzięki którym stwierdza się w narządach zmiany typowe dla działania danej trucizny), botaniczne (które pozwalają na stwierdzenie obecności roślin trujących lub ich fragmentów w treści przewodu pokarmowego lub w paszach) i biologiczne na izolowanych narządach. W szczególnych przypadkach wykonuje się próby biologiczne na zwierzętach, którym podaje się podejrzany materiał lub przygotowane z niego wyciągi.

4.5.1. Badania biochemiczne stosowane w diagnostyce toksykologicznej

Działanie różnych związków biologicznie czynnych stosowanych w rolnictwie i weterynarii jako preparaty lecznicze, roślinne stymulatory wzrostu, herbicydy, fungicydy, insektycydy itp. polega m.in. na tym, że związki te wpływają negatywnie na prawidłowe funkcjonowanie narządów organizmu, stymulując lub hamując określone procesy biochemiczne.

Podstawowym materiałem do badań laboratoryjnych jest krew. Pełna krew żylna, pobierana do próbek z dodatkiem antykoagulantów, może służyć do oznaczania tych składników chemicznych, których stężenie w krwinkach i osoczu jest podobne (glukoza, mocznik), do badań morfologicznych oraz do otrzymania osocza, niezbędnego zwłaszcza w badaniach koagulologicznych.

W bardzo wielu badaniach biochemicznych oraz serologicznych najkorzystniejszym materiałem jest surowica. Powstaje ona w wyniku krzepnięcia krwi i refrakcji skrzepu, a od osocza różni się brakiem fibrynogenu. Krzepnięcie krwi i refrakcję skrzepu przyspiesza temperatura 37°C, a oddzielenie surowicy ułatwia wirowanie przy małych przyspieszeniach.

Trwałość składników osocza i surowicy jest bardzo różna. Szczególną labilnością charakteryzują się enzymy, których aktywność już po kilku godzinach w temperaturze pokojowej może się zmniejszać. Większość rutynowo oznaczanych składników biochemicznych surowicy krwi nie ulega zmianie w czasie kilkudniowego

przechowywania w temperaturze lodówki i wykazuje znaczną trwałość po zamrożeniu do temp. -20°C . Zasadą przy wszystkich badaniach (poza wykonywanymi *ex tempore*), powinno być możliwie krótkie przechowywanie materiału badań przed oznaczeniem, najlepiej w temp. $4-8^{\circ}\text{C}$.

Najczęściej wykonywanym badaniem laboratoryjnym jest badanie hematologiczne, w skład którego wchodzi oznaczenia dotyczące morfologii krwi tj. liczba krwinek czerwonych, hematokryt, stężenie hemoglobiny i białka całkowitego oraz OB (erytrogram), a także liczba i skład krwinek białych (leukogram). Dodatkowo można również oznaczać układ krzepnięcia tj. liczbę płytek krwi, czas krwawienia, krzepnięcia, kefalinowy, kaolinowo-kefalinowy, wskaźnik protrombinowy lub stężenie fibrynogenu.

Morfologia krwi nie jest jedynym badaniem, które można wykonać. W osoczu lub surowicy wykonywane są również badania biochemiczne krwi. Zwykle oznacza się parametry, które przedstawiają stan funkcjonowania danego narządu. W związku z tym powstały tzw. profile oznaczeń np.:

- profil kontrolny (ogólny): glukoza, mocznik, kreatynina, bilirubina, aminotransferaza asparaginianowa (AST) i alaninowa (ALT), fosfataza alkaliczna (ALP), gamma-glutamylotransferaza (GGT), albumina, białko całkowite, cholesterol, trójglicerydy, cholesterol HDL, LDL, wapń, fosfor, sód, potas, chlorki, kwas moczowy
- profil nerkowy: sód, potas, mocznik, kreatynina
- profil wątrobowy: aminotranferazy (AST, ALT), gamma-glutamilo-transferaza (GGT), fosfataza alkaliczna (ALP), bilirubina, albumina
- profil sercowy: aminotranferazy (AST, ALT), kinaza kreatynowa (CK), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), potas
- profil lipidowy: cholesterol, trójglicerydy, cholesterol HDL, LDL
- elektrolity (np. Na, K)

Parametrami określającymi stopień uszkodzenia narządów są enzymy. Są one syntetyzowane przede wszystkim w komórkach i tam pełnią swoje funkcje, natomiast tylko nieliczne wydalane są swoiście do przestrzeni międzykomórkowych. Ze względu na zróżnicowany zestaw enzymów, poszczególne tkanki różnią się aktywnością metaboliczną, a enzymy charakterystyczne dla danego narządu stanowią tzw. narządowy profil enzymatyczny. Uszkodzenie narządu pociąga za sobą uszkodzenie struktur komórkowych lub zmianę przepuszczalności błon komórkowych. Powoduje to uwalnianie się enzymów i zwiększanie ich ilości w płynach ustrojowych. Może to być spowodowane czynnikami zewnętrznymi, urazami wewnętrznymi, stanami zapalnymi lub procesami zwyrodnieniowymi i martwiczymi. O lokalizacji, rozmiarach i intensywności uszkodzenia oraz niewydolności narządu, można wnioskować nie tylko w przypadku wzrostu, ale również zmniejszeniu aktywności niektórych enzymów w surowicy. Poza stanami patologicznymi, na aktywność danego enzymu mogą wpływać intensywność ich produkcji przez organizm, a także zmiany ilościowe ich aktywatorów lub inhibitorów.

Ze względu na sposób, w jaki enzymy przedostają się do przestrzeni pozakomórkowych, można je podzielić na 3 grupy:

- enzymy sekrecyjne – powstają w narządach mięszzowych i wydzielane są np. do krążenia, gdzie pełnią swoją funkcję. Niewydolność narządu produkującego i wydzielającego enzymy powoduje obniżenie ich aktywności.
- enzymy ekskrecyjne – produkowane są przez gruczoły i wydzielane do śliny, do światła przewodu pokarmowego wraz z sokami trawiennymi, do płynu nasiennego itp. Ich pojawienie się w osoczu świadczy o zaburzeniu procesu wydzielania lub zniszczeniu struktury gruczołu.
- enzymy wskaźnikowe – są to enzymy wewnątrzkomórkowe, uwalniane w wyniku uszkodzenia błony komórkowej lub rozpadu komórki. Prawdopodobnie nie występują w płynach ustrojowych lub ich aktywność jest niewielka w porównaniu z aktywnością wewnątrz komórek. Ich obecność wskazuje na proces niszczenia tkanki.

Enzymy		
Sekrecyjne	Ekskrecyjne	Wskaźnikowe
<ul style="list-style-type: none"> - lipaza lipoproteinowa, - ceruloplazmina, - czynniki krzepnięcia i fibrynolizy - acylotransferaza lecytyna:cholesterol (LCAT) - cholinesteraza (ChE) 	<ul style="list-style-type: none"> - amylaza - lipaza - fosfataza kwaśna - pepsynogen - gamma-glutamylotransferaza (GGT) 	<p><u>Mikrosomalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - gamma-glutamylotransferaza (GGT) <p><u>Lizosomalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfataza kwaśna (ACP) <p><u>Mitochondrialne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aminotransferaza asparaginianowa (AST) - kinaza kreatynowa (CK) - dehydrogenaza glutaminianu (GLD) <p><u>Cytoplazmatyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aminotransferaza alaninowa (ALT) - aminotransferaza asparaginianowa (AST) - dehydrogenaza mleczanowa (LDH) - kinaza kreatynowa (CK) <p><u>Błony plazmatyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfataza zasadowa (ALP) - gamma-glutamylotransferaza (GGT) - 5'-nukleotydataza (5'-NT)

Obecnie, podział enzymów w zależności od sposobu ich wydzielania do płynów ustrojowych ma jedynie znaczenie przy objaśnianiu mechanizmów związanych ze zmianami ich aktywności w osoczu. Enzymy sekrecyjne i ekskrecyjne w określonych warunkach pełnią rolę enzymów wskaźnikowych. Współczesna enzymologia kliniczna koncentruje swoją uwagę głównie na wskaźnikowej funkcji enzymów. Wyjątek stanowią badania aktywności ChE w przypadku zatruc związkami fosforoorganicznymi.

W rozpoznaniu zatrucia może także pomóc badanie moczu, który zawiera bezużyteczne lub nawet szkodliwe dla organizmu produkty przemiany materii. Wraz z moczem wydalane są także leki i substancje toksyczne. Badanie moczu może dostarczyć informacji o funkcji układu moczowego, a pośrednio innych narządów i układów. Na zatrucie mogą wskazywać np. zaburzenia w dobowej ilości moczu, zmiana jego barwy, obecność białka, hemoglobiny, porfiryn, glukozy, związków ketonowych, krwi, kwasu δ -aminolewulinowego oraz zwiększona liczba leukocytów, szczawianu wapnia, wzrost stężenia kreatyniny itp.

4.5.2. Analiza chemiczna

Analiza toksykologiczna jest to zespół czynności mających na celu ustalić obecność i stężenie toksycznych związków chemicznych. Analiza toksykologiczna posługuje się wieloma technikami rozwiniętymi przez chemię analityczną oraz stosuje wypracowane do swoich potrzeb zestawy ich kombinacji.

4.5.2.1. Analiza wstępna

Po otrzymaniu materiału do analizy należy sprawdzić czy opakowanie, w którym dostarczono próbki nie jest uszkodzone. Wszelkie uszkodzenia i nieprawidłowości należy odnotować w dokumentach otrzymanych z przesyłką w obecności osoby, która materiał dostarczyła. Następnie próbki należy zarejestrować i przystąpić do wykonywania badań. W przypadku, gdy wykonanie analizy nie może być natychmiastowe, materiał biologiczny powinien być przechowywany w stanie schłodzonym (4°C) na czas krótki (do dwóch tygodni) lub zamrożony (-20°C) na okres długiego przechowywania. Pismo przewodnie, przesłane do laboratorium wraz z badanym materiałem, może dostarczyć informacji pomocnych do identyfikacji trucizny.

Ważnym elementem badań toksykologicznych jest odpowiedni dobór materiału i jego podział. W przypadku gdy zlecone badania dotyczą określonej trucizny, dobiera się materiał, w którym istnieje największe prawdopodobieństwo stwierdzenia substancji toksycznej lub jej stężenie jest najwyższe. Gdy brak jest ukierunkowania badań, należy wykonać pełną analizę toksykologiczną.

Sposób podziału materiału do badania zależy od jego ilości i stężenia przyszczalnie zawartych w nim trucizn. Przyjmuje się, że do przeprowadzenia analizy przeznaczona jest 2/3 materiału, z czego 1/10 przypada na próby wstępne. Pozostała 1/3 część materiału przechowywana jest do ewentualnych późniejszych badań kontrolnych.

Badania wstępne mają istotne znaczenie, ponieważ ich dodatni wynik ułatwia i skraca czas analiz. W badaniach tych określone są głównie cechy organoleptyczne otrzymanych próbek takie jak: konsystencja, barwa (szczególnie jednorodność zabarwienia), zapach, pH, obecność ciał obcych lub innych substancji podejrzanych o wywołanie zatrucia.

W zatruciach roślinnych wykonuje się badania botaniczne pozwalające na wykrycie fragmentów roślin trujących lub ich nasion.

4.5.2.2. Wyodrębnianie trucizn z materiału biologicznego

Jedną z charakterystycznych cech analityki toksykologicznej jest konieczność oznaczania substancji toksycznych w materiale biologicznym. W próbkach pochodzenia zwierzęcego i roślinnego znajdują się one zazwyczaj w małych ilościach i mogą być związane z wieloma związkami organicznymi i nieorganicznymi, co stwarza wiele trudności z ich wykrywaniem. Identyfikacja trucizn wymaga więc specjalnych zabiegów, które umożliwiają ich wyodrębnienie (rozdzielenie). W zależności od właściwości fizyko-chemicznych substancji, stanu skupienia oraz rodzaju materiału biologicznego opracowano szereg metod wyodrębniania substancji toksycznych. W praktycznej analizie toksykologicznej najczęściej wykorzystywane są ekstrakcja i oczyszczanie oraz mineralizacja.

Metody te pozwalają na wyodrębnienie trucizny, co umożliwia jej ilościowe oznaczenie przy użyciu innych, odpowiednich technik. Ekstrakcja i oczyszczanie

- Ekstrakcja jest to metoda wyodrębniania poszczególnych substancji lub grup związków chemicznych poprzez ich rozpuszczenie w rozpuszczalniku i oddzielenie ich w postaci roztworu od pozostałych składników próbeki.

Wybór metody (techniki) ekstrakcji zależy od właściwości fizykochemicznych ekstrahowanych związków oraz matrycy, jak również końcowego celu procesu. Podstawowe znaczenie ma rozpuszczalność analitu w ekstrahencie, jego lotność, odporność termiczna czy zdolność do sublimacji oraz taki dobór rozpuszczalnika (rozpuszczalników), który selektywnie absorbuje jeden związek chemiczny i nie absorbuje (lub w minimalnym stopniu) innych. Wybór odpowiedniej techniki ekstrakcji zależy od tego, czy celem ma być wyodrębnienie pojedynczej substancji, czy określonej grupy związków chemicznych. Sposób ekstrakcji zależy też od poziomu stężeń analitu w matrycy oraz od tego czy końcowa analiza jest identyfikacją składników ekstraktu lub ilościowym oznaczeniem jego składu.

Siłą napędową procesu ekstrakcji jest różnica stężeń ekstrahowanego składnika w rozpuszczalniku pierwotnym i rozpuszczalniku wtórnym. Zjawisko przebiega tak długo, aż układ osiągnie stan równowagi termodynamicznej i podlega tzw. prawu podziału Nernsta, które przedstawia ilościową zależność mówiącą, że substancja rozpuszczona dzieli się pomiędzy dwa nie mieszające się rozpuszczalniki, tak że w stanie równowagi stosunek stężeń substancji rozpuszczonej w tych dwóch rozpuszczalnikach jest stały dla danej temperatury.

$$K = \frac{c_1}{c_2}$$

gdzie:

c - stężenie substancji w poszczególnych fazach

K - współczynnik podziału

Aby współczynnik podziału K był stały, substancja rozpuszczona musi mieć w każdej z dwóch faz taki sam ciężar cząsteczkowy, tzn. nie może ulegać asocjacji lub dysocjacji.

Podstawowym kryterium podziału technik ekstrakcyjnych są stany skupienia próbki oraz tzw. medium ekstrahującego (ekstrahenta). Dlatego ważne jest, żeby przyjąć stałą kolejność wymieniania faz, tak aby było oczywiste co jest próbką, a co ekstrahentem. Zazwyczaj w pierwszej kolejności wymienia się stan skupienia fazy zawierającej substancję przed ekstrakcją, a w drugiej stan skupienia fazy zawierającej substancję po ekstrakcji.

- Ekstrakcja w układzie ciecz - ciecz. Jest najstarszym typem ekstrakcji stosowanym w praktyce analitycznej. Polega na wykorzystaniu zjawiska podziału substancji ekstrahowanej między dwie niemieszające się cieczce, najczęściej roztwór wodny i rozpuszczalnik organiczny.
- Ekstrakcja w układzie ciecz – ciało stałe (ang. *Solid Phase Extraction*, SPE). Polega na przeniesieniu badanej substancji z roztworu ciekłego do fazy stałej, wypełniającej kolumny ekstrakcyjne. Umożliwia rozdzielenie analitu od matrycy i jego załężenie. Otrzymany roztwór analizuje się dowolną metodą chromatograficzną.
- Ekstrakcja w układzie ciecz - gaz. Polega na analizowaniu fazy gazowej znajdującej się nad powierzchnią cieczy i będącej w równowadze statycznej lub dynamicznej z badaną próbką ciekłą. Wykorzystywana jest głównie do oznaczania lotnych składników organicznych w próbkach wodnych oraz stałych.

Do preferowanych obecnie technik separacyjnych zalicza się klasyczną ekstrakcję ciecz-ciecz oraz znacznie szybszą i bardziej wydajną technikę z użyciem fazy stałej, ciecz-ciało stałe (SPE).

- **Mineralizacja** jest czynnością poprzedzającą identyfikację pierwiastków toksycznych znajdujących się w materiale biologicznym jest mineralizacja. Metoda ta jest zespołem procesów w wyniku których związki organiczne przekształcane są w proste związki takie jak: CO₂, H₂O, NH₃ i inne. Ma ona na celu destrukcję substancji organicznych oraz przeprowadzenie połączeń nieorganicznych w postać jonową.

Wyróżniamy dwie zasadnicze metody mineralizacji: na sucho oraz na mokro.

Do technik rozkładu próbek na sucho należą:

- spopielanie - polegające na powolnym rozkładzie materii organicznej w piecu w temperaturze zazwyczaj pomiędzy 400-600°C. W trakcie rozkładu powstaje popiół (złożony głównie z węglanów i tlenków), który następnie rozpuszcza się w odpowiednim kwasie lub mieszaninie kwasów
- mineralizacja niskotemperaturowa w plazmie tlenowej – polegające na kierowaniu strumienia bardzo czystego tlenu wzbudzonego w polu generatora wysokiej częstotliwości (ponad 27 MHz), tzw. plazmy tlenowej o temperaturze 80-200°C na analizowaną próbkę. Wzbudzony tlen spala (utlenia) próbkę. Zamknięty układ i brak konieczności stosowania dodatkowych odczynników ogranicza możliwość zanieczyszczenia próbki, ale czas przebiegu procesu jest długi (do kilkunastu godzin)

- mineralizacja w tlenie – polega na poddaniu próbki działaniu tlenu pod ciśnieniem 0.2 do 6.0 MPa i elektrycznie inicjuje się zapłon lub spaleni w atmosferze tlenu pod ciśnieniem atmosferycznym w kolbie szklanej lub kwarcowej. Powstałe gazowe produkty rozkładu są absorbowane w roztworze pochłaniającym np. kwasie siarkowym(VI) lub nadtlenu wodoru
- stapianie – stosowane dla próbek zawierających składniki trudne do rozkładu w bezpośredniej reakcji z kwasami. Metoda polega na stapianiu sproszkowanej próbki z topnikami takimi jak: węglany alkaliczne, boraks, w tyglu grafitowym umieszczonym w piecu. Po ochłodzeniu otrzymany stop rozpuszcza się w kwasach. W praktyce ten sposób mineralizacji wykorzystywany jest rzadko.

Mineralizacja na mokro polega na rozkładzie substancji organicznej przy użyciu silnych związków utleniających. Rozkład odbywa się najczęściej za pomocą kwasu azotowego, siarkowego, nadchlorowego, perhydrolu oraz mieszaniny kwasu solnego i chloranu potasowego lub kwasu siarkowego, azotowego i nadchlorowego. Mineralizację przeprowadza się w kolbach okrągłodennych, kolbach Kjeldahla, a także w specjalnych piecach do mineralizacji, umieszczając w nich uprzednio rozdrobniony materiał.

Do technik rozkładu próbek na mokro należą m.in.:

- mineralizacja z wykorzystaniem konwencjonalnego ogrzewania
- mineralizacja z wykorzystaniem ultradźwięków - polega na umieszczeniu próbki wraz z naczynkiem reakcyjnym, zawierającym kwasy i ewentualne utleniacze w łaźni ultradźwiękowej.
- mineralizacja promieniami UV - polega na rozpadzie substancji organicznych pod wpływem promieniowania UV w kwarcowym naczyniu reakcyjnym.
- mineralizacja z wykorzystaniem mikrofal - jest to najczęściej połączenie trzech technik mineralizacji: mineralizacji z zastosowaniem kwasu(ów) i innych substancji mineralizujących, w układzie zamkniętym-ciśnieniowym oraz z zastosowaniem energii mikrofalowej. Mineralizacja mikrofalowa zachodzi w wyniku działania promieniowania elektromagnetycznego o częstotliwości 2450 MHz, co powoduje wytworzenie ciepła wzmagającego reakcje chemiczne oraz wzrostu ciśnienia w naczyniach prowadzących do rozkładu próbki.

4.5.2.3. Oznaczanie substancji toksycznych w materiale biologicznym

Takie cechy badań diagnostycznych stosowanych w toksykologii jak: krótki okres czasu przeznaczony na wykonanie badań, specyficzność metody analitycznej, wykrywalność przynajmniej na poziomie dolnej granicy stężeń uznawanych za toksyczne, spowodowały, że w analizie toksykologicznej powszechnie używane są metody instrumentalne. Prostota stosowanych procedur, która związana jest z automatyzacją w tej dziedzinie, powoduje dostępność szybkich oznaczeń z wykorzystaniem minimalnych ilości próbek. Metody instrumentalne umożliwiają oznaczanie badanych substancji w bardzo małych ilościach w krótkim okresie czasu.

Obecnie w toksykologii stosowane są trzy podstawowe metody identyfikacji trucizny:

- spektroskopowe
- immunologiczne
- chromatograficzne

Najczęściej stosowane metody analityczne w toksykologii

Metoda	Czułość metody [g]
spektrofotometria:	
- w nadfiolecie (UV)	10^{-5}
- w świetle widzialnym (VIS)	$10^{-4} - 10^{-5}$
- w podczerwieni (IR)	$10^{-3} - 10^{-5}$
chromatografia cienkowarstwowa (TLC)	$10^{-5} - 10^{-7}$
chromatografia gazowa (GC)	$10^{-6} - 10^{-8}$
wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC)	$10^{-7} - 10^{-9}$
spektrometria masowa (MS)	$10^{-6} - 10^{-8}$
absorpcyjna spektrometria atomowa (ASA)	$10^{-5} - 10^{-7}$
metody immunologiczne	$10^{-7} - 10^{-8}$

Metody spektroskopowe

Dotyczą one pomiaru zjawisk związanych z niesprężystym oddziaływaniem promieniowania elektromagnetycznego z badaną próbką. Oparte są one na technikach: absorpcyjnej i emisyjnej.

Techniki absorpcyjne wykorzystują zdolność niektórych substancji do selektywnej absorpcji promieniowania świetlnego przez roztwór badanej substancji. W zależności od wykorzystywanego zakresu widma wyróżnia się:

- spektrofotometrię w nadfiolecie (ang. *ultrafiolet*, UV)
- spektrofotometrię w świetle widzialnym (ang. *visible*, VIS)
- spektrofotometrię w podczerwieni (ang. *infrared*, IR)

Techniki emisyjne, polegające na pomiarze emisji promieniowania atomu przy przejściu ze stanu wzbudzonego na niższy poziom energii, dzieli się w zależności od rodzaju wzbudzenia, od którego zależy ilość pochłoniętej energii i stopień wzbudzenia.

Jedną z nowoczesnych metod analitycznych, która pozwala na oznaczenie zawartości składników, głównie metali, występujących w bardzo małych ilościach (tzw. ilościach śladowych) jest atomowa spektrometria absorpcyjna (ang. *Atomic Absorption Spectrometry*, AAS). Zasada pomiaru opiera się na zjawisku absorpcji promieniowania o specyficznej długości fali przez wolne atomy oznaczanego pierwiastka. Jest to technika stosowana w rutynowych oznaczeniach biologicznych, medycznych i toksykologicznych.

Metody immunologiczne

Metody te oparte są na zdolności związku nieznakowanego do inhibicji wiązania przez przeciwciała związku znakowanego (np. radioaktywny izotop, stabilny wolny rodnik, enzym i in.). Metody te charakteryzują się dużą wykrywalnością i szybkością wykonywania oznaczeń, dlatego należą do najczęściej wykorzystywanych technik. Zaliczamy do nich m.in. metody radioimmunologiczne (RIA) oraz radioreceptorowe (RRA). Jednak ze względu na konieczność etapu rozdziału (metody heterogeniczne), wymogu wzorca związku znakowanego izotopem oraz odpowiedniego wyposażenia związanego z użyciem izotopów radioaktywnych, techniki te są obecnie zastępowane tzw. technikami homogenicznymi, które nie wymagają wstępnej izolacji moczu czy osocza. Powszechnie stosowane są dwie metody homogeniczne tj. metoda enzymatyczno-immunologiczna (EMIT) oraz immunologiczna metoda fluorescencyjno-polaryzacyjna (FPIA).

Metody chromatograficzne

Metody chromatograficzne należą do jednych z najczęściej stosowanych technik w analizie toksykologicznej. Chromatografia jest fizykochemiczną metodą rozdzielania składników jednorodnych mieszanin, między dwie fazy, z których jedna jest fazą nieruchomą (stacjonarną), a druga fazą ruchomą (mobilną) układu chromatograficznego. Fazą stacjonarną może być ciało stałe, ciecz na nośniku lub żel, a fazą ruchomą – gaz, ciecz i gaz lub ciecz w stanie nadkrytycznym (fluid).

Chromatografia wykorzystywana jest nie tylko do rozdziału (i oczyszczenia) mieszanin, ale także jako jedna z nielicznych metod umożliwia uzyskanie wyników jakościowych i ilościowych dla wielu oznaczanych substancji w jednym cyklu pomiarowym, nawet przy niskich stężeniach i w obecności innych związków. Obecnie jest najbardziej rozpowszechnioną metodą analityczną i w połączeniu z metodami spektroskopowymi i elektrochemicznymi stwarza szerokie możliwości analizy skomplikowanych mieszanin (głównie związków organicznych).

Klasyfikacji metod chromatograficznych można dokonać według kilku kryteriów.

1. Ze względu na stan skupienia fazy ruchomej wyróżnia się chromatografię:
 - gazową (ang. *gas chromatography*, GC)
 - cieczową (ang. *liquid chromatography*, LC)
 - w fazie nadkrytycznej (ang. *supercritical fluid chromatography*, SFC)
2. Ze względu na stan skupienia fazy stacjonarnej (fazą tą może być ciecz na nośniku lub ciało stałe), można wyróżnić następujące układy chromatograficzne:
 - gaz – ciecz (ang. *gas-liquid chromatography*, GLC)
 - ciecz – ciecz (ang. *liquid-liquid chromatography*, LLC)
 - gaz – ciało stałe (ang. *gas-solid chromatography*, GSC)
 - ciecz – ciało stałe (ang. *liquid-solid chromatography*, LSC).

Ciało stałe może mieć różny charakter. Może to być adsorbent, wymiennicz jonowy lub sito molekularne. Wynikają z tego nowe podziały związane z naturą zjawisk stanowiących podstawę procesu chromatograficznego.

3. Ze względu na naturę zjawisk będących podstawą procesu chromatograficznego, chromatografię można podzielić na:
 - adsorpcyjną (rozdzielanie odbywa się w wyniku różnego powinowactwa adsorpcyjnego składników mieszaniny do odpowiednio dobranej powierzchni fazy stacjonarnej, zwanej adsorbentem)
 - podziałową (rozdzielanie na zasadzie różnic w wartościach współczynnika podziału składników mieszaniny między dwie niemieszające się fazy, z których jedna jest fazą stacjonarną - ciecz na nośniku, a druga fazą ruchomą np. gaz, ciecz lub fluid)
 - jonowymienną (podstawą rozdzielania są reakcje wymiany jonowej między jonami z roztworu, a jonami związanymi z fazą stacjonarną, którą stanowią jonity)
 - sitową (inaczej chromatografia żelowa, sączenie molekularne lub chromatografia wykluczania, w której o rozdzielaniu składników mieszaniny decydują rozmiary cząsteczek; wypełnienie kolumny stanowią żele o zdefiniowanych średnicach porów, zbliżonych do rozmiarów cząstek analizowanych substancji)
4. Chromatografię można prowadzić techniką:
 - kolumnową (stosowaną we wszystkich metodach chromatograficznych)
 - planarną (możliwą jedynie w chromatografii cieczowej, którą podzielić można dodatkowo na chromatografię bibułową i cienkowarstwową)

W zależności od celu przeprowadzanej analizy, wymienione techniki eksperymentalne można dodatkowo podzielić na:

- analityczne (identyfikacja analitów)
- preparatywne (wyodrębnianie poszczególnych składników)

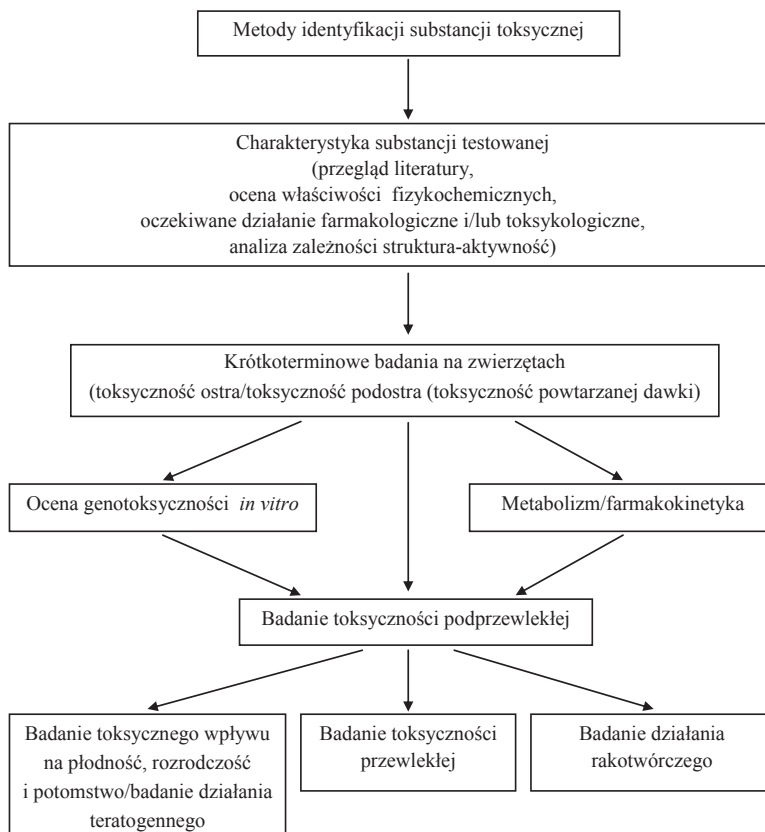
Obecnie do najbardziej przydatnych i efektywnych metod jakościowo-ilościowej analizy toksykologicznej należy wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC). Duże możliwości analityczne, m.in. uzyskanie wyników rzędu 10^{-9} g/ml, przedstawia chromatografia cieczowa ze spektrometrią masową (LC/MC). Niezastąpioną metodą jest również chromatografia gazowa i spektrofotometria masowa (GC/MS) z równoczesną możliwością korzystania z biblioteki widm masowych.

W analizie lotnych trucizn (np. alkoholi, aldehydów, węglowodorów, tlenku węgla(II), cyjanowodoru, siarkowodoru), szczególne znaczenie ma wykorzystanie chromatografii gazowej oraz techniki „headspace” (polegającej na analizie fazy gazowej, znajdującej się nad próbką ciała stałego lub cieczy).

5. TOKSYKOMETRIA

Toksykometria jest działem toksykologii zajmującym się badaniem ilościowych zależności między stężeniem danej substancji, a efektem jego toksycznego działania na organizm, czyli badaniem stopnia szkodliwości poszczególnych ksenobiotyków na organizm. Wszystkie związki chemiczne oraz substancje pochodzenia roślinnego i zwierzęcego powinny być poddane badaniom, których celem jest ujawnienie szkodliwych właściwości substancji, określenie spowodowanych przez nie zmian, wyjaśnienie mechanizmów działania toksycznego, wyznaczenie bezpiecznych dla człowieka, zwierząt i środowiska stężeń substancji toksycznych oraz opracowania postępowania terapeutycznego.

Schemat oceny toksyczności substancji toksycznej (Casarett i Doull's Toxicology, 2007)



Badania dzielimy na ogólne i specjalne; ogólne obejmują określenie toksyczności ostrej, podostrej, podprzewlekłej i przewlekłej, natomiast specjalne to głównie

badania karcynogenności, mutagenności, teratogenności, wpływu na potomstwo i rozrodczość, działania neurotoksycznego.

Każde badanie musi być dokładnie opisane i udokumentowane. W opisie podaje się m. in. wszelkie informacje charakteryzujące badaną substancję, metodykę badań, opis użytych do doświadczenia zwierząt i warunków w jakich przebywały.

Podstawowe informacje na temat toksyczności związków chemicznych uzyskuje się w badaniach na zwierzętach oraz coraz szerzej stosowanych metod alternatywnych, które zastępują wykorzystanie zwierząt do oceny toksyczności związków chemicznych częściowo lub całkowicie.

Wykonywanie doświadczeń na zwierzętach, w tym również testów, jest regulowane odpowiednimi przepisami prawnymi (m.in. Ustawa o doświadczeniach na zwierzętach z dnia 21 stycznia 2005 r., Rozporządzenie Komisji (WE) NR 440/2008 z dnia 30 maja 2008 r.).

5.1. Badanie toksyczności ostrej

Toksyczność ostra jest to działanie substancji podawanej w jednorazowej lub wielokrotnie powtarzanej dawce w ciągu 24 godzin. Wyznacza się ją ilościowo określając medialną dawkę śmiertelną (LD_{50}), tj. dawkę powodującą śmierć 50% osobników na nią narażonych. Najczęstszą drogą narażenia zwierząt jest podawanie badanej substancji drogą pokarmową. W przypadku substancji lotnych jest to droga inhalacyjna, a związków kontaktujących się ze skórą – droga dermalna. Do badania toksyczności ostrej używa się głównie małych gryzoni laboratoryjnych (np. szczury, myszy, chomiki). W niektórych wypadkach używane są inne gatunki zwierząt np. kury, ryby. Celem badania oprócz wyznaczenia dawki LD_{50} jest zebranie informacji, pozwalających na dokonanie wstępnej klinicznej oceny zatrucia. Dlatego też obserwację zwierząt przeprowadza się codziennie przez okres co najmniej 14 dni. Należy obserwować zmiany na skórze i sierści, oczach i błonach śluzowych, a także w układzie oddechowym, układzie krążenia, ośrodkowym i autonomicznym układzie nerwowym oraz w aktywności somatomotorycznej i zachowaniu. Powinno się zwrócić uwagę na pojawienie się drgawek, konwulsji, ślinotoku, biegunki, letargu, snu i śpiączki. Po zakończeniu eksperymentu przeprowadza się sekcję wszystkich zwierząt w celu wykonania badań makro- i mikroskopowych narządów.

Otrzymane w wyniku badania toksyczności ostrej informacje o badanej substancji umożliwiają zakwalifikowanie jej do jednej z klas toksyczności określonych przez ustalone wartości graniczne LD_{50} .

5.2. Badanie toksyczności podostrej

Celem badania jest określenie charakteru działania danej substancji (podanej wielokrotnie) na poszczególne narządy i układy organizmu, wyznaczenie najwyższej dawki nie wywołującej działania toksycznego oraz uzyskanie informacji dotyczących dawek, jakie powinny być stosowane w badaniach toksyczności przewlekłej.

Wielkość dawek ustala się na podstawie badań pilotowych, zwłaszcza wartości ADL_{50} . Poleca się dawki równe 0.25 lub 0.2 ADL_{50} i niższe (1/10).

Badania toksyczności podostrej najczęściej przeprowadza się na gryzoniach (zalecanym gatunkiem jest szczur). Do badania wykorzystuje się co najmniej 10 zwierząt (5 samic i 5 samców) na każdym poziomie dawkowania. Stosuje się przynajmniej trzy grupy narażane i grupę kontrolną. Substancję podaje się za pomocą sondy albo z paszą lub wodą pitną przez okres 28 dni. Różnym grupom zwierząt podaje się różne dawki, z których najmniejsza nie powinna wywoływać działania szkodliwego, a największa powinna działać toksycznie, lecz nie powodować śmierci lub poważnych cierpień zwierząt. Okres obserwacji powinien wynosić 28 dni. Podobnie jak w badaniach toksyczności ostrej przez cały czas trwania eksperymentu obserwuje się reakcje zwierząt i rejestruje wszystkie przypadki ewentualnych padnięć oraz zmiany w stanie klinicznym tj.: zmiany skórne, oczu, błon śluzowych, występowanie wydzielin i wydaliny, oraz objawów autonomicznych (łzawienie, stroszenie sierści, rozszerzenie źrenic, nietypowy sposób oddychania), zmiany w chodzie, wystąpienie drgawek klonicznych lub tonicznych, nietypowe zachowanie się. Zwierzęta, które padną lub są w czasie badania uśmiercane, poddaje się sekcji, a te które przeżyły, uśmierca się po zakończeniu doświadczenia i również poddaje sekcji. Należy zanotować wszystkie zmiany patologiczne, które wystąpiły u każdego osobnika.

5.3. Badanie toksyczności podprzewlekłej

Celem badania jest określenie działania substancji na narządy i układy oraz wskazanie narządów krytycznych oraz oszacowanie najwyższej dawki lub poziomu ekspozycji, przy którym nie obserwuje się szkodliwych objawów wynikających z podawania substancji (NOAEL). Test ten może być traktowany jako badanie wstępne do badań długoterminowych (przewlekłych).

Badania najczęściej wykonuje się na szczurach lub myszach. Substancję podaje się drogą pokarmową codziennie przez 90 dni. Badanie powinno być wykonane na co najmniej trzech grupach zwierząt (3 poziomy dawkowania) i u zwierząt grupy kontrolnej. Dla każdej dawki należy użyć co najmniej 20 zwierząt (10 samic i 10 samców). Najwyższy poziom dawkowania należy tak dobrać, by wywołał on skutki toksyczne, jednak nie powodował padnięć lub poważnego cierpienia zwierząt, zaś przy najmniejszym poziomie dawkowania było brak szkodliwych objawów wynikających z podawania testowanej substancji (NOAEL). Okres obserwacji powinien wynosić 90 dni. Podczas narażenia zwierzęta obserwuje się codziennie w celu stwierdzenia objawów działania toksycznego. W ocenie działania toksycznego wykonuje się również badania hematologiczne i biochemiczne, badania aktywności enzymów wskazujących na uszkodzenie komórek wątrobowych oraz badanie moczu. Osobniki, które padną, poddaje się sekcji. Na końcu doświadczenia wykonuje się sekcję wszystkich zwierząt, które przeżyły. Badania histopatologiczne należy wykonać na narządach i tkankach wszystkich osobników grupy kontrolnej i otrzymującej najwyższą dawkę. Badanie to

należy rozszerzyć na zwierzęta wszystkich innych grup, gdy w grupie otrzymującej najwyższą dawkę obserwuje się zmiany wynikające z działania substancji.

5.4. Badanie toksyczności przewlekłej

Celem badań jest ocena długotrwałego narażenia na małe ilości danej substancji oraz wyznaczenie stężenia, przy którym w czasie długotrwałej ekspozycji nie obserwuje się skutków działania toksycznego. Pozwala to na ustalenie najwyższej dopuszczalnej dawki (NDD) lub najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS). Ponadto celem tych badań jest określenie narządów krytycznych tj. takich, w których substancja jest kumulowana lub narządów, które ulegają uszkodzeniu w wyniku kumulacji.

Test przeprowadza się analogicznie do badań toksyczności podprzewlekłej, z tym że trwa on 2 lata. Preferowanym gatunkiem zwierząt jest szczur, ale mogą być także użyte inne gatunki. W przypadku gryzoni na każdą dawkę i grupę kontrolną powinno być użyte przynajmniej 40 zwierząt (20 samic i 20 samców). Badania wykonuje się przeważnie na młodych 4-5 tygodniowych osobnikach obu płci, podzielonych przynajmniej na trzy grupy zwierząt otrzymujących substancję w trzech poziomach dawkowania i równocześnie grupę kontrolną. Wielkość dawek ustala się zazwyczaj na podstawie badań toksyczności podprzewlekłej. Substancje podaje się z paszą przez 2 lata. Stosowane są głównie dwie drogi podania badanej substancji tj. droga pokarmowa i inhalacyjna. Wybór drogi podawania zależy od właściwości fizycznych i chemicznych badanej substancji i przypuszczalnej drogi narażenia ludzi. Obserwacja zwierząt i zakres badań laboratoryjnych są zbliżone do badań wykonywanych podczas ustalania toksyczności podostrej. Badania hematologiczne, biochemiczne oraz moczu wykonuje się po 6, 12, 18 i 24 miesiącach, natomiast badania anatomo- i histopatologiczne po 12 i 24 miesiącach.

W badaniach toksyczności przewlekłej można dodatkowo wstępnie określić ewentualne działanie rakotwórcze badanych substancji.

5.5. Badanie działania rakotwórczego

Celem badania jest określenie rakotwórczego działania substancji na ssaki. Do badania mogą być wykorzystywane różne gatunki zwierząt. Najczęściej są to szczury, myszy lub chomiki, ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie u nich nowotworów spontanicznych i ich podatność na wywołanie nowotworów. Przeprowadzenie klasycznych badań działania rakotwórczego jest poprzedzone krótkoterminowymi badaniami mutagenności. Postępowanie takie jest podyktowane faktem, że ponad 80% związków rakotwórczych jest jednocześnie mutagenami. Typowe badania działania rakotwórczego są długoterminowe i powinny obejmować większą część normalnego okresu życia badanych zwierząt. Zakończenie podawania badanej substancji powinno nastąpić po 18 miesiącach, gdy do badań użyto myszy i chomików i po 24 miesiącach w przypadku szczurów.

Badania przeprowadza się najczęściej na zwierzętach 4-5 tygodniowych, pochodzących od rodziców otrzymujących przez 2 miesiące przed kojarzeniem, a w przypadku samic również w okresie ciąży i laktacji, paszę z dodatkiem badanej substancji w dawkach stosowanych później przez cały okres badań. W przypadku gryzoni, należy użyć co najmniej 100 osobników (50 samców, 50 samic) dla każdego poziomu dawkowania i tyle samo w grupie kontrolnej. Do badania powinny być użyte co najmniej trzy grupy zwierząt, które otrzymują substancję w trzech różnych dawkach. Wielkość dawek ustala się na podstawie wyników badań toksyczności podostrej, przy czym dawka nie powinna w sposób istotny zmniejszać przeżywalności i przyrostu masy ciała. Ekspozycja na związek zwykle odbywa się codziennie. Badana substancja może być podawana różnymi drogami np. per os, podskórnie, dożylnie lub na skórę (wybór sposobu podania zależy od właściwości fizycznych i chemicznych badanej substancji oraz prawdopodobnego sposobu narażenia ludzi). Zwierzęta poddawane są codziennej obserwacji. Szczególną uwagę należy zwrócić na powstawanie zmian nowotworowych tj. czas, w którym się pojawiły, umiejscowienie, wielkość i progresja każdego dobrze widocznego czy wyczuwalnego palpacyjnie nowotworu. Badania hematologiczne i biochemiczne wykonuje się w 12 i 18 miesiącu oraz przed zabiciem. Po 24 miesiącach wykonuje się sekcję wszystkich zwierząt, włączając te, które padły podczas doświadczenia lub te, które zostały uśmiercone w czasie agonii, a pobrane tkanki i narządy poddaje się badaniom anatomicznym i histopatologicznym.

5.6. Badanie działania mutagennego

Badaniom na mutagenność muszą być podane wszystkie związki, które kumulują się w organizmie. Opracowano wiele metod sprawdzania działania mutagennego np.:

- szybkie testy przesiewowe wykonane na bakteriach, grzybach lub komórkach roślinnych, w których określa się mutacje postępowe, powrotne, reperacje DNA. Testy na bakteriach poprzedzają często typowe badania działania karcinogennego. Najbardziej znany i najpowszechniej jest stosowany test Ames (salmonello-histydynowy).
- test na indukowanie dominujących mutacji letalnych (Dominant-Letal-Test). Najczęściej wykonuje się na myszach. W określonej fazie spermatogenezy lub oogenezy aplikuje się badany związek. Pozostałym osobnikom męskim lub żeńskim nie podaje się tego związku. Badania rozpoczynają się po 13 dniu po kopulacji. Liczy się przy tym liczbę martwych płodów.
- test z pośrednictwem gospodarza (Host-Mediated-Assay). Najczęściej wykonuje się na szczurach lub myszach. Zwierzętom obok badanej substancji wprowadza się „mikroorganizmy indykatorowe” do obserwacji zmian mutagennych. Mikroorganizmy (np. *Salmonella typhimurium*) podaje się śródtrzewnowo, a substancje badaną wprowadza się doustnie lub inną drogą (np. w przypadku leków drogą przewidzianą w terapii).

- badania cytogenetyczne *in vitro*, polegające na określeniu zmian w chromosomach. Można je przeprowadzać na komórkach pochodzących od różnych gatunków zwierząt i ludzi.

5.7. Badanie działania teratogenego

Celem badania jest określenie szkodliwego wpływu badanej substancji na zarodek w okresie organogenezy oraz znalezienie dawki nieefektywnej i minimalnie efektywnej.

Gatunkami wykorzystywanymi do badań są najczęściej szczury i króliki, ponieważ cechuje je mały procent samoistnych zaburzeń rozwojowych. Zwierzęta dzieli się na co najmniej trzy grupy, otrzymujące substancję w trzech poziomach dawkowania i grupę kontrolną. W każdej grupie powinno być użyte 20 ciężarnych samic szczurów, myszy lub chomików lub 12 ciężarnych samic królików. Badaną substancję podaje się w okresie zasadniczej organogenezy (tj. 6-15 dnia ciąży u szczurów i myszy, od 6-14 u chomików oraz od 6-18 u królików) z paszą, wodą lub sondą dożołądkowo. W badaniach stosuje się duże rozpiętości dawek, np.: 1/5, 1/50, 1/250 LD₅₀. Zapłodnienie może nastąpić naturalnie lub sztucznie. Celem badań są płody pozyskane od 80% samic w wyniku cesarskiego cięcia na 1 lub 2 dni przed porodem. Pozostałe samice pozostawia się, aby urodziły fizjologicznie i odchowaly młode, które obserwuje się do 3 miesiąca w celu odnotowania ewentualnych wad. W trakcie ciąży bada się masę ciała samic w 1, 6, 15 i 21 dniu oraz kontroluje się codziennie spożycie paszy i wody. Ponadto określa się liczbę resorpcji wczesnych i późnych, liczbę płodów martwych i żywych, liczbę ciałek żółtych. Po wyjęciu z macicy, każdy płód powinien być poddany oględzinom. Określa się m.in. płeć, masę ciała, masę płodu z łożyskiem, długość ogona. U szczurów, myszy i chomików 1/3 do 1/2 osobników każdego miotu przeznaczają się do badania wad szkieletu, a pozostała część do badania nieprawidłowości tkanek miękkich. U królików każdy płód oceniany jest w czasie sekcji pod kątem nieprawidłowości narządów wewnętrznych i występowania anomalii kośćca.

5.8. Badania wpływu na płodność, rozrodczość i potomstwo

Celem badań jest zbadanie wpływu substancji na płodność, przebieg ciąży i wychowanie potomstwa u 3 pokoleń zwierząt.

Do badań najczęściej używa się młodych szczurów. Zwierzęta dzielone są na 3 grupy liczące po 20 samic i 10 samców, którym przez 2 miesiące podaje się ksenobiotyk w dawkach takich jak dla badania toksyczności przewlekłej, a następnie kojarzy się je. Odrębną grupę stanowią osobniki kontrolne. Urodzone potomstwo obserwuje się przez 21 dni, oceniając ich zachowanie i wszystkie parametry biochemiczne, a następnie usypia. W tym czasie pokolenie rodziców dalej jest karmione paszą z dodatkiem badanego związku i po upływie kilku tygodni ponownie doprowadza się do zapłodnienia. Z urodzonego w drugim miocie potomstwa i pokolenia rodziców wybiera się losową grupę, na której kontynuuje się badania. Po dwóch

miesiącach podawania im paszy z dodatkiem badanej substancji kojarzy się je i schemat badań powtarza. Urodzone potomstwo obserwuje się przez 21 dni, oceniając ich zachowanie i wszystkie parametry biochemiczne, a następnie usypia. W tym czasie pokolenie rodziców dalej jest karmione paszą z dodatkiem badanego ksenobiotyku i po upływie kilku tygodni ponownie doprowadza się do zapłodnienia. Z urodzonego w drugim miocie potomstwa i pokolenia rodziców wybiera się losową grupę, na której kontynuuje się badania. Po dwóch miesiącach podawania im paszy z dodatkiem badanej substancji kojarzy się je i schemat badań powtarza.

Zwierzęta należy obserwować codziennie przez cały okres badań. Należy odnotowywać zmiany zachowania wskazujące na ciężki lub przedłużający się poród, procent zapłodnień i okres trwania ciąży oraz wszelkie objawy toksyczności, włączając w to także padnięcia. Kontrolni podlega także spożycie paszy i wody oraz liczba i płeć młodych w każdym miocie, liczba żywo i martwo urodzonych, masa ciała i wady rozwojowe w 1, 4, 7, 14 i 21 dniu życia. Zwierzęta pokolenia rodzicielskiego poddane sekcji lub padłe w trakcie doświadczenia podlegają ocenie makroskopowej dla stwierdzenia ewentualnych nieprawidłowości budowy lub zmian patologicznych ze zwróceniem szczególnej uwagi na narządy układu rozrodczego.

5.9. Badanie działania neurotoksycznego

Celem badań jest określenie opóźnionego działania neurotoksycznego w zatruciu ostrym oraz ustalenie dawki, która nie powoduje reakcji neurotoksycznych w badaniach podostrych lub przewlekłych (test roczny). Badaniom tego typu poddawane są przede wszystkim substancje lipofilne i związki fosforoorganiczne.

Tego typu badania przeprowadza się na młodych kurach domowych, którym podaje się dożołądkowo ksenobiotyk w różnych dawkach. Przy narażeniu ostrym, badany związek podawany jest przez 3 kolejne dni, podostrym przez minimum 90 dni, a przewlekłym – rok. Ocenia się zachowanie ptaków - szczególnie objawy działania neurotoksycznego takie jak: bezwład, niedowład, niezborność ruchową, porażenie. Uwagę zwraca się również na zachorowalność i śmiertelność. Po zakończeniu eksperymentu kury otrzymujące największe dawki oraz kontrolne uśmierca się i przeprowadza sekcję, podobnie jak w przypadku ptaków padłych podczas badań. Należy zanotować wszystkie zmiany patologiczne, które wystąpiły u badanych ptaków, szczególną uwagę zwracając na nerw kulszowy, rdzeń kręgowy, rdzeń przedłużony, mózg, mózdzek, mięśnie szkieletowe i mięśnie uda. Dodatkowo wykonuje się oznaczanie aktywności esterazy cholinowej we krwi.

5.10. Badania *in vitro* / metody alternatywne

Ze względu na duży koszt, praco- i czasochłonność badań na zwierzętach, a także względy natury etycznej spowodowały, że coraz szerzej promowane i rozwijane są metody alternatywne. Ich przydatność została potwierdzona i mogą one obecnie odgrywać ważną rolę metod komplementarnych do badań *in vivo*.

Podstawę zastosowania metod alternatywnych w badaniach toksykologicznych opisuje zasada „**3R**” w myśl której metody te mają na celu: **REDUCE** – zmniejszyć liczbę zwierząt wykorzystanych do uzyskania określonej ilości informacji za pomocą badań, **REFINE** - udoskonalić badania toksykologiczne, w celu zmniejszenia cierpień zwierząt lub stresującego oddziaływania oraz **REPLACE** - zastąpić zwierzęta metodami bez ich udziału (*in vitro*, *ex vivo* lub *in silico* - za pomocą analizy komputerowej). Zgodnie z powyższą definicją metody alternatywne to nie tylko metody *in vitro*, ale również ulepszone, zmodyfikowane metody *in vivo*. Te trzy rodzaje postępowań, nie wykluczają siebie nawzajem. Jednak w niektórych wypadkach, badania na modelach zwierzęcych są niezastąpione.

Największe możliwości wykorzystania metod alternatywnych istnieją w odniesieniu do prostych badań działania drażniącego/żrącego na skórę i oko. Do oceny toksyczności ostrej *in vitro* najczęściej stosowane są testy cytotoxyczności np. integralności błony komórkowej, zdolności proliferacji komórek i zdolności metabolicznych komórek

Zdecydowanie bardziej skomplikowane jest zastosowanie testów *in vitro* do badania toksyczności narządowej, działania na układ rozrodczy i rozwój płodu oraz badania neurotoksyczności. W obecnym stanie wiedzy testy toksyczności ostrej *in vitro* mogą być stosowane jedynie jako badania uzupełniające do metody klasycznej oraz jako badania przesiewowe.

6. LECZENIE ZATRUĆ

Postępowanie lecznicze w przypadku zatrucia wymaga szybkiego i zdecydowanego działania. Co prawda organizm może samodzielnie zneutralizować w pewnym zakresie pewne ilości trucizn, ale w przypadku wniknięcia większych ich ilości niezbędna jest interwencja lekarska.

W praktyce leczy się prawie wyłącznie zwierzęta, u których stwierdzono zatrucie ostre lub podostre. W przypadku zatruc przewlekłych, w których objawy są zwykle niespecyficzne, postępowanie terapeutyczne jest najczęściej ekonomicznie nieuzasadnione.

Zatrucia leczy się ogólnie (objawowo, nieswoiście) i przyczynowo (swoiście).

Ogólny schemat postępowania przy zatruciu (Garwacki, Wiechetek, 1994)

Ogólny schemat postępowania przy zatruciu
Leczenie przyczynowe
Postępowanie w celu eliminacji trucizny
<u>Przyspieszenie eliminacji z przewodu pokarmowego</u>
<u>Postępowanie nieswoiste</u>
<ul style="list-style-type: none">• wywoływanie wymiotów• płukanie żołądka• wywoływanie przeczyszczenia• rumenotomia z usunięciem treści (przeżuwacze)• podawanie niespecyficznych odtrutek adsorbujących trucizny
<u>Postępowanie swoiste</u>
<ul style="list-style-type: none">• podawanie odtrutek hamujących wchłanianie określonej trucizny lub doprowadzających do powstania nietoksycznych związków
<u>Przyspieszenie wydalania z organizmu</u>
<ul style="list-style-type: none">• zwiększenie diurezy• dializa wewnątrz lub pozaustrojowa• transfuzja krwi• dostosowanie pH moczu do charakteru fizykochemicznego trucizny• stosowanie substancji umożliwiających lub zwiększających wydalanie danej trucizny
<u>Postępowanie w celu zmniejszenia działania toksycznego</u>
<ul style="list-style-type: none">• zwiększenie wiązania trucizn• stosowanie swoistych odtrutek (czynnościowych)
Leczenie objawowe
<ul style="list-style-type: none">• zabezpieczenie wydolnego działania oddychania i krążenia• utrzymanie równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej organizmu• regulacja czynności ośrodkowego układu nerwowego• „ochrona” wątroby

6.1. Leczenie objawowe (nieswoiste)

Postępowanie niespecyficzne obejmuje zabiegi, które wykonuje się niezależnie od rodzaju trucizny, a jego celem jest podtrzymywanie ważnych dla organizmu funkcji tj. krążenia i oddychania, zwalczanie drgawek, zatrzymanie dalszego dopływu trucizny do organizmu i jej resorpcji, utrzymanie diurezy, objętości płynów oraz równowagi elektrolitowej. Następnie należy dążyć do przyspieszenia eliminacji trucizny z organizmu i normalizacji zaburzonych czynności. Zahamowanie wchłaniania oraz eliminacja trucizny są zabiegami częściowo specyficznymi, zależnymi od swoistych właściwości danej substancji toksycznej.

Główne zagrożenia ze strony układu krążenia dotyczą najczęściej niewydolności serca lub naczyń, które mogą prowadzić do zapaści. W zatruciach ostrych jest to zwykle zapaść hipowolemiczna, przebiegająca z zanikiem napięcia naczyń obwodowych i zwiększeniu ich pojemności z jednoczesną utratą osocza krwi. Zaburzenia tego typu leczy się przez podawanie środków kurczących naczynia oraz płynów krwiozastępczych. W przypadku obrzęku płuc i mózgu stosuje się glukonian wapnia (10%), roztwory glukozy o wysokim stężeniu (np. 40%) bądź inne roztwory hipertoniczne. Zaburzenia ze strony układu nerwowego (drgawki, skurcze, stany podniecenia lub depresji, niedowłady, porażenia) w zależności od objawów leczy się środkami uspakajającymi lub pobudzającymi. Objawy pobudzenia łatwiej dają się usunąć niż porażenia. Jeśli w przebiegu zatrucia występują silne bóle, spowodowane substancjami wywołującymi skurcze mięśni gładkich lub związkami drażniącymi i żrącymi, podawane są środki przeciwbólowe lub spazmolityczne. Przy dużym odwodnieniu zwierzętom podaje się większe ilości wody oraz dożylnie wlewy roztworów izotonicznych. W pierwszym okresie zatrucia nie należy stosować leków przeciwbiegunkowych, ponieważ biegunki ułatwiają wydalanie trucizny.

6.2. Leczenie przyczynowe (swoiste)

Do najważniejszych i najbardziej skutecznych sposobów postępowania w zatruciach należy usunięcie trucizny przed jej resorpcją, ewentualnie zmniejszenie jej dalszego wchłaniania w organizmie (tzw. pierwotne usunięcie/eliminacja trucizny) oraz postępowanie mające na celu przyspieszenie usunięcia trucizny po jej wchłonięciu (tzw. wtórne usunięcie trucizny). Najbardziej specyficzne leczenie polega na podawaniu odpowiednich odtrutek lub leków działających antagonistycznie w stosunku do konkretnego związku.

W zatruciach inhalacyjnych pierwszą czynnością powinno być wyprowadzenie zatrutego zwierzęcia ze skażonego terenu.

Substancje toksyczne ze skóry (np. związki ropopochodne, pestycydy, substancje drażniące i żrące, smoła, asfalt, kleje) usuwa się poprzez zmywanie dużą ilością wody. Mydło, tłuszcze i alkohol nie są wskazane, ponieważ ułatwiają wchłanianie. W niektórych przypadkach konieczne jest obcięcie włosów lub wełny.

W przypadku zatruc doustnych należy usunąć truciznę z organizmu (przed resorpcją) przez spowodowanie wymiotów, płukanie żołądka i podanie środków przeczyszczających oraz zahamować lub zwolnić jej resorpcję przez podanie adsorbentów (przede wszystkim węgla aktywowanego). Szybkie wywołanie wymiotów i płukanie żołądka umożliwia mechaniczne usunięcie przynajmniej części trucizny. Zabiegi te powinny być wykonane do 4 godzin od spożycia niebezpiecznej substancji (po tym czasie najprawdopodobniej trucizny nie ma już w żołądku i nie należy narażać zwierzęcia na niepotrzebny, dodatkowy stres). Często do wymiotów prowadzi podrażnienie błony śluzowej żołądka lub pobudzenie ośrodka wymiotnego przez wchłanianą truciznę. Przeciwwskazaniami do wywołania wymiotów są utrata przytomności, wstrząs, porażenie gardła i krtani, niewydolność oddechowa, drgawki oraz zatrucia substancjami drażniącymi, produktami destylacji ropy naftowej, detergentami, a także wywołującymi skurcze mięśni oraz działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Najczęściej stosowanymi u zwierząt środkami wymiotnymi są apomorfina i ksylazyna. Apomorfina podaje się głównie psom *i.v.* lub *s.c.* w dawkach 0.05-0.1 mg/kg m.c. Dla kotów polecana jest ksylazyna (1-2 mg/kg m.c.). U przeżuwaczy zamiast wymiotów można wykonać rumenotomię i usunąć treść żwacza. Płukanie żołądka jest szczególnie skutecznym sposobem postępowania mającym na celu usunięcie trucizny zalegającej w żołądku. Podczas tej czynności jednocześnie z wprowadzaniem płynu należy podawać środki adsorbujące, zwłaszcza węgiel aktywowany, który wiąże się z różnymi substancjami zarówno w postaci zjonizowanej jak i niezjonizowanej. W celu usunięcia trucizny z przewodu pokarmowego oraz zapobiec jej wchłanianiu podaje się również środki przeczyszczające (np. siarczan sodowy), które ściągają wodę do światła jelit, dzięki czemu trucizna ulega rozcieńczeniu i przy przyspieszonej perystaltyce szybciej się wydalą. Najczęściej stosowanym środkiem jest siarczan sodowy, który podaje się doustnie w 5-10% roztworze wodnym w następujących dawkach: psy 5-25 g, koty 2-5 g, bydło do 1000 g, konie 250-500 g, cielęta i źrebięta 25-50 g, małe przeżuwacze i świnię 25-125 g. W przypadku zatruc rozpuszczalnikami organicznymi oraz substancjami rozpuszczalnymi w tłuszczach można stosować ciekłą parafinę, która nie ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, a w połączeniu z tego rodzaju truciznami tworzy nierozpuszczalne woski wydalane z kałem.

Oprócz usuwania trucizn z żołądka stosuje się również metody, które w istotny sposób mogą zmniejszyć ich wchłanianie, np. podawanie środków adsorbujących. Najszerszej stosowanym, a jednocześnie najbardziej skutecznym adsorbentem jest węgiel aktywowany (1-2 g/kg m.c.), który na swojej powierzchni wiąże wiele substancji nieorganicznych i organicznych, a jednocześnie jest obojętny dla organizmu. Innym sposobem, który ogranicza wchłanianie substancji toksycznych z żołądka jest przeprowadzenie trucizny w nierozpuszczalne w wodzie sole, np. przez podanie glukonianu wapnia (zatrucie fluorkami, kwasem szczawiowym), heksacyjanożelazianu(II) potasu (zatrucie solami miedzi), siarczanu sodu (zatrucie solami ołowiu) lub podawanie taniny (zatrucie alkaloidami).

Najprostszym sposobem eliminacji trucizn już wchłoniętych do organizmu jest wymuszona diureza. Polega ona na wywołaniu zwiększenia wydzielania moczu poprzez infuzję dużej ilości płynów i ewentualne jednoczesne podanie diuretyków pętlowych. Umożliwia to zmniejszenie resorpcji zwrotnej trucizny w wyniku skrócenia czasu jej kontaktu z nabłonkiem kanalików i tym samym przyspieszenie jej wydalania przez nerki. Zmiana pH moczu poprzez podanie substancji zakwaszających lub alkalizujących również zwiększa wydalanie substancji toksycznych z organizmu. Inne stosowane metody usuwania zresorbowanych trucizn to m.in. dializa wewnątrz- lub pozaustrojowa, transfuzja krwi, hemodializa, hemoperfuzja, plazma-perfuzja oraz plazmafereza. W weterynarii stosuje się głównie dializę otrzewnową, do której używa się roztwór NaCl i glukozy.

Najbardziej specyficzne leczenie zatruc polega na podawaniu odpowiednich odtrutek lub leków działających antagonistycznie wobec konkretnej trucizny.

Odrutki (*antidota*) to substancje, które swoiście znoszą lub zmniejszają toksyczność wchłoniętych trucizn. Należy jednak podkreślić, że odtrutki są do dyspozycji tylko w nielicznych przypadkach oraz, że mogą one same wykazywać działanie toksyczne. Dlatego też powinny być stosowane jedynie w ściśle określonym celu.

Biorąc pod uwagę przeznaczenie odtrutek można wyróżnić m.in.:

- środki wpływające na pH
- związki chelatujące
- substancje przeprowadzające truciznę w związki nierozpuszczalne
- reaktywatory
- związki redukujące
- odtrutki blokujące przemianę metaboliczną trucizn
- odtrutki działające na zasadzie antagonizmu farmakologicznego
- substancje przyspieszające i ułatwiające metabolizm
- odtrutki witaminowe
- odtrutki nieswoiste

Środki wpływające na pH są stosowane w przypadku działania kwasów lub zasad, np. przy doustnym przyjęciu kwasów podaje się wodorotlenek glinu lub magnezu, a zasad rozcieńczone kwas octowy, cytrynowy, winowy.

Związki chelatujące. W leczeniu zatruc metalami ciężkimi i arsenem wykorzystywane są niektóre związki chelatujące, które powodują jednocześnie odtrucie i przyspieszenie wydalania toksycznych jonów metali. Tworzenie kompleksów między jonami metali ciężkich a chelatami prowadzi do detoksykacji poprzez ich usunięcie z połączeń z ważnymi czynnościowo enzymami. Substancje te działają przeważnie w stosunku do kilku metali, jednak w odniesieniu do jednych są one bardziej skuteczne, a do drugich – mniej. Pod uwagę należy brać również ich toksyczność. Podstawowymi związkami chelatującymi używanymi w weterynarii są: dimerkaptopropanol, dimerkapropropanosulfon, wersenian wapniowo-disodowy, sól sodowa kwasu dietylenotriaminopentaoctowego, penicylamina i deferoksamina.

Dimerkaptopropanol (BAL, Dimerkaprol, Dimercaprolum) – odtrutka w zatruciu arsenem, antymonem, bizmutem i niklem oraz nieorganicznymi związkami rtęci. Poprzez wiązanie się grup sulfhydrylowych (-SH) z metalami ciężkimi w organizmie, tworzy trwałe nietoksyczne i rozpuszczalne w wodzie związki, które następnie są wydalane z moczem lub kałem. Nie należy go stosować w zatruciu selenem, kadmem, żelazem, talem i ołowiem. Ulega częściowej resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Wykazuje też działanie lipotropowe, co umożliwia jego odkładanie w ośrodkowym układzie nerwowym. Bardziej skuteczne są pochodne BAL-u: sól sodowa kwasu 2,3 dimerkaptopropano-(1)-sulfonowego (DMPS, Unithiol) oraz kwas dimerkaptobursztynowy (DMSA). Zmiana grupy alkoholowej w BAL-u na sulfonową w DMPS powoduje znaczne zmniejszenie wchłaniania kanalikowego i umożliwia skuteczne wydalania rtęci. Dlatego też DMPS zalecany jest przede wszystkim w leczeniu zatruc nieorganicznymi oraz organicznymi związkami rtęci, a także w zatruciach arsenem, antymonem, chromem, kobaltem, miedzią i przewlekłym ołowiem. Najmniej toksyczną, a jednocześnie o najsilniejszym działaniu chelatującym pochodną BAL-u jest DMSA, szeroko stosowany w zatruciach rtęcią, ołowiem, złotem, arsenem.

Wersenian wapniowo-disodowy (EDTA, Chelaton) jest solą kwasu etylenodiamino-tetraoctowego, stosowaną głównie w zatruciu ołowiem, ale również kobaltem, cynkiem, chromem, niklem, manganem i wanadem. EDTA nie wywiera szkodliwego działania ubocznego. Mechanizm działania polega na zastąpieniu związanego w cząsteczce EDTA wapnia ołowiem lub innym metalem, w wyniku czego powstaje dość trwałe, rozpuszczalne w wodzie i wydalone z moczem kompleks EDTA-metal. Podawanie EDTA w zbyt dużej dawce lub przez długi okres czasu może spowodować obniżenie ilości pierwiastków śladowych w organizmie. Podobne właściwości posiada sól kwasu dietylenotriaminopentaoctowego (DTPA), wykorzystywana w leczeniu zatruc ołowiem, cynkiem, żelazem i manganem oraz radionuklidami: plutonem i cezem.

Penicylamina (β -merkaptowalina, Cuprenil) tworzy z jonami metali ciężkich szybko wydalane przez nerki chelaty. Zalecana jest w zatruciach miedzią, ołowiem, kobaltem, rtęcią, cynkiem, żelazem. Dość często powoduje wystąpienie wtórnych objawów uczuleniowych, leukopenii, trombocytopenii i niedokrwistości.

Deferoksamina (Deferoxamine, Desferal) jest zasadą uzyskaną z *Actinomyces* i swoistą odtrutką w zatruciach związkami żelaza. Łączy się ona z Fe^{3+} w wyniku czego powstaje ferroksamina – związek dobrze rozpuszczalny w wodzie i wydany z moczem.

Substancje przeprowadzające truciznę w związki nierozpuszczalne. W zatruciu fluorem i kwasem szczawiowym stosuje się związki wapnia (glukonian wapnia), które powodują wytworzenie trudno rozpuszczalnego fluorku wapnia lub szczawianu wapnia. Tanina i preparaty zawierające kwas taninowy polecane są w zatruciach alkaloidami.

Reaktywatory. Są to substancje normalizujące procesy metaboliczne poprzez uwolnienie zablokowanego enzymu. W zatruciu cyjankami jako reaktywatory oksydazy cytochromowej stosuje się związki methemoglobinotwórcze np. azotan(III) sodu lub azotan(III) amylu. Trójwartościowe żelazo MetHb wchodzi w kompetycyjną reakcję z oksydazą cytochromową, przyłącza jon cyjankowy, odblokowując w ten sposób enzym. W wyniku tej reakcji powstaje cyjanomethemoglobina (CNMetHb). Podczas narażenia na związki fosforoorganiczne szczególne znaczenie mają reaktywatory choliesterazy. Zaliczamy tu leki z grupy oksymów np. chlorek pralidoksymu (PAM, 2-PAM), chlorek obidoksymu (Toxogonin, Toxobidin), oksooksymy (przenikające barierę krew-mózg: diizonitrozoacetone (DINA), monoizonitrozoacetone (MINA), diacetylonooksym. Zasada działania oksymów polega na łączeniu się z centrum anionowym zablokowanego enzymu, w którym związek fosforoorganiczny jest związany z centrum esterazowym. Następuje połączenie oksymu ze związkiem fosforoorganicznym i reaktywacja cholinoesterazy. Reaktywatory cholinoesterazy należy zawsze podawać z atropiną, która jest farmakologicznym antagonistą acetylocholino.

Związki redukujące wykorzystywane są w zatruciu substancjami methemoglobinotwórczymi, pod wpływem działania których powstaje nadmiar methemoglobiny (MetHb), przekraczający możliwości fizjologicznych procesów redukcyjnych. Podstawowym lekiem jest błękit metylenowy, zaliczany do barwników fenotiazynowych. Efekt działania błękitu metylenowego jest zależny od dawki: działanie lecznicze wykazuje w dawkach 1-2 mg/kg m.c., natomiast methemoglobinotwórcze w dawkach 10-15 mg/kg m.c. Działanie redukujące wykazuje również kwas askorbinowy, który reaguje bezpośrednio z methemoglobiną. Reakcja ta zachodzi jednak bardzo wolno.

Odrutki blokujące przemianę metaboliczną trucizn. Stosowane są w przypadku kiedy metabolity są bardziej toksyczne niż substancja wyjściowa. Jako lek blokujący metabolizm alkoholu metylowego lub glikolu etylenowego stosuje się alkohol etylowy. Mechanizm jego działania polega na kompetycyjnym blokowaniu dehydrogenazy alkoholowej i uniemożliwieniu powstania toksycznych metabolitów (formaldehydu i kwasu mrówkowego w przypadku metanolu oraz kwasu glioksalowego i szczawowego w przypadku glikolu etylenowego).

Odrutki działające na zasadzie antagonizmu farmakologicznego - mechanizm ich działania polega na współzawodnictwie o te same receptory co substancja toksyczna. Działanie takie wykazują np. nalokson (w przypadku zatruc morfina i związkami pochodnymi), flumazenil (w zatruciu pochodnymi benzodiazepiny), atropina (w zatruciu związkami fosforoorganicznymi).

Substancje przyspieszające i ułatwiające metabolizm, np. acetylocysteina (N-acetylocysteina). Jest jedną z najskuteczniejszych odtrutek. Wykorzystywana jest głównie w zatruciach paracetamolem. Inną odtrutką należącą do tej grupy jest tiosiarczan sodu (używany do leczenia zatruc cyjankami), którego działanie polega

na łączeniu się z cyjankami i powstaniu nietoksycznych tiocyjanianów (rodanków), wydalanych następnie z moczem.

Odtrutki witaminowe, stosowane w zatruciach związkami o działaniu odwrótnym do witamin np. witamina K podawana w zatruciach związkami przeciwkrzepliwymi (np. pochodne kumaryny i fenyloindandionu) czy witamina B₆ w zatruciu izoniazydem.

Odtrutki nieswoiste, np. węgiel aktywowany, parafina płynna (w zatruciach rozpuszczalnikami organicznymi i truciznami rozpuszczalnymi w tłuszczach), skrobia (w zatruciach doustnych jodem lub jego związkami), manganian(VII) potasu w zatruciach doustnych alkaloidami, nikotyną, fosforem, fosforkiem cynku).

Przykłady odtrutek

Odtrutka	Mechanizm działania odtrutki	Skuteczna w zatruciach
Acetylocysteina	przyspiesza i ułatwia metabolizm trucizny	paracetamolem
Atropiny siarczan	farmakologiczny antagonistą acetylocholino	związkami fosforoorganicznymi
Azotan(III) sodu	reaktywator oksydazy cytochromowej	cyjanowodorem, cyjankami
Błękit metylenowy	związek redukujący	związkami methemoglobinotwórczymi
Deferoksamina	tworzenie kompleksów	związkami żelaza
Dimerkaprol (DMPS)	tworzenie kompleksów	związkami rtęci, ołowiu
Etanol	blokada metabolizmu trucizn	glikolem etylenowym, metanolem
Fizostygmina	inhibitor acetylocholinoesterazy	parasympatykolytami, fenotiazynami
Flumazenil	blokowanie receptorów	benzodiazepinami
Nalokson	blokowanie receptorów	opiodami
Neostygmina	inhibitor acetylocholinoesterazy	alkaloidami kurary
Oksymy (obidoksym, pralidoksym)	reaktywatory cholinoesterazy	związkami fosforoorganicznymi
Penicylamina	tworzenie kompleksów	związkami miedzi, rtęci, ołowiu, cynku
Sole wapnia	zwiększenie wydalania	solami strontu
Tiosiarczan sodu	przyspiesza i ułatwia metabolizm związków toksycznych	cyjanowodorem, cyjankami
Wersenian sodowo-wapniowy	tworzenie kompleksów	związkami złota, chromu, ołowiu
Witamina K	działanie kompetycyjne w stosunku do trucizny	pochodnymi kumaryny i fenyloindandionu

W każdym przypadku zatrucia zwierzętom należy zapewnić ciepłe pomieszczenie i lekkostrawną paszę.

CZĘŚĆ. II.
TOKSYKOLOGIA SZCZEGÓŁOWA

7. ZATRUCIA WYBRANYMI ZWIĄZKAMI NIEORGANICZNYMI

7.1. Kwasy i zasady

Najczęściej spotykane są zatrucia kwasami: solnym, siarkowym i azotowym. Na skórę i błony śluzowe kwasy działają żrąco, co może prowadzić do martwicy i blizn z tworzeniem keloidów. Oparzone miejsca pokryte jest twardym strupem i wyraźnie ograniczone. Zabarwienie strupa może wskazywać na rodzaj kwasu np. po oparzeniu stężonym kwasem solnym strup jest biały, siarkowym - czarny, a azotowym – żółty. W odróżnieniu od zatruc zasadami, dzięki działaniu koagulującemu białko i tworzeniu strupów, defekty tkankowe (np. nekroza) są z reguły powierzchowne.

Inhalacja lotnych kwasów powoduje ciężkie podrażnienie górnych dróg oddechowych, uszkodzenie błony śluzowej i skurcze mięśniówki oskrzeli.

Zatrucia doustne kwasami są rzadkie. Obserwuje się wówczas oparzenie warg i jamy ustnej, krwawe wymioty, trudności w przełykaniu, silne bóle. W krótkim czasie występuje wstrząs. Na skutek wchłonięcia kwasów, wartość pH krwi może ulec obniżeniu, dochodzi do przyspieszenia oddechów, spadku ciśnienia krwi i śpiączki. W ciężkich zatruciach stwierdza się także hemolizę z koagulopatią oraz ostrą niewydolność nerek. Śmierć może nastąpić w krótkim czasie wśród objawów zapaści. Stężone kwasy organiczne (np. kwas octowy, szczawiowy, mrówkowy, mlekowy) wywierają podobne choć słabsze działanie zarówno ogólne jak i miejscowe. Jednak ich toksyczność jest większa ze względu na zdolność do rozpuszczania się w lipidach, przez co łatwiej są wchłaniane z błon śluzowych i wnikają do tkanek.

Sekcyjnie stwierdza się zapalenie przewodu pokarmowego, nadżerki w błonach śluzowych, czasem perforację żołądka lub jelit.

Leczenie. Uszkodzone obszary skóry, oczu, błon śluzowych natychmiast zmyć dużą ilością wody. Po zatruciu doustnym, należy jak najszybciej podać do wypicia mleko, białko jaj. Stosowanie węglanów i wodorowęglanów jest przeciwwskazane z powodu ryzyka perforacji żołądka (tworzenie CO_2). Bardzo ważne jest zwalczanie wstrząsu i bólu.

Zasady wywołują zatrucia częściej niż kwasy. Najczęstsze są zatrucia wodorotlenkiem sodowym, potasowym (ługi) i cieczą amoniakalną (salmiak). Zatrucia zasadami są dużo bardziej niebezpieczne niż kwasami. Rozpuszczają one białko i wywołują głęboko drażącą martwicę. Nie tworzy się strup (powstaje martwica rozplywna). Na skórze, podobnie jak po działaniu kwasów, stwierdza się miejscowe oparzenia, które jednak wskutek naruszenia głębszych warstw skóry źle się goją i tworzą charakterystyczne blizny. W przypadku dostania się ługu do oczu może dojść do całkowitej ślepoty. Po zatruciu doustnym błona śluzowa jest obrzękła, zaczerwieniona i szklista z brunatnymi naciekami, a przełykanie bardzo bolesne lub niemożliwe.

Leczenie. Postępowanie lecznicze jest podobne do stosowanego w zatruciu kwasami.

7.2. Sole

7.2.1. Chlorek sodu (NaCl)

Występuje w postaci szarych brył lub kryształów (sól pastewna) oraz białych drobnych kryształów (sól kuchenna). Zatrucia NaCl dotyczą wszystkich gatunków zwierząt. Najczęściej występują u świń (gatunek najbardziej wrażliwy), rzadziej u przeżuwaczy, drobiu i psów. Ostra śmiertelna dawka doustna dla świń, koni i bydła wynosi około 2.2 g/kg m.c., dla psów około 4 g/kg m.c. Owce wydają się być najbardziej odpornym gatunkiem, dawka śmiertelna to około 6 g/kg m.c. Zwierzęta mogą tolerować wysokie stężenie chlorku sodu w diecie jeśli mają zapewniony stały dostęp do wody. Przyczyną zatruc jest zawsze spożycie dużych ilości NaCl z wodą lub paszą, złe wymieszanie soli z karmą, podawanie odpadków kuchennych, przypadkowe spożycie masy solnej lub roztworów NaCl używanych w gospodarstwie domowym. Czynnikiem sprzyjającym zatruciu jest niedostateczna ilość wody lub jej brak.

Chlorek sodu wykazuje miejscowe działanie drażniące na tkanki. Spożyty w dużej ilości ulega szybkiej resorpcji i wywołuje zaburzenia w równowadze jonowej i gospodarce wodnej. NaCl szybko przechodzi do płynów pozakomórkowych, prowadząc do wzrostu ciśnienia osmotycznego, w wyniku czego woda przechodzi do przestrzeni międzykomórkowych powodując odwodnienie komórkowe i przeladowanie naczyń. Początkowo procesy te zachodzą przede wszystkim w mięśniach szkieletowych, w mniejszym stopniu w innych tkankach miękkich. Przy utrzymującym się wysokim poziomie NaCl we krwi, pomimo selektywnej bariery między krwią a płynem mózgowo-rdzeniowym (która utrudnia przenikanie nadmiaru elektrolitów do mózgu) dochodzi do jej przerwania i jony Na^+ biernie dyfundują do płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym ich poziom gwałtownie wzrasta. Pojawiają się objawy odwadniającego działania soli, a następnie objawy nerwowe. Jeśli zmiany w mózgu są nieodwracalne dochodzi do śmierci zwierzęcia.

Objawy kliniczne. Zatrucie prowadzi do ogólnego odwodnienia. U świń wczesnym objawem zatrucia mogą być zwiększone pragnienie, wymioty, ślinotok, świąd, zaparcia, przyspieszone tętno i oddechy. Następnie pojawiają się biegunka i objawy nerwowe m.in. zgrzytanie zębami, siedzenie na zadzie, gwałtowne ruchy głową do przodu i do tyłu, wytrzeszcz oczu, skurcze kloniczno-toniczne, skurcze tężcowe, pokładanie się na boki, zagrzebywanie się w ściółkę, śpiączka. Do śmierci dochodzi w ciągu 48 godzin. U bydła objawy zatrucia NaCl dotyczą zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego oraz OUN i obejmują: ślinotok, zwiększone pragnienie, odłykanie, bóle brzucha, biegunkę, zwiększone oddawanie moczu, nieźborność ruchów, drgawki i częściowy paraliż, ślepotę, czasem agresywne zachowanie, zapaść i śmierć. U drobiu i innych ptaków występują zwiększone pragnienie, duszność, wod-

nista wydzielina z dzioba, biegunka, zwióczenie mięśni szyi, paraliż. Nadmierne spożycie soli u psów powoduje w ciągu kilku godzin wymioty, biegunkę, zwiększone pragnienie, senność, drżenia mięśniowe i drgawki. W ciężkich przypadkach obserwuje się sztywność mięśni, konwulsje, śpiączkę, niewydolność nerek oraz wstrząs, spowodowany nadmierną utratą płynu międzykomórkowego.

Zmiany anatomopatologiczne są mało charakterystyczne. W przewodzie pokarmowym można zaobserwować przekrwienie błon śluzowych, zwiększoną ilość śluzu, wybroczyny i nadżerki w żołądku, przekrwienie narządów wewnętrznych, przekrwienie i obrzęk mózgu, podoponowe wylewy krwi, okołonaczyniowe nacieki granulocytów eozynochłonnych w korze mózgu (nie występują u bydła). Rokowanie powinno być ostrożne, zwłaszcza po wystąpieniu objawów nerwowych.

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki. Należy odstawić podejrzaną paszę i wodę. W lżejszych przypadkach może wystarczyć podanie zwierzętom wody. Przy ciężkim zatruciu wodę należy podawać małymi porcjami w odstępach czasowych. Zalecane jest leczenie objawowe i wspomagające (środki osłaniające, leki nasercowe i uspakajające). W przypadku intensywnych wymiotów można podać leki przeciwwymiotne. W ciężkich przypadkach należy zastosować leki przeciwdrgawkowe oraz pozajelitowo płynów o niskiej zawartości sodu, np. 5% dekstrozę. Przy obrzęku mózgu można zastosować mannitol, deksametazon lub DMSO. Celem terapii dla wszystkich gatunków zwierząt jest powolne obniżenie stężenia sodu. Gwałtowne zmniejszenie jego poziomu może prowadzić do obrzęku mózgu.

7.2.2. Azotany(III) i azotany(V) (azotyny i azotany)

Znaczenie toksykologiczne mają azotowe nawozy sztuczne (saletry), woda zanieczyszczona azotanami i azotynami, a także rośliny zawierające azotany. Zatrucia zwierząt mogą wynikać z przypadkowego spożycia nawozów, pojenia bydła wodą zanieczyszczoną tymi związkami (zbiorniki wodne i studnie, w pobliżu których składowano nawozy azotowe i gnojowicę) lub wypasania na terenach świeżo nawożonych. Do zatrucia może też dojść w wyniku spożycia roślin zawierających azotany takich jak niektóre zboża (szczególnie owsa, żyta i prosa), kukurydzy, słonecznika oraz chwastów np. komosy, lebiody, pokrzywy, szarlatu, szczawiu czy ostu. Nadmiar azotanów w roślinach na ogół związany jest z warunkami atmosferycznymi np. wilgoć i niska temperatura powietrza, zmniejszenie ilości światła, opady deszczu mogą spowodować zwiększoną kumulację azotanów w roślinach, podobnie jak stosowanie herbicydów – pochodnych kwasów chlorofenoksykarboksykowych.

Na zatrucie tymi związkami podatnych jest wiele gatunków zwierząt, ale u bydła wysypują one najczęściej ponieważ flora żwacza redukuje azotany(V) do amoniaku, z pośrednim wytworzeniem azotanów(III), ok. 10 razy bardziej toksycznych niż azotany(V). Redukcja azotanu zachodzi również w jelicie ślepych koniowatych, ale nie w takim stopniu jak u przeżuwaczy. Podobny proces przebiega także w przewodzie pokarmowym prosiąt, ale z wiekiem droga ta ulega ograniczeniu.

Mechanizm działania polega przede wszystkim na wytworzeniu methemoglobinemii. Jon NO_2^- utlenia żelazo w hemoglobinie ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$), tworząc stabilną methemoglobinę (MetHb), niezdolną do transportu tlenu. Powoduje także rozszerzenie naczyń krwionośnych mięśniówki gładkiej oraz może wpływać na funkcje enzymów. Spożywane azotany mogą bezpośrednio drażnić błonę śluzową przewodu pokarmowego i powodować ból brzucha i biegunkę.

Objawy kliniczne. Objawy zatrucia pojawiają się zwykle nagle i wynikają z niedotlenienia tkanek i spadku ciśnienia krwi. Objawy wczesne (zawartość MetHb we krwi wynosi ok. 30-40%) obejmują ślinotok, biegunki, szybkie, słabe tętno, obniżoną temperaturę ciała, drżenia mięśniowe i ataksję. Gdy methemoglobinemia przekracza 50% obserwuje się osłabienie, zasinienie błon śluzowych, duszność, przyspieszenie oddechu, niepokój, częste oddawanie moczu, bóle kolkowe, wzdęcia. Zwierzęta mogą padać nagle, wśród objawów zapaści w ciągu 1-2 godzin, ewentualnie w późniejszym okresie tj. od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin po narażeniu. Spożycie roślin zawierających duże ilości azotanów powoduje śmierć w przeciągu 10-14 dni. Ostre śmiertelne zatrucie prawie zawsze wynika z obecności powyżej 80% methemoglobiny we krwi.

Chociaż zatrucia azotanami i azotynami są zazwyczaj ostre, mogą mieć również przebieg podostry lub przewlekły. Dochodzi wówczas do opóźnionego wzrostu, spadku produkcji mleka, niedoboru witaminy A, lekkich objawów żołądkowo-jelitowych, ronień, zwiększonej zapadalności na infekcje.

Zmiany anatomopatologiczne. Krew zawierająca methemoglobinę jest gęsta, ma zazwyczaj kolor czekoladowo-brązowy. Stwierdza się przekrwienie i zmiany zapalne błon śluzowych przewodu pokarmowego, przekrwienie płuc, wybroczyny na błonach surowiczych, przekrwienie wątroby i nerek (mogą być one zabarwione na kolor brunatny), czasami w worku osierdziowym i jamie brzusznej może występować krwawy płyn. W przypadku sekcji zwłok wykonanej zbyt późno, charakterystyczne brunatne zabarwienie krwi może zniknąć z powodu konwersji methemoglobiny w hemoglobinę.

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych, zmianach anatomopatologicznych oraz badaniach laboratoryjnych. Stężenie NO_3^- powyżej 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oraz NO_2^- powyżej 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ surowicy, osocza i innych płynów ustrojowych, świadczy o narażeniu zwierząt na nadmierne ilości tych związków. W ostrych zatruciach śmiertelnych stwierdza się zawartość 300 μg NO_3^-/ml and 25–50 μg NO_2^-/ml surowicy i osoczu. Dodatkowo określa się zawartość azotanów w paszy i wodzie.

Diagnostyka różnicowa obejmuje m.in. zatrucia cyjankami, mocznikiem, pestycydami, gazami (np. tlenkiem węgla, siarkowodorem), lekami (np. sulfonamidy, fenacetyna, paracetamol), hypocalcemię oraz hypomagnezemię. Rokowanie jest zwykle niepomyślne, szczególnie w zatruciach ostrych, które przebiegają z wysoką śmiertelnością.

Leczenie. Swoiste postępowanie lecznicze polega na powolnym dożylnym podaniu zwierzętom 1% błękitu metylenowego w dawce 4-20 mg/kg m.c. lub więcej

w zależności od nasilenia objawów (niższe dawki można powtórzyć w odstępach 20-30 minutowych). Niższe dawki błękitu metylenowego mogą być stosowane u wszystkich gatunków zwierząt, ale tylko przeżuwacze tolerują dawki wyższe. Ponadto należy wykonać płukanie żwacza, podać środki osłaniające i adsorpcyjne, leki podtrzymujące krążenie i oddychanie oraz zwężające naczynia. Zwierzętom należy zapewnić również paszę bogatą w łatwo strawne węglowodany.

Aby zapobiec zatruciom należy unikać skarmiania pasz o zawartości azotanów powyżej 0.5% s.m., nie składować nawozów mineralnych i gnojowicy w pobliżu studni, zbiorników wody pitnej dla zwierząt oraz nie wypasać na terenach świeżo nawożonych i zachwaszczonych pastwiskach.

7.2.3. Cyjanowódór (kwas pruski) i cyjanki

Cyjanowódór i jego sole: cyjanek sodowy i potasowy należą do najsilniejszych trucizn. Sole kompleksowe takie jak żelazo- i żelaz i cyjanek potasowy nie są toksyczne.

Cyjanki wykorzystywane są w wielu procesach przemysłowych np. górnictwie złota, galwanizacji, do produkcji błon filmowych. Źródłem narażenia na cyjanowódór może być spalanie tworzyw sztucznych wykorzystywanych w transporcie i budownictwie.

Do zatruc zwierząt dochodzi rzadko i mogą zdarzyć się w okolicach przemysłowych, zwłaszcza w pobliżu zakładów galwanizacyjnych. Zatrucia mogą być również spowodowane spożyciem roślin zawierających cyjanogenne glukozydy.

Przykłady roślin zawierających cyjanogenne glukozydy

Rodzina	Przedstawiciel	Cyjanogenny glukozyd
Motylkowate (<i>Papilionaceae</i>)	koniczyny: koniczyna biała (<i>Trifolium repens</i>), koniczyna czerwona (<i>Trifolium pratense</i>), koniczyna polna (<i>Trifolium arvense</i>)	lotaustralina
	wyki: wąskolistna (<i>Vicia angustifolia</i>), ptasia (<i>Vicia cracca</i>), siewna (<i>Vicia sativa</i>)	wicjanina
	fasola zwyczajna (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	faseolunatyna
Różowate (<i>Rosaceae</i>)	śliwa domowa (<i>Prunus domestica</i>), czereśnia ptasia (<i>Cerasus avium</i>), wiśnia pospolita (<i>Prunus cerasus</i>), morela zwyczajna (<i>Armeniaca vulgaris</i>), jabłoń (<i>Malus spp.</i>)	amigdalina
Trawy (<i>Gramineae</i>)	kukurydza zwyczajna (<i>Zea mays</i>), sorgo (<i>Sorghum</i>)	duryna
Lnowate (<i>Linaceae</i>)	len zwyczajny (<i>Linum usitatissimum</i>)	linamaryna

Zawarte w roślinach cyjanogenne glukozydy uwalniają HCN przy udziale β -glukozydazy lub podczas uszkodzenia tkanek rośliny np. wskutek żucia. Glukozydy mogą również hydrolizować przy braku swoistych enzymów, co ma miejsce w żwaczu pod wpływem znajdujących się w nim mikroorganizmów. Dlatego też

przeżuwacze są bardziej podatne na zatrucie niż zwierzęta z żołądkiem jednokomorowym (tym bardziej, że HCl w żołądku rozkłada enzymy odszczepiające HCN).

Cyjanowodor (HCN) i cyjanki prowadzą do wewnętrznego uduszenia na skutek zablokowania oksydaz cytochromowych przez powstałe kompleksowe wiązanie jonów cyjanowych z ich trójwartościowym żelazem. Powoduje to, że tlen z krwi nie jest przyswajany przez komórki. Śmiertelna dawka cyjanowodoru dla większości gatunków zwierząt wynosi około 2 mg/kg m.c.

Objawy kliniczne. Zatrucia mają zwykle przebieg gwałtowny. Objawy pojawiają się w ciągu 15-20 minut do kilku godzin po narażeniu. Początkowo występuje silne pobudzenie, przyspieszenie tętna i oddechów. Szybko pojawia się duszność, tachykardia, ślinotok, obfite łzawienie, wymioty (zwłaszcza u świń), mimowolne oddawania kału i moczu, chwiejny chód, drżenia mięśniowe przechodzące w uogólnione skurcze. Widoczne błony śluzowe mają zabarwienie jasno czerwone (ale w końcowej fazie zatrucia mogą być zasinione). Śmierć następuje w ciągu kilku do kilkunastu minut wśród silnych skurczów, duszności i porażań.

W zatruciach roślinnych czas wystąpienia objawów jest wydłużony i zależy od wielu czynników, głównie jednak od szybkości uwalniania HCN i jego wchłaniania. U zatrutych zwierząt obserwuje się pobudzenie, ślinotok, skurcze, oczopląs, duszność i wzdęcia.

Zmiany anatomopatologiczne. W zatruciach ostrych lub podostrych stwierdza się jasnoczerwone (różowe) zabarwienie krwi i błon śluzowych. Jeśli sekcja zostanie wykonana zbyt późno, krew przybiera barwę ciemnoczerwoną, a błony śluzowe sine. Po otwarciu żołądka może być wyczuwalny zapach „gorzkich migdałów”, wybroczyny w wątrobie, błonie śluzowej żołądka, jelit i drogach oddechowych. Rokowanie jest zwykle niepomyślne, a śmiertelność wysoka zarówno w zatruciach cyjankami jak i roślinami zawierającymi cyjanogenne glukozydy.

Leczenie. Postępowanie lecznicze ze względu na szybkie działanie i toksyczność cyjanowodoru jest często spóźnione. Przy łagodniejszym przebiegu stosuje się środki wywołujące methemoglobinemię w stopniu nie zagrażającym życiu zwierzęcia, tiosiarczan sodu oraz hydroksykobalaminę. Celem leczenia jest przywrócenie aktywności oksydazy cytochromowej, zablokowanej przez HCN. Podawanie takich związków jak azotyn sodu, 4-dimetylo-aminofenol (DMAP) powoduje wytworzenie methemoglobiny, która łączy się z cyjankami w cyjanomethemoglobinę i uwalnia oksydazę. Cyjanomethemoglobina reaguje następnie z tiosiarczanem sodu i przy udziale siarkotransferazy tiosiarczanowej tworzy mniej toksyczne, wydalone z moczem rodanki (tiocyjaniany). Działanie hydroksykobalaminy polega na tym, że kobalt w niej zawarty wykazuje jeszcze większe powinowactwo do cyjanków niż żelazo w oksydazach, tworząc po połączeniu z cyjankami cyjanokobalaminę, co znosi blokadę oksydaz cytochromowych.

7.3. Metale i metaloidy

Jednym z ważniejszych czynników stanowiących zagrożenie dla organizmów żywych są metale ciężkie. Mogą być one przyczyną zarówno zatruc ostrych jak i przewlekłych. Toksyczność pierwiastków metalicznych zależy nie tylko od stopnia skażenia, ale również od postaci chemicznej, drogi wprowadzenia i biochemicznej roli jaką odgrywają w procesach metabolicznych. Silniejsze działanie toksyczne wykazują związki metali rozpuszczalnych w wodzie lub płynach ustrojowych.

Dodatkowym problemem jest również fakt, że wielu metalom przypisywane jest działanie kancerogenne.

7.3.1. Arsen (As)

Arsen jest toksycznym półmetalem o właściwościach amfoterycznych. Występuje praktycznie we wszystkich elementach środowiska tj. w skałach, glebie, wodach, powietrzu i organizmach żywych. W związkach chemicznych występuje jako As(III) oraz As(V). W środowisku naturalnym występuje głównie w postaci siarczków (np. aurypigment, realgar) oraz w rudach metali, węgłu i ropie naftowej.

Związki arsenu stosowane są jako półprzewodniki, do polepszania jakości niektórych stopów, do impregnacji drewna, do produkcji szkła oraz w medycynie.

Przyczyną zatruc zwierząt może być spożycie skażonej paszy, wody lub nadmiernej ilości dodatków paszowych zawierających fenylowe pochodne kwasu arseniowego (stosowane u drobiu i trzody chlewnej w celu poprawy produkcji).

Związki arsenu są resorbowane z układu oddechowego (najczęściej w postaci pyłu, dymu lub gazu), przewodu pokarmowego oraz podczas bezpośredniego kontaktu ze skórą. Szybkość wchłaniania arsenu w organizmie zależy od stopnia utlenienia. Arsen(III) w organizmie utlenia się do arsenu(V) i ulega metylacji, natomiast arsen(V) ulega redukcji do arsenu(III) i jest etylowany. Prawie cały wchłonięty arsen (95-99%), zawarty we krwi, występuje w krwinkach w postaci związanej z α -globuliną lub hemoglobina. W surowicy arsen nie wiąże się z białkami. Kumuluje się głównie w wątrobie, nerkach, sercu i płucach. Wykazuje duże powinowactwo do keratyny i w zatruciu podostym lub przewlekłym stwierdzany jest w skórze, paznokciach, rogach, kopytach, sierści i gruczołach potowych. Większość przyswojonego arsenu jest wydalana z moczem, kałem, mlekiem, a także przez gruczoły łojowe i potowe.

Toksyczność arsenu zależy m.in. od stopnia utlenienia, rozpuszczalności, postaci chemicznej i czasu narażenia. Przyjmuje się, że szkodliwość związków arsenu maleje w szeregu: $\text{AsH}_3 \rightarrow$ nieorg. As(III) \rightarrow org. As(III) \rightarrow nieorg. As(V) \rightarrow org. As(V) \rightarrow związki arsoniowe \rightarrow arsen metaliczny. Dawka śmiertelna arseninu sodu dla większości gatunków zwierząt wynosi 1-25 mg/kg m.c., przy czym koty mogą być bardziej wrażliwe.

Mechanizm działania arsenu uzależniony jest od rodzaju związku. Najbardziej podatne na uszkodzenia spowodowane tym pierwiastkiem są tkanki bogate w enzymy oksydacyjne znajdujące się m.in. w nabłonku przewodu pokarmowego, wątrobie, nerkach, płucach. Arsen działa rozszerzająco na naczynia krwionośne i poraża włó-

śniczki, co w efekcie powoduje spadek ciśnienia krwi i wzrost przepuszczalności naczyń. Związki nieorganiczne mogą być przyczyną nowotworów (choć tlenek arsenu(III)) coraz częściej jest wykorzystywany do leczenia ostrej białaczki promieniotwórczej). Arseniany zaburzają fosforylację oksydacyjną.

Objawy kliniczne. Skutki przyjmowania arsenu zależą od dawki, źródła i czasu narażenia oraz postaci. Mogą mieć one charakter przemijających schorzeń lub trwałych uszkodzeń tkanki. Objawy zatrucia ostrego (widoczne są w ciągu kilku godzin, najpóźniej do 24 godzin) dotyczą przede wszystkim przewodu pokarmowego i układu krążenia. Arsen ma bezpośredni wpływ na naczynia włosowate, powodując uszkodzenia mikrokrażenia, przesięk osocza, utratę krwi i wstrząs hipowolemiczny. Ponadto obserwuje się wodnistą biegunkę (często z domieszką krwi), bóle kolkowe, odwodnienie, osłabienie, spadek ciśnienia krwi, duszność i zapaść sercowo-naczyniową. W końcowej fazie zatrucia mogą pojawić się zaburzenia w układzie nerwowym (niezborność ruchowa, drgawki, obniżenie wrażliwości na bodźce, niedowłady i porażenia). W zatruciu podoстрыm stwierdza się brak łaknienia, wielomocz przechodzący w bezmocz, obrzęk skóry, wykwity skórne i wtórne zakażenia skóry. Czasem zwierzęta padają bez widocznych oznak zatrucia.

W zatruciu przewlekłym występują śluzowo-ropny wypływ z nozdrzy i spojówek, zmiany zapalne górnych dróg oddechowych, kaszel, zmiany skórne (wyłysienia, rogowacenia), ślinotok, wymioty, silna wodnista biegunka lub zaparcia, zapalenie i sztywność stawów, rozmiękanie kości, porażenia oraz zanik mleczości, ronienia i przedwczesne porody. W przypadku zatruc związkami organicznymi arsenu u świń obserwuje się spadek masy ciała, brak koordynacji ruchów, porażenia, ślepotę (zatrucie kwasem arsanilowym), a u bydła objawy są zbliżone do zatruc związkami nieorganicznymi.

Zmiany anatomopatologiczne. W zatruciach ostrych i podostrych stwierdza się krwotoczne zapalenie żołądka i jelit z miejscowo występującą martwicą, ubytki błony śluzowej żołądka i jelit, wybroczynowość narządów mięsnych, zwyrodnienie wątroby i nerek. W zatruciach przewlekłych zmiany nie są charakterystyczne. Obserwuje się rogowacenia naskórka, anemię, żółtaczkę, zapalenie nerek, a w przewodzie pokarmowym zmiany typowe dla przewlekłych nieżyłtów. Zwłoki są wychudzone. W obrazie histopatologicznym po narażeniu na związki organiczne arsenu występują demielinizacja i glejoza nerwów obwodowych i nerwów ocznych.

Rozpoznanie zatrucia opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych i zmianach sekcyjnych. Potwierdzeniem zatrucia jest oznaczenie zawartości arsenu w tkankach, treści żołądka, wodzie lub paszy.

Leczenie. Zwierzętom mogącym wymiotować podaje się środki wymiotne. U innych wykonuje się płukanie żołądka, ponadto stosuje węgiel aktywowany z dodatkiem środka przeczyszczającego, środki osłaniające, nawadniające, podtrzymujące krążenie i oddychanie. W terapii skuteczne są także tiosiarczany sodu i związki chelatujące np. BAL, DMPS i DMSA.

7.3.2. Chrom (Cr)

W skorupie ziemskiej występuje głównie w postaci minerałów: chromitu i krokoitu. Obecny w przyrodzie chrom(III) jest prawie całkowicie pochodzenia naturalnego, natomiast związki chromu(VI) pochodzą ze źródeł antropogennych. Związki chromu wykorzystywane są w garbarstwie (do barwienia futer i skór), w produkcji barwników farb i do wyrobu tworzyw sztucznych, smarów, klejów, cementu, a także do wyrobu środków piorących i wybielających. Stosowany jest również w produkcji środków grzybobójczych i środków do impregnacji drewna. Jest także składnikiem stali nierdzewnych.

Zatrucia zwierząt związkami chromu występują rzadko, głównie w okolicach przemysłowych i zakładów garbarskich.

Spośród związków chromu znaczenie toksykologiczne mają tlenek chromu(VI) oraz chromiany, dichromiany i alun chromowy, które znajdują się w środkach do konserwacji drewna i w środkach owadobójczych.

Chrom(III) znajduje się we wszystkich tkankach zwierzęcych, a jego ilość zależy od rodzaju tkanek i wieku. Spełnia istotną rolę w metabolizmie glukozy, niektórych białek i tłuszczu, zwłaszcza cholesterolu. Jest składnikiem wielu enzymów (np. trypsyny) i stymuluje aktywność innych, pobudza trzustkę do produkcji insuliny, ułatwia przenikanie glukozy z krwi do komórek, wzmacnia spalanie tłuszczów, jak również reguluje poziom cukru we krwi. Wpływa na aktywność tromboplastyczną, przyspieszając krzepnięcie krwi. Posiada także cechy antyutleniaacza, chroniąc organizm przed szkodliwym działaniem wolnych rodników. Natomiast chrom(VI) nawet w niewielkich ilościach działa na organizm szkodliwie.

Związki chromu wchłaniają się dobrze przez drogi oddechowe, słabiej przez skórę i przewód pokarmowy. Podane doustnie gromadzą się w wątrobie i nerkach, a wdychane z powietrzem w tkance płucnej. Chrom(VI) wchłania się bardziej wydajnie niż chrom(III) i znacznie łatwiej przenika przez błony komórkowe. Wydalane są szybko z moczem i w niewielkim stopniu z kałem. Chromiany kumulują się w szpiku kostnym i śledzionie.

Chrom działa uczulająco na skórę i błony śluzowe. W większych stężeniach sole chromu denaturują białko, hamują aktywność szeregu układów enzymatycznych. Powodują uszkodzenie układu oddechowego i pokarmowego.

Objawy kliniczne. Ostre zatrucie kwasem chromowym lub chromianami, ze względu na ich silne działanie żrące, charakteryzuje się objawami ciężkiego zapalenia żołądka i jelit. Występują żółte lub zielone wymioty, silne bóle, uporczywa biegunka (niekiedy krwawa), drgawki, wypływy śluzowo-ropne z nosa. Ciężki wstrząs szybko może doprowadzić do śmierci w ciągu kilku – kilkunastu godzin po narażeniu. Jeśli zwierzę przeżyje pierwszy okres zatrucia, występuje niebezpieczeństwo zmian hematologicznych takich jak małopłytkowość i niedokrwistość. W miarę przedłużania ekspozycji pojawiają się objawy niewydolności nerek (krwiomocz, bezmocz) i ciężkiego uszkodzenia wątroby. W zatruciu przewlekłym stwierdzane są na skórze trudno gojące się uszkodzenia tzw. dziury chromowe.

Odległe skutki na działanie związków chromu(VI) obejmują m.in. działanie mutagenne, teratogenne, embriotoksyczne i rakotwórcze.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjnie stwierdza się stany zapalne przewodu pokarmowego z ubytkami błony śluzowej w przedżołądkach i trawieńcu, martwicę wątroby, uszkodzenie nerek, zapalenie oskrzeli i płuc.

Leczenie. W leczeniu zatruc związkami chromu brak jest swoistej odtrutki. Należy wywołać wymioty, wykonać płukanie żołądka, podać do picia białko jaja kurzego, ewentualnie mleko. W przypadku skażenia skóry – zmyć ją obficie letnią wodą. Aby przyspieszyć wydalanie chromu z organizmu stosuje się związki wapnia. W celu zredukowania chromianów do związków praktycznie nietoksycznego Cr(III) wskazane jest podanie kwasu askorbinowego lub podanie 5% roztworu tiosiarczanu sodu. Nie zaleca się podawania węgla aktywowanego.

7.3.3. Cynk (Zn)

Cynk w środowisku naturalnym występuje w postaci głównie siarczków i węglanów np. blendy cynkowej oraz smitsonitu.

Cynk jest szeroko stosowany w przemyśle i technice. Używany jest jako dodatek do farb i lakierów, wypełniacz i stabilizator gumy i tworzyw sztucznych, w metalurgii do pokrywania blach stalowych, w celu uodpornienia ich na korozję. Jest także składnikiem wielu stopów (zwłaszcza z miedzią). Wchodzi również w skład preparatów przeciwgrzybiczych i gryzoniobójczych.

Cynk należy do niezbędnych mikroelementów. Jest obecny w centrach aktywnych około 70 enzymów uczestniczących w różnych procesach metabolicznych. Bierze udział w mineralizacji kości, gojeniu się ran, wpływa na procesy odpornościowe. Z insulina tworzy kompleksy umożliwiające jej magazynowanie i uwalnianie. Jest niezbędny do syntezy białek i kwasów nukleinowych oraz utrzymania prawidłowego stężenia witaminy A. Uczestniczy w wytwarzaniu substancji hormonopodobnych np. prostaglandyn (regulujących ciśnienie krwi, pracę serca i funkcje wydzielnicze skóry). Zwiększa też produkcję plemników.

Zatrucia cynkiem zdarzają się dosyć rzadko, ale mogą dotyczyć wszystkich gatunków zwierząt. Stosunkowo często występują u psów, prawdopodobnie ze względu na łatwiejszy dostęp do substancji i produktów zawierających w swoim składzie cynk. Przyczyną zatrucia zwierząt gospodarskich mogą być skażenia przemysłowe lub przedawkowanie środków leczniczych, a także dodatków mineralnych zawierających ten metal.

Niskie pH w żołądku powoduje wytworzenie rozpuszczalnych soli cynku. Są one wchłaniane w dwunastnicy i szybko przenoszone do wątroby, nerek, gruczołu krokowego, mięśni, kości i trzustki. Sole cynku wykazują drażniące działanie na tkanki, ograniczają także wchłanianie miedzi i żelaza oraz przyspieszają wydalanie żelaza z organizmu oraz hamują produkcję erytrocytów i zaburzają ich funkcje. Mechanizm toksycznego działania cynku nie jest w pełni wyjaśniony. Średnia dawka

śmiertelna (LD_{50}) w przypadku ostrego zatrucia solami tego metalu wynosi około 100 mg/kg m.c.

Objawy kliniczne. Objawy zatrucia różnią się w zależności od stopnia narażenia i czasu ekspozycji na związki cynku. Początkowo obserwuje się brak apetytu i wymioty, a następnie biegunkę, apatię, senność, niedokrwistość, zaburzenia rytmu serca, hemolizę wewnątrznaczyniową, hemoglobinurię, drgawki, trudności w poruszaniu się i porażenia. U dużych zwierząt, zwłaszcza w przebiegu przewlekłym występują ogólne osłabienie, wychudzenie oraz spadek przyrostu masy ciała i produkcji mleka.

Zmiany anatomopatologiczne. Zwłoki są wychudzone, widoczne błony śluzowe blade. Stwierdza się ostre zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym, martwicę wątroby i hemosyderozę, martwicę kanalików nerkowych oraz martwicę przewodu trzustkowego.

Na zatrucie związkami cynku mogą wskazywać nieprawidłowości w budowie erytrocytów, leukocytoza (spowodowana stanami zapalnymi trzustki), podwyższony poziom bilirubiny, wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych i fosfatazy alkalicznej (wskutek uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności amylazy i lipazy (ze względu na zapalenie i martwicę trzustki) oraz wydłużenie czasu krzepnięcia krwi.

Objawy kliniczne i zmiany hematologiczne u zwierząt zatrutych cynkiem są zbliżone do objawów autoimmunologicznej anemii hemolitycznej (IMHA). Błędna diagnoza może prowadzić do niewłaściwego podawania leków immunosupresyjnych. Ostateczna diagnoza zatruc cynkiem powinna opierać się na oznaczeniu poziomu cynku we krwi lub innych tkankach. U psów i kotów prawidłowe stężenie w surowicy wynosi 0.7-2 $\mu\text{g/ml}$.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić choroby zakaźne, pasożytnicze (np. babeszjoza, dirofilarioza, leptospiroza, zaburzenia immunologiczne, IMHA, białaczkę kotów), zatrucie paracetamolem, naftalenem, ołowiem, które przebiegają z objawami podobnymi do zatrucia cynkiem. Rokowanie powinno być ostrożne, często jednak jest niepomyślne.

Leczenie. W terapii stosuje się płukanie żołądka 5% roztworem NaHCO_3 , podaje się środki osłaniające, przeczyszczające oraz podtrzymujące krążenie i oddychanie. Swoistą odtrutką są związki chelatujące np. Ca-EDTA, penicylamina lub BAL.

7.3.4. Fluor (F)

W przyrodzie występuje wyłącznie w stanie związanym w takich minerałach, jak kriolit, fluoryt i fluoroapatyt. Związki fluoru stosowane są w przemyśle metalurgicznym, hutniczym, farbiarskim, w produkcji szkła i emalii. Wykorzystywane są także w produkcji nawozów fosforowych, środków owadobójczych i do impregnacji drewna. W medycynie stanowią składniki niektórych leków np. przeciwzapalnych (flumetazon) czy moczopędnych (flumetiazyd).

Ostre zatrucia zwierząt związkami fluoru zdarzają się rzadko, natomiast zanieczyszczenia pochodzące z procesów przemysłowych, nawozy mineralne i dodatki mineralne są najczęstszymi przyczynami zatruc przewlekłych dotyczących głównie bydła i owiec z terenów uprzemysłowionych.

Wśród związków fluoru istnieje zależność pomiędzy ich rozpuszczalnością a toksycznością. Najmniej toksyczny jest słabo rozpuszczalny w wodzie fluorek wapnia, a najbardziej fluorek sodu.

Rozpuszczalne fluorki są szybko i łatwo resorbowane, przy czym około połowa jest w krótkim czasie wydalana z moczem i kałem. Pozostała część odkładana jest w organizmie, głównie w kościach i zębach, rogach oraz paznokciach.

Fluor jest pierwiastkiem niezbędnym dla organizmu. W niewielkich ilościach wchodzi w skład niektórych enzymów i ulega wbudowaniu do kości i zębów (w postaci fluoroapatytu). W dużych dawkach większość fluorków działa na tkanki drażniąco i żrąco. Wiąże się z wapniem, magnezem i manganem, działając jako bezpośrednie trucizny komórkowe. Zwiększone wchłanianie fluorków w dłuższym okresie może prowadzić do fluorozy układu kostnego (osteoflorozy) tj. do patologicznego formowania kości. Powoduje także zaburzenia wewnątrzkomórkowego metabolizmu wapnia w zębach, uszkadzając ameloblasty i odontoblasty.

Objawy kliniczne. W sporadycznie występujących zatruciach ostrych występują: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tachykardia, przyspieszenie oddechów, duszność, sinica, nadmierna pobudliwość, drżenie włókienkowe mięśni, skurcze, sztywność mięśni, brak reakcji na bodźce zewnętrzne. Przyczyną śmierci są zaburzenia krążenia i zahamowanie oddychania. Zewnętrzne narażenie na fluor powoduje zapalenie i martwicę skóry.

Objawy zatrucia przewlekłego, niezależnie od źródła fluoru, są najbardziej charakterystyczne i dotyczą zębów i kości. Zęby sieczne i trzonowe są słabo osadzone w zębodołach. Siekacze są marmurkowato przebarwione lub brunatne, z ubytkami szklawa. Wskutek nierównomiernego ścierania się zębów trzonowych, powstają ostre brzegi i wyrostki raniące błonę śluzową jamy ustnej. Na kościach (głównie głowy, żeber, wyrostkach poprzecznych kręgow i kościach długich) tworzą się guzy. Kości są kruche i łamliwe. Zmiany najczęściej dotyczą miejsc o dużej aktywności metabolicznej i rosnących kości u osobników młodych. U zwierząt obserwuje się również osłabienie, brak apetytu, kulawizny, sztywny chód i bolesność stawów.

Zmiany anatomopatologiczne. W zatruciu ostrym stwierdza się stany zapalne przewodu pokarmowego, zmiany zwyrodnieniowe w płucach, wątrobie i nerkach. W przypadkach przewlekłych występują zmiany charakterystyczne dla osteoflorozy tj. kredowobiałe zabarwienie kości, narośla na ich powierzchni oraz nieprawidłowo starte i przebarwione powierzchnie zębów.

Rozpoznanie zatrucia fluorem i jego związkami opiera się na wywiadzie, dosyć charakterystycznych objawach klinicznych, zmianach anatomopatologicznych. W badaniach laboratoryjnych należy uwzględnić: obniżenie stężenia wapnia i magnezu w osoczu, spadek liczby krwinek czerwonych i białych, a także poziom

fluoru w moczu i kościach. O fluorozie świadczy zawartość fluoru powyżej 15 mg/l w moczu i około 5000-7500 mg/kg w kościach. Rokowanie w zatruciu ostrym jest zwykle niepomyślne, natomiast w zatruciu przewlekłym zależy od ogólnego stanu zwierząt.

Leczenie. W ostrych, doustnych zatruciach należy podać glukonian wapnia, wodorotlenek magnezu lub mleko w celu związania fluoru przed resorpcją, leki przeciwdrgawkowe, podtrzymujące krążenie i oddychanie. Leczenie zatruc przewlekłych jest mało skuteczne. W okolicach, gdzie występuje fluorozą zaleca się stałe dodawanie do karmy związków Ca, Mg, Al (zmniejszenie absorpcji lub zwiększenie wydalania fluoru) oraz witamin A i D.

7.3.5. Fosfor (P)

Fosfor występuje w przyrodzie w postaci minerałów m.in. apatytów, fosforatów lub w postaci soli kwasu fosforowego, najczęściej jako ortofosforan wapniowy. Jest drugim, po wapniu, pierwiastkiem pod względem zawartości w organizmie. Występuje w 4 odmianach alotropowych (biały, czerwony, fioletowy, czarny). Niebezpieczny jest jedynie fosfor biały (czasami zwany żółtym). Wykorzystywany jest do syntezy kwasów fosforowych wchodzących w skład licznych związków fosforoorganicznych (stosowane jako insektycydy). W postaci fosforku cynku używany jest jako środek gryzoniobójczy. Służy do produkcji sztucznych nawozów fosforowych oraz do wyrobu sztucznych ogni, bomb, pocisków zapalających i dymnych.

Fosfor wchłania się z przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i przez skórę. W organizmie gromadzi się głównie w kościach i zębach, a wydalana przez nerki (w postaci fosforanów), z żółcią oraz w niewielkiej ilości z wydychanym powietrzem i kałem.

Miejscowo fosfor działa silnie drażniąco na skórę i błony śluzowe, powodując oparzenia. Po wchłonięciu hamuje procesy utleniania, powoduje zahamowanie odkładania się glikogenu w wątrobie, uszkodza wątrobę i mięsień sercowy, naczynia krwionośne oraz szpik kostny i erytrocyty. W organizmie fosfor łatwo utlenia się do kwasu fosforowego, a następnie przy udziale enzymów (fosfataz) uwalnia się fosfor nieorganiczny. Wydalany jest głównie z moczem, z żółcią i w niewielkich ilościach z kałem oraz wydychanym powietrzem.

Objawy kliniczne. Występują w krótkim czasie po narażeniu (1-2 godziny). Obserwuje się osłabienie, wymioty, ślinotok, pienisty wypływ z nozdrzy, biegunkę, częste oddawanie gęstego moczu, silną duszność, zaburzenia krążenia, drgawki, niemożność utrzymania się w pozycji stojącej, śpiączkę. Przyczyną śmierci jest porażenie ośrodkowego oddechu. Zwykle, w trakcie zatrucia, po początkowych nagłych objawach ze strony przewodu pokarmowego następuje pozorne polepszenie stanu zdrowia, a następnie pogorszenie z objawami żółtaczki i nerwowymi. W zatruciu przewlekłym dominują objawy uszkodzenia wątroby (żółtaczka), uszkodzenie kości długich (na skutek zaburzeń w przemianie wapniowej), krwimocz i białkomocz.

Przy narażeniu naskórnym powstają trudno gojące się rany oparzeniowe i ogniska martwicy.

Zmiany anatomopatologiczne. W wyniku zatrucia fosforem stwierdza się stany zapalne i przekrwienie błony śluzowej przewodu pokarmowego, ogólną żółtaczkę, wybroczyny, zwyrodnienie tłuszczowe narządów mięszsowych i mięśni. W treści żołądka może być wyczuwalna woń czosnku.

Rozpoznanie opiera się na wynikach badań laboratoryjnych. Rokowanie powinno być ostrożne, często jednak jest niepomyślne.

Leczenie. Ze względu na brak swoistej odtrutki, postępowanie lecznicze opiera się na podawaniu węgla aktywowanego, środków wymiotnych, płynów wieloelektrolitowych, płukaniu żołądka (0.1% KMnO_4). W przypadku wystąpienia drgawek stosuje się diazepam lub jeśli drgawki powracają – fenobarbital. Przy narażeniu zewnętrznym skórę i błony śluzowe należy przemyć wodą i kwaśnym węglanem sodu.

7.3.6. Glin (Al)

W warunkach naturalnych występuje w połączeniu z tlenem, fluorem i krzemem w postaci rud boksytu, kriolitu i kaolinu. Związki glinu wykorzystywane są głównie w medycynie (jako składnik leków neutralizujących nadmiar kwasu solnego w żołądku, antyseptycznych i ściągających), w przemyśle spożywczym, metalurgicznym, hutnictwie. Źródłem narażenia zwierząt mogą być emisje pyłów pochodzących ze spalania węgla, odpadów oraz z przemysłu metalurgicznego i cementowego.

Do organizmu może dostawać się drogą pokarmową lub oddechową. Biologiczna rola glinu nie została jeszcze dokładnie poznana, ale przypuszcza się, że może on oddziaływać na przepuszczalność błon komórkowych. Pyły i dymy zawierające związki glinu wywołują u zwierząt silną reakcję zapalną. Toksyczne działanie polega na zaburzeniu gospodarki mineralnej układu kostnego, co prowadzi do rozmiękania i zwiększonej łamliwości kości. Zaburza ponadto wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i dostępność niezbędnych metali i metaloidów (np. Zn, Ca, Fe, Se) oraz wpływa ujemnie na metabolizm witaminy D. Nadmierna kumulacja glinu w tkance mózgowej powoduje uszkodzenie neuronów, zmniejsza wchłanianie zwrotne podstawowych neurotransmiterów np. dopaminy, noradrenaliny i serotoniny, a poprzez wiązanie z DNA komórek nerwowych, blokuje ważne enzymy ośrodkowego układu nerwowego: ATP-azę Na/K i heksokinazę. Posiada również udowodnione działanie wolnorodnikowe. Glin jest również niebezpieczny dla ryb, u których kumuluje się w skrzelach i uniemożliwia oddychanie.

Objawy kliniczne. W przebiegu zatrucia obserwuje się duszność, zaporcia, niekiedy wymioty, nadmierną potliwość, anemię, sinicę, zmiany skórne, kruchość i łamliwość kości.

Zmiany anatomopatologiczne są mało charakterystyczne. Zwykle u zatrutych zwierząt stwierdza się niedokrwistość, stany zapalne w płucach, mięszsowe zwłóknienie płuc, osteomalację. Rokowanie jest zwykle ostrożne lub pomyślne.

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki. Zatrutym zwierzętom podaje się deferoxaminę, witaminę D, związki wapnia i żelaza.

7.3.7. Kadm (Cd)

Ze względu na powszechne występowanie, kadm jest obecnie uznawany za jedną z najbardziej istotnych trucizn środowiskowych. Stosowany jest w produkcji baterii, stopów, luminoforów, a także powłok zabezpieczających przed korozją. Stosunkowo duże stężenia tego metalu stwierdza się w osadach ścieków z oczyszczalni. Znaczne ilości kadmu zawierają rudy cynku i paliwa kopalniane. W wyniku ich wydobywania i przetwarzania znaczne jego ilości uwalniane są do atmosfery, wód i gleb.

Główną przyczyną zatrucia kadmem zwierząt jest spożywanie paszy i wody z terenów skażonych tym pierwiastkiem.

Związki kadmu wchłaniają się przede wszystkim drogą inhalacyjną (retencja w płucach wynosi 10-50%). Z przewodu pokarmowego przyswajany jest słabo (3-6% dawki). Wchłonięty kadm kumuluje się początkowo w wątrobie, później na skutek wiązania z metalotioneiną, w korze nerek. Wydalany jest głównie z moczem, kałem oraz słabo przez skórę z potem i śliną.

Kadm jest pierwiastkiem niezwykle toksycznym. Działanie toksyczne wykazują wolne jony kadmu, które wiążą się z atomami siarki, tlenu i wodoru obecnymi w tkankach, zmieniają strukturę niektórych elementów komórek. Zaburza też metabolizm niezbędnych mikroelementów takich jak żelazo, miedź, magnez, wapń, selen, cynk. Wyplukiwanie przez kadm, wapnia ze szkieletu i innych narządów powoduje deformację i łamanie się kości, uszkodzenia narządów wewnętrznych i zaburzenia wszystkich funkcji regulacyjnych organizmu, w których niezbędny jest udział wapnia, magnezu lub innych biopierwiastków. Obniżając wchłanianie żelaza, zmniejsza poziom żelaza w szpiku kostnym, działając na układ krwiotwórczy. Upośledza też fosforylację oksydacyjną, hamuje aktywność enzymów związanych z procesami aktywnego transportu jonów sodu i potasu. Powoduje zaburzenia metabolizmu węglowodanów, zmniejsza wydzielanie insuliny, indukuje peroksydację lipidów (prowadzi do zwiększonego wytwarzania wolnych rodników). Blokując hydroksylację witaminy D, a długotrwałe zatrucie kadmem może prowadzić do niedoboru witaminy B₁. Poprzez kurczący wpływ na naczynia krwionośne powoduje nadciśnienie. Wywołuje zmiany wsteczne w jądrach i zaburzenia spermatogenezy. Nawet małe ilości kadmu mogą uszkadzać kanaliki nerkowe, czego następstwem są poliuria, proteinuria oraz glikozuria. Nadmiar tego pierwiastka może być przyczyną powstawania wszystkich rodzajów nowotworów.

Objawy kliniczne. Pojawiają się zwykle po 2-10 godzinach po narażeniu. Małe stężenia prowadzą do kaszlu i duszności. W ciężkich zatruciach dochodzi do toksycznego, często śmiertelnego obrzęku płuc. Po narażeniu doustnym występują objawy żołądkowo-jelitowe takie jak gwałtowne wymioty, bóle brzucha, bolesne parcie i biegunka. W przypadkach zatrucia przewlekłego obserwuje się nieustający

kaszel i katar, osłabienie powonienia lub jego brak. Następnie rozwija się uszkodzenie nerek z białkomoczem, cukromoczem, obecnością aminokwasów i zwiększonym wydalaniem wapnia, fosforu i metalotioneiny. Pojawiają się trudności z poruszaniem się, zgrubienia stawów, zwiększona łamliwość kości, łuszczenie naskórka, wypadanie sierści. Długotrwałe narażenie na kadm powoduje także zaburzenia w rozrodzie.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjne w zatruciu ostrym stwierdza się zawały w płucach, krwawienia podopłucnowe, zapalenie przewodu pokarmowego, uszkodzenie nerek. W zatruciu przewlekłym obserwuje się wychudzenie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zwyrodnienie tłuszczowe wątroby i mięśnia sercowego, przerost mięśnia sercowego.

Rozpoznanie zatrucia opiera się przede wszystkim na badaniach laboratoryjnych. Pojawienie się w surowicy kompleksu metalotioneina-Cd jest sygnałem toksycznej fazy działania tego metalu i następuje po osiągnięciu stężenia 100 µg Cd/g nerki (nefropatia kadmowa). W moczu oznacza się zawartość kadmu, metalotioneiny i β2-mikroglobuliny.

W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę zatrucia innymi związkami nieorganicznymi np. rtęcią, ołowiem, bizmutem, złotem.

Leczenie. Brak jest skutecznych środków do leczenia zatruc związkami kadmu. Leczenie jest przede wszystkim objawowe. Stosuje się płukanie żołądka (wodą z dużą ilością węgla aktywowanego), podaje się środki przeczyszczające, białko jaj, mleko, związki działające antagonistycznie do Cd np. Zn, Fe, Cu, Ca, Se, duże dawki witaminy D, leki przeciwbólowe, antybiotyki i sulfonamidy. Dąży się także do wyrównania odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych.

7.3.8. Mangan (Mn)

Należy do najpospolitszych metali występujących w skorupie ziemskiej. Znajduje się w licznych minerałach w postaci tlenków, węglanów i krzemianów (m.in. braunsztynie, brauncie, manganicie). Związki manganu wykorzystywane są w przemyśle metalurgicznym, chemicznym, ceramicznym, włókienniczym, do wyrobu barwników, emalii, nawozów sztucznych. W lecznictwie mangan stosowany jest jako środek dezynfekujący i utleniający (np. nadmanganian potasu). Używany jest również do produkcji środków przeciwgrzybiczych (np. maneb - etylenobisdi-tiokarbaminian manganu).

Jest podstawowym pierwiastkiem niezbędnym dla ludzi i zwierząt (np. wchodzi w skład licznych enzymów takich jak arginaza, dipeptydaza, dehydrogenaza kwasu cytrynowego, dehydrogenaza izocytrynianowa, Mn-zależna dysmutaza ponadtlenkowa, fosfataza alkaliczna). Odgrywa ważną rolę w metabolizmie węglowodanów, lipidów, w formowaniu tkanki łącznej i kości. Katalizuje proces syntezy glikoprotein tkanki łącznej oraz bierze udział w syntezie cholesterolu i kwasów nukleinowych. Jest także niezbędny do prawidłowego przebiegu procesów reprodukcji. Toksyczność manganu zależy od drogi wchłaniania i stopnia rozpuszczalności w płynach ustrojowych. Związki Mn(II) są ok. 3 razy bardziej toksyczne niż Mn(III).

Przyswajanie manganu przez organizm zwierząt może być ograniczone przez wysokie stężenia Fe, Ca, P, K, Mg i N w paszy.

Mangan do organizmu wnika głównie drogą pokarmową i przez drogi oddechowe. Związki nieorganiczne są wydalane przede wszystkim z kałem, a niewielka część z moczem, potem i mlekiem. Związki organiczne eliminowane są w takim samym stopniu z moczem jak i kałem.

Mangan działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i przewód pokarmowy. Zaburza także metabolizm innych pierwiastków, powoduje hemolizę erytrocytów. Nadmiar manganu w paszy przyczynia się do szybkiego obniżenia poziomu witaminy B₁ na skutek jej utlenienia. Związki manganu są truciznami protoplazmatycznymi (powodują denaturację białek i enzymów) działającymi na układ nerwowy, krwiotwórczy i narządy mięszsowe. Związki manganu uważane są za rakotwórcze.

Objawy kliniczne. W przypadku zwierząt najczęściej mamy do czynienia z zatruciami przewlekłymi, spowodowanymi spożyciem nadmiernej ilości manganu z paszą. Objawiają się one przyspieszeniem oddechów, zaburzeniami w krążeniu, ślinotokiem, łzawieniem, sinicą, nadpobudliwością i agresją (zwłaszcza w początkowej fazie zatrucia na skutek wzrostu syntezy dopaminy). Występują również silne napięcia mięśni, drżenia kończyn, trudności w poruszaniu się oraz wypadanie sierści i rozchwianie zębów. Po przypadkowym doustnym spożyciu nadmanganianu potasu obserwuje się oparzenia jamy ustnej, obrzęk głośni, który może prowadzić do uduszenia. Oparzenia w przewodzie pokarmowym wywołują silne bóle, wymioty i krwawą biegunkę.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjnie stwierdza się stany zapalne górnych dróg oddechowych, rozedmę płuc, zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie, sercu i mózgu, a u koni ciężką niedokrwistość.

Leczenie. W przebiegu zatrucia stosuje się środki osłaniające, adsorbujące, przeciwbólowe i przeciwwstrząsowe. W celu usunięcia napięcia mięśniowego i ślinotoku podaje się atropinę, a w ciężkich przypadkach związki chelatujące np. CaNa₂EDTA oraz BAL.

7.3.9. Miedź (Cu)

Miedź w naturze występuje w postaci rud oraz w postaci czystej jako rzadko spotykany minerał, tzw. miedź rodzima. Głównym źródłem tego metalu są siarczki (chalkopiryt, chalkozyn, bornit) oraz węglany (azuryt, malachit). Głównym zastosowaniem miedzi jest produkcja kabli elektrycznych, pokryć dachowych, instalacji wodociągowych i maszyn przemysłowych. Wykorzystywana jest również w przemyśle metalurgicznym, spożywczym, w rolnictwie, do produkcji środków przeciwgrzybiczych, do barwienia szkła i jako katalizator.

Miedź jest mikroelementem niezbędnym dla życia organizmów żywych. Występuje w centrach aktywnych wielu enzymów (np. dysmutazy ponadtlenkowej, tyrozynazy, niektórych oksydaz) i bierze udział w wielu procesach metabolicznych. Wpływa na prawidłowe funkcjonowanie układu krwiotwórczego, uczestniczy w syn-

tezie hemoglobiny i wspólnie z żelazem bierze udział w procesach utleniania i dostarczaniu tlenu do tkanek. W połączeniu z białkami tworzy metaloproteiny, zwane miedzioproteinami, które pełnią ważną funkcję w procesach oksydo-redukcyjnych. Miedź występująca w ceruloplazminie (białko surowicy) jest jedną z bardziej ruchliwych form tego pierwiastka w organizmach i w tej postaci reguluje metabolizm oraz transport żelaza. Wpływa na metabolizm lipidów (np. cholesterolu) i właściwości mielinowej osłonki włókien nerwowych. Istotny jest także wpływ miedzi poprzez syntezę dopaminy na rozwój układu nerwowego oraz poprzez syntezę kolagenu i elastyny na regenerację tkanki łącznej.

Ostre lub przewlekłe zatrucia związkami miedzi są spotykane w wielu częściach świata. Mogą wystąpić u wszystkich gatunków zwierząt, ale najbardziej wrażliwe są przeżuwacze, a wśród nich owce. Niektóre rasy psów np. teriery (Bedlington, West Highland White, Skye, Keeshonds) oraz doberman są także predysponowane do zatruc miedzią. Zatrucia ostre spowodowane są głównie przypadkowym podaniem nadmiernych ilości rozpuszczalnych soli miedzi zawartych w środkach leczniczych, paszach lub mieszankach mineralnych. Do przewlekłych zatruc zwierząt gospodarskich najczęściej dochodzi na terenach przemysłowych, zwłaszcza w pobliżu hut miedzi, gdzie poziom tego metalu w roślinach jest wysoki. Zatruciom sprzyja niedobór molibdenu oraz schorzenia wątroby.

Do zatruc zwykle dochodzi drogą pokarmową. Po wchłonięciu miedź jest transportowana w osoczu oraz krwinkach i wychwytywana przez różne narządy, głównie wątrobę. Z wątroby jest częściowo wydalana do żółci, a później ponownie wchłaniana do krwi (ulega tzw. recyrkulacji jelitowo-wątrobowej). Wydala się powoli z moczem i kałem.

W małych dawkach działa drażniąco na błony śluzowe żołądka i jelit, w dużych żrąco i przyżegająco. Hamuje aktywność wielu enzymów. Powoduje uszkodzenie wątroby i przyczynia się tzw. kryzysu hemolitycznego (obserwuje się wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, dehydrogenazy mleczanowej, arginazy oraz poziomu bilirubiny; z uszkodzonej wątroby uwalniane są znaczne ilości miedzi, która wnika do erytrocytów i obniża w nich poziom glutationu, co z kolei sprzyja uszkodzeniu erytrocytów). Przed kryzysem hemolitycznym dochodzi do wzrostu hematokrytu. Zmiany osmotyczne i zwiększona precypitacja krwinek powoduje masową hemolizę, prowadzącą do zablokowania i uszkodzenia kanalików nerkowych.

Objawy kliniczne. W zatruciu ostrym na pierwszy plan wysuwają się objawy ze strony przewodu pokarmowego: brak apetytu, bóle brzucha, ślinotok, ostra biegunka, przekrwienie błon śluzowych, żółtaczka, niedokrwistość, przyspieszone i słabo wyczuwalne tętno, anuria, porażenia, zapaść i śmierć (po ok. 24 godzinach). Hemoliza i hemoglobinuria może rozwinąć się po około 3 dniach. Przyczyną śmierci są zaburzenia w krążeniu i anemia hemolityczna. Nagłe pojawienie się objawów w zatruciu przewlekłym związane jest z kryzysem hemolitycznym. Obserwuje się senność, depresję, osłabienie, brak reakcji na bodźce zewnętrzne, żółtaczkę, drze-

nia mięśniowe, krwiomocz. U owiec występują także obrzęki i wyprysk na skórze głowy, zgrzytanie zębami, wypadanie wełny i pływackie ruchy kończyn. Zwierzęta padają po 1-4 dniach po wystąpieniu objawów. U zwierząt monogastrycznych nie występuje kryzys hemolityczny.

Zmiany anatomopatologiczne. W zatruciu ostrym stwierdza się zapalenie żołądka i jelit, nadżerki i owrzodzenia w trawieńcu, przekrwienie wątroby, nerek i śledziony. Dla zatrucia przewlekłego charakterystyczne są żółtaczką, obecność płynnej krwi w jamach ciała, obrzmiała i żółta wątroba, powiększona, miękka śledziona oraz brązowe zabarwienie nerek.

Diagnoza opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych, zmianach anatomopatologicznych i badaniach laboratoryjnych (określających zawartość miedzi np. we krwi i tkankach). U zatrutych zwierząt zawartość Cu we krwi wzrasta do 15-20 mg/ml, a w wątrobie wynosi powyżej 150 mg/kg tkanki. W większości przypadków zatruc, zwłaszcza ostrego rokowanie jest niepomyślne.

Leczenie jest mało skuteczne. Stosuje się płukanie żołądka, środki osłaniające i adsorbujące. W celu ograniczenia wchłaniania miedzi i zwiększenia jej eliminacji podaje się molibdenian amonu. Pasze można suplementować octanem cynku. Jako swoiste odtrutki stosowane są chelaty np. penicylamina lub CaNa_2EDTA .

7.3.10. Ołów (Pb)

Ołów jest rozpowszechniony w biosferze i pochodzi zarówno ze źródeł naturalnych jak i antropogennych. W naturze występuje w postaci takich minerałów jak galena, anglezyt, cerusyt, piromorfit, mimetezyt. Metal ten znalazł szerokie zastosowanie w przemyśle. Stosowany jest w metalurgii, do produkcji płyt akumulatorowych, baterii, kabli, amunicji, szkła ołowiawego i osłon w reaktorach jądrowych, akceleratorach i środkach ochrony radiologicznej. Związki ołowiu służą do wyrobu farb antykorozyjnych. Źródłem ołowiu w środowisku jest także stosowanie nawozów mineralnych, głównie wieloskładnikowych. Zagrożenie tetraetylkciem ołowiu zmalało znacznie na skutek stosowania bezołowiowych materiałów pędnych.

W medycynie weterynaryjnej zatruciu ołowiem najczęściej dotyczy psów i bydła.

Podobnie jak kadm, ołów dobrze wchłania się przez drogi oddechowe (ok. 50%), natomiast słabo z przewodu pokarmowego (do 8-10%). Na przyswajalność i kumulację ołowiu mają wpływ czynniki żywieniowe np. zawartość wapnia, fosforu lub żelaza w diecie powoduje obniżenie ilości wchłanianego Pb w jelitach, natomiast kwas askorbinowy i cytrynowy proces ten nasilają. Zaabsorbowane związki ołowiu (po związaniu z erytrocytami) transportowane są drogą krwionośną do tkanek i narządów, w których się kumulują. Tkanki gromadzące ten metal dzieli się na dwa przedziały: szybkowymienny (krew, tkanki miękkie np. wątroba i nerki) oraz wolnowymienny (narządy bogate w wapń, przede wszystkim kości i zęby). Większość przyswojonego ołowiu znajduje się w przedziale wolnowymiennym, skąd może być

uwalniany pod wpływem zaburzeń metabolicznych lub stresu. Łożysko nie stanowi bariery dla Pb, dlatego uważany jest on za czynnik działający niekorzystnie na płód i stan zdrowia noworodka. Wchłonięty jest powoli wydalany z moczem (76%) i kałem (16%).

Ołów silnie wiąże się z wieloma biopolimerami takimi jak: białka, enzymy, RNA, DNA, przez co zakłóca wiele przemian metabolicznych. Powoduje zaburzenia w syntezie ciał porfiryновых tj. uniemożliwia wbudowywanie Fe w pierścieni porfiryновые, wypiera Fe z barwinków porfiryновых (powstaje koproporfiryna (III) wydalana z moczem i kałem), prowadzi do wzrostu ilości wolnego żelaza w surowicy oraz spadku poziomu hemoglobiny. Wpływa na układ nerwowy (demielinizacja nerwów, encefalopatia), krwionośny (nadciśnienie, uszkodzenie naczyń krwionośnych). Obniża aktywność cytochromu P450, odpowiedzialnego za utlenianie obcych związków. Wykazuje działanie mutagenne, teratogenne. Sole ołowiu miejscowo działają ściągająco, drażniąco, a nawet żrąco i mogą wywołać powierzchowną martwicę tkanek. W przeciwieństwie do innych metali Pb nie indukuje powstawania metalotioneiny.

Objawy kliniczne. Zatrucie ostre najczęściej występuje u zwierząt młodych. Cechuje się objawami ze strony przewodu pokarmowego i układu nerwowego. Pojawiają się one zazwyczaj w ciągu 24-48 godzin od ekspozycji i obejmują: ślinotok, duszność, spadek ciśnienia krwi, spastyczne skurcze powiek, drżenia mięśniowe i drgawki. W zatruciach podostrych (zwykle u owiec i starszego bydła) obserwuje się brak apetytu, atonię żwacza, wzdęcia, kolki, przejściowe zaparcia, a następnie biegunki, ślepotę, przeczulicę, brak koordynacji ruchów. Zaburzenia w połykaniu mogą doprowadzić do zachłystowego zapalenia płuc.

W zatruciach przewlekłych objawy dotyczą krwi i szpiku kostnego, układu nerwowego, mięśni gładkich, nerek, skóry i błon śluzowych. Stwierdza się niedokrwistość niedobarwliwą, osłabienie mięśni poprzecznie prążkowanych (przede wszystkim prostowników), drgawki padaczkopodobne, napady agresji, bóle kolkowe, uporeczywe zaparcia, bolesność okolicy nerek, zmniejszone wydalanie moczu, zaburzenia ruchowe, brak koordynacji ruchów, częściowe porażenia, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, szare zabarwienie dziąseł tzw. „rąbek ołowiowy”, obniżenie mleczości, ronienia, jałowość.

U psów występują zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (brak łaknienia, kolki, wymioty, biegunki lub zaparcia) oraz niepokój, histeryczne szczekanie, ślinotok, ślepotą, skurcze mięśni, drgawki, czasem apatia.

Zatrucia ołowiem u koni mają zazwyczaj przebieg przewlekły i charakteryzują się utratą masy ciała, apatią, osłabieniem, biegunką, zaburzeniami połykania (które mogą prowadzić do zachłystowego zapalenia płuc).

Zmiany anatomopatologiczne. W zatruciu ostrym stwierdza się przekrwienie, rozpułchnienie i szare zabarwienie błon śluzowych przewodu pokarmowego, wybroczyny i nadżerki w przewodzie pokarmowym, zwyrodnienie wątroby i nerek, wybroczyny w narządach mięsnych, przerost mięśnia sercowego, nastrzykane

naczynia w mózgu, płyn w przestrzeniach podoponowych mózgu i rdzenia. W zatruciu przewlekłym obserwuje się błądź błądź błon śluzowych, wychudzenie, zwyrodnienie narządów mięszowych, stany zapalne przewodu pokarmowego, zmiany skórne.

Rozpoznanie zatrucia opiera się na dokładnym wywiadzie, objawach klinicznych, zmianach anatomopatologicznych oraz badaniach laboratoryjnych. W diagnostyce zatrucia pomocne może być oznaczenie poziomu ołowiu w różnych tkankach. U większości gatunków zwierząt zawartość ołowiu we krwi na poziomie 0.35 mg/ml, w wątrobie - 10 mg/kg oraz nerkach 10 mg/kg świadczy o zatruciu. Badania hematologiczne jak niedokrwistość, anizocytoza, poikilocytoza, polichromazja mogą wskazywać, ale nie potwierdzać zatrucia. Czułym wskaźnikiem narażenia na ołów jest natomiast obecność kwasu δ -aminolewulinowego we krwi i w moczu.

Zatrucie ołowiem może być mylone z innymi chorobami powodującymi zaburzenia nerwowe i ze strony przewodu pokarmowego np. poliencefalomalacją, tężcem, zatruciami pestycydami chloroorganicznymi, arsenem lub rtęcią, niedoborami witaminy A i magnezu, wścieklizną, nosówką, listeriozą. Rokowanie powinno być ostrożne.

W leczeniu zatruc związkami ołowiu można wywołać wymioty lub wykonać płukanie żołądka (2-3% roztworem Na_2SO_4 , co przyczynia się do przeprowadzenia ołowiu w nierozpuszczalny siarczan) oraz w przypadku bydła rumenotomię. Poza tym podaje się środki przeczyszczające (MgSO_4), osłaniające, przeciwbólne, przeciwdrgawkowe, uspakajające. Swoistymi odtrutkami są związki chelatujące takie jak: CaNa_2EDTA , penicylamina lub DMSA. Penicylamina nie jest zalecana do podawania dla bydła. W przypadku zatruc psów i ptaków najbardziej skuteczny jest DMSA.

Chelatacja w połączeniu z leczeniem przeciwutleniaczami może ograniczyć uszkodzenia oksydacyjne podczas zatrucia ostrego (np. N-acetylocysteina i DMSA). W przypadku rozległych uszkodzeń tkanek, zwłaszcza układu nerwowego, leczenie zwykle jest spóźnione i nieskuteczne.

7.3.11. Rtęć (Hg)

Rtęć jest metalem rozpowszechnionym w środowisku i jednocześnie jedynym występującym w stanie ciekłym. Najważniejszymi minerałami rtęci są cynober, szwarcyt oraz rtęć rodzima. Pierwiastek ten stanowi częste zanieczyszczenie środowiska. Nieorganiczne związki rtęci są przekształcane przez mikroorganizmy wodne do alkilowych form organicznych: metylo- i etylortęci. Zwierzęta znajdujące się na końcu łańcucha pokarmowego (np. ryby drapieżne, foki, niedźwiedzie polarne) kumulują metylortęć powyżej poziomów znajdujących się w ich otoczeniu.

Związki rtęci mają szerokie zastosowanie. Wykorzystywane są w przemyśle chemicznym, metalurgicznym, elektrotechnicznym, farbiarskim, farmaceutycznym i kosmetycznym.

Toksyczność rtęci związana jest z jej postacią chemiczną. Rtęć metaliczna jest praktycznie nietoksyczna zarówno po podaniu doustnym jak i parenteralnym.

Bardzo toksyczne są natomiast pary rtęci. Związki rtęci organicznej są bardziej niebezpieczne niż nieorganiczne. Toksyczność zależy też od rozpuszczalności, wartościowości i stopnia dysocjacji.

Do organizmu rtęć dostaje się drogą oddechową lub pokarmową. Pary rtęci dobrze wchłaniają się w płucach i odkładają w tkance nerwowej. Związki nieorganiczne są słabo przyswajane z przewodu pokarmowego (10-35%). Rozpuszczalne w wodzie sole rtęci dwuwartościowej np. chlorek rtęci(II), są jednocześnie lipofilne i łatwo wchłaniają się ze skóry i błon śluzowych. Po wchłonięciu wysokie ich stężenie stwierdza się przede wszystkim w nerkach, które są jednocześnie najważniejszym organem wydzielnicznym (dopóki nie zostaną poważnie uszkodzone). Gdy czynność nerek zostanie upośledzona, wydalanie odbywa się głównie z kałem. W krwinkach czerwonych jony rtęci mogą redukować się do rtęci metalicznej, a następnie częściowo wydalają w postaci par z wydychanym powietrzem.

Mechanizm działania polega na wiązaniu się z grupami sulfhydryłowymi (-SH) białek i enzymów i blokowaniu ich fizjologicznej aktywności. Związki organiczne działają również neurotoksyczne, mutagennie i teratogennie (wskutek zmian w fosforanowych wiązaniach DNA).

Objawy kliniczne. Związki nieorganiczne rtęci wykazują działanie żrące. Mogą wywoływać ślinotok, wymioty, biegunki, bóle kolkowe, przyspieszenie akcji serca, zapalenie nerek, bezmocz, zapaść i śmierć. Pary rtęci powodują zapalenie płuc i oskrzeli, a następnie zaburzenia nerwowe. W rzadkich przypadkach zatruc przewlekłych dominują objawy nerwowe przypominające zatrucie metylortęcią.

Organiczne związki rtęci są dobrze wchłaniane do organizmu wszystkim drogami, a następnie kumulują się w mózgu, nerkach i mięśniach. U zwierząt zatrutych rtęcią organiczną, objawy kliniczne występują po dłuższym (kilka tygodni) okresie utajenia. Obserwowane są pobudzenie nerwowe, brak koordynacji ruchów, ślepotą, zaburzenia przeżuwania, drgawki. U kotów stwierdza się obfity ślinotok, sztywność tylnych kończyn, zaburzenia równowagi, drgawki.

Zmiany anatomopatologiczne. W zatruciu ostrym występuje przekrwienie i obrzęk błon śluzowych żołądka i jelit, czasem ubytki i owrzodzenia, nacieki surowicze ścian przewodu pokarmowego. Ponadto stwierdza się powiększenie i zwyrodnienie wątroby, ostre zapalenie nerek, przekrwienie i obrzęk płuc, płyn w jamie opłucnowej oraz w worku osierdziowym, zwyrodnienie mięśnia sercowego, wybroczyny pod osierdziem i wsierdziem. Zmiany histopatologiczne obejmują degenerację neuronów, rozmiękczenie i jamistość tkanki mózgowej, zwłaszcza w płacie czołowym, ogniska martwicze w korze mózgu. W zatruciach przewlekłych zmiany są słabiej nasilone. Obserwuje się bladeść błon śluzowych, zwyrodnienie narządów mięszzowych, przekrwienie i obrzęk mózgu, na skórze wyprysk oraz ograniczone miejsca pozbawione włosów.

Rozpoznanie zatrucia opiera się na dokładnym wywiadzie, objawach klinicznych i zmianach sekcyjnych. W badaniach laboratoryjnych należy uwzględnić stężenia rtęci w tkankach, zwłaszcza we krwi, nerkach i mózgu. Zawartość rtęci w moczu

najlepiej obrazuje narażenie na związki nieorganiczne, zaś we krwi – na związki organiczne.

Diagnostyka różnicowa powinna obejmować schorzenia przebiegające z objawami nerwowymi (przede wszystkim zaburzeniami równowagi i drgawkami) np. zatrucia innymi metalami, insektycydami, uszkodzenia mózdzku z powodu urazu lub panleukopenię kotów. Rokowanie powinno być ostrożne, często bywa niepomyślne.

Leczenie. W zatruciu ostrym podaje się węgiel aktywowany i wykonuje, jeśli jest to możliwe, płukanie żołądka. Poza tym stosuje się środki osłaniające, przeczyszczające, przeciwbólowe, elektrolity. Korzystne może być także podanie tiosiarcznanu sodu (w celu związania rtęci w jelitach) i przeciwutleniaczy np. witaminy E. Zalecanymi związkami chelatującymi są BAL, DMSA i penicylamina. Podawanie tych środków jest uzasadnione jedynie do czasu, gdy chelaty rtęci będą mogły być jeszcze wydalane przez nerki.

7.3.12. Selen (Se)

Selen jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym dla roślin, zwierząt i człowieka. W przyrodzie występuje w minerałach siarki oraz nielicznych samodzielnymi: naumanicie, clauthalicie, tiemanicie, chalkomenicie. Największe jego nagromadzenie występuje przy złożach siarki lub siarczków metali oraz w glebach ilastych. Łatwo przechodzi na różne stopnie utlenienia i tworzy związki: selenki(II), seleniny(IV) i seleniany(VI). Antropogeniczne źródła selenu pochodzą z emisji przemysłowych (głównie ze spalania węgla, nawozów fosforowych). Używany jest w przemyśle elektronicznym, szklarskim, gumowym, metalurgicznym i ceramicznym. Stosowany jest także w rolnictwie (nawozy, opryski) i medycynie – zwłaszcza do celów profilaktycznych.

Selen należy do pierwiastków, które posiadają wąski margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką bezpieczną dla organizmu a toksyczną. Dodatek selenu do paszy w ilości 0.2-0.3 mg Se/kg zapobiega takim schorzeniom jak choroba białych mięśni u bydła i owiec, hepatitis dietetica u świń i skaza wysiękowa u kurcząt.

Selen jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania komórek. Jest składnikiem ponad 25 selenoenzymów i selenobiałek. Największe znaczenie ma peroksydaza glutationowa (GPx), biorąca udział w ochronie komórek przed szkodliwym wpływem wolnych rodników, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko wystąpienia nowotworów, chorób serca i naczyń krwionośnych. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego oraz przekazywania impulsów nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Wraz z witaminą E zapobiega lub opóźnia procesy starzenia się oraz przyspiesza regenerację komórek. Warunkuje prawidłową regulację hormonów tarczycy, a także wpływa na zmniejszenie toksycznego działania pierwiastków toksycznych np. Cd, Pb, Hg i As.

Niedobór selenu prowadzi do niepłodności, zatrzymanie łożyska, wypadania sierści, niedokrwistości, zaburzeń czynności serca, nienormalnego rozrostu kopyt

i ich martwicy, sztywności kończyn, dystrofii i zwapnienia mięśni, zwyrodnienia naczyń krwionośnych i zwiększonego ryzyka zachorowalności na nowotwory.

Selen łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz w niewielkim stopniu przez nieuszkodzoną skórę. Podstawową rolę w biodostępności selenu odgrywa jego forma chemiczna. Związki organiczne są łatwiej absorbowane przez organizm niż nieorganiczne. Wchłanianie selenu wzmagają niskocząsteczkowe białka oraz witaminy (głównie A, C, E), natomiast osłabia obecność siarki oraz soli metali ciężkich. Jest pierwiastkiem nietrwałym w organizmie i w zetknięciu z węglowodanami, zwłaszcza cukrami prostymi staje się nieprzyswajalny dla organizmu.

Po wchłonięciu, selen jest początkowo wiązany przez krwinki czerwone oraz przez albuminy i globuliny osocza, a następnie transportowany do tkanek. Najczęściej występuje w połączeniu z aminokwasami: cysteiną, metioniną (selenocysteina, selenometionina). Odkłada się we włosach i paznokciach, a u samców w jądrach i gruczołach płciowych. Wydalany jest głównie z moczem, w mniejszej ilości z kałem, potem i mlekiem. Łatwo przenika przez łożysko do zarodka (zwłaszcza w związkach organicznych) oraz przechodzi do mleka powodując zatrucie osesków.

Na zatrucie selenem podatne są wszystkie gatunki zwierząt, jednak zatrucia najczęściej występują u bydła, owiec, koni oraz innych roślinożernych, skarmianych roślinami zawierającymi duże ilości selenu. W Polsce do zatruc dochodzi wskutek przedawkowania preparatów selenu stosowanych w profilaktyce i terapii niedoborów. Dla większości gatunków zwierząt doustna dawka śmiertelna wynosi 1-10 mg/kg m.c. Zwierzęta młode łatwiej ulegają zatruciu.

Przyswojony w nadmiarze selen wykazuje działanie głównie przez: 1) bezpośrednio hamowanie procesów redox w komórkach w wyniku wyczerpania zapasów glutationu i S-adenozynometioniny, 2) produkcję wolnych rodników i wywoływanie uszkodzeń oksydacyjnych, 3) zastąpienie siarki w aminokwasach siarkowych poprzez rozerwanie wiązań dwusiarczkowych, co prowadzi do zmian struktury i funkcji składników komórkowych. Utrata wiązań dwusiarczkowych zmienia konfigurację białek i może skutkować zmniejszeniem lub brakiem aktywności enzymatycznej. Aminokwasami najbardziej wrażliwymi na selen są cysteina i metionina, które po przekształceniu do selenocysteiny i selenometioniny wpływają na rozwój i wzrost komórek, szczególnie tych zawierających keratynę np. włosy, kopyta, racice, paznokcie. U ciężarnych samic selen wywołuje u płodu wrodzone zniekształcenie kopyt lub racic. Nadmiar selenu powoduje również obniżenie stężenia witamin A i C. Wzrost zawartości selenu w tkankach np. sercu, wątrobie, nerkach prowadzi do wtórnego spadku w nich stężenia Mg, Mn, Cu, Zn.

Objawy kliniczne. Nasilenie objawów klinicznych podczas zatrucia selenem zależy od jego ilości i czasu trwania narażenia. Klinicznie wyróżnia się 3 formy zatrucia u zwierząt: ostrą, podostrą i przewlekłą. Postać ostra (ostra selenoza) stwierdzana jest głównie u bydła i owiec i pojawia się w ciągu kilku godzin do kilku dni po narażeniu. Obserwuje się kolki, krwawe biegunki, wzdęcia, zwiększone wydalanie moczu (poliuria), duszność, sinicę, wzrost temperatury ciała, chwiejny chód. Śmierć

występuje na ogół bardzo szybko na skutek niewydolności oddechowej. Zatrucie podostre występuje przede wszystkim u bydła (ślepa kołowaczna, „blind disease”) i przebiega wśród zaburzeń wzrokowych i ruchowych. Widzenie jest ograniczone, zwierzęta nie zwracają uwagi na przeszkody. W miarę postępowania zatrucia pojawiają się ruchy manewrowe, zaburzenia koordynacji ruchów z osłabieniem kończyn przednich (zwierzęta padają na kolana), ślinotok, łzawienie. Spojówki są opuchnięte i zmienione zapalnie, rogówka zmętniała. Dochodzi do prawie całkowitej ślepoty, zaburzeń oddychania i śpiączki. Osobniki chore odłączają się od stada. W zatruciu przewlekłym (choroba ługowa, „alkali disease”), dotyczącym głównie bydła, koni i świń, obserwuje się wypadanie włosów z ogona i grzywy, osłabienie mięśni, bolesność kończyn, kulawizny, zniekształcenia kopyt i rogów, zrzucanie puszek kopytowej, deformacje racic oraz wyniszczenie organizmu.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjnie stwierdza się ogólną wybroczynowość, zwyrodnienie mięśnia sercowego, mięśni szkieletowych i nerwów, marskość i zmiany martwicze w wątrobie, kruchość nerek, powiększenie śledziony, niekiedy stany zapalne przewodu pokarmowego, ubytki na powierzchniach stawowych kości długich.

Rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych, wynikach sekcji i badaniach laboratoryjnych, w celu potwierdzenia wysokiej zawartości selenu w tkankach lub w diecie zwierząt. Zawartość selenu w tkankach jest podstawą do zdiagnozowania zatrucia. Przy interpretacji wyników badań należy brać pod uwagę czas narażenia na selen oraz jego formę chemiczną. Związki organiczne są lepiej przyswajalne przez organizm i pozostają w tkankach przez dłuższy okres. W zatruciach ostrych stężenie selenu we krwi i surowicy wynosi 3-4 mg/l, a w przewlekłych 1-2 mg/l. W wątrobie w przypadkach ostrych stwierdza się zawartość Se na poziomie 3-5 mg/kg, zaś w przewlekłych 1.5 mg/kg, natomiast w nerkach ok. 1-5 mg/kg.

Terapia zatruc selenem obejmuje leczenie objawowe, suplementację diety Mg, Mn, Cu, Zn, podawanie związków siarki (obniża toksyczne działanie selenu) oraz witaminy C (zwiększa wydalanie związków selenu).

7.4. Gazy

W bezpośrednim otoczeniu zwierząt domowych gromadzą się stale różnego rodzaju substancje gazowe. Są one końcowymi lub pośrednimi produktami przemiany materii zarówno zwierząt, jak i mikroorganizmów bytujących w bezpośrednim ich otoczeniu oraz w przewodzie pokarmowym. W powietrzu budynków inwentarskich, w porównaniu do przeciętnego składu powietrza, występuje prawie stale nadmiar dwutlenku węgla, metanu, amoniaku, często także wodoru, siarkowodoru i tlenku węgla. Ich zawartość w powietrzu pomieszczeń inwentarskich zależy od wielu czynników i waha się w bardzo szerokich granicach.

7.4.1. Amoniak (NH₃)

Amoniak jest gazem lżejszym od powietrza o gęstości 0.77 kg/m³, doskonale rozpuszczającym się w wodzie (także w parze wodnej), o bardzo dużej aktywności chemicznej. Rozpuszczony w wodzie ma silne właściwości utleniające, co powoduje, że jest główną przyczyną korozji elementów metalowych w budynkach. Zaliczany jest do grupy "osmogenów", to znaczy do substancji, które dają się rozpoznawać za pomocą zmysłu powonienia. Amoniak jest gazem o nieprzyjemnym, ostrym, drażniącym zapachu, wyczuwalnym już w bardzo niewielkich stężeniach.

W środowisku naturalnym amoniak powstaje jako produkt redukcji związków azotowych oraz w procesach gnilnych roślin i zwierząt. Największe ilości amoniaku są wykorzystywane do produkcji nawozów sztucznych. Ponadto używa się go do wytwarzania węgla sodu (sody amoniakalnej), materiałów wybuchowych, cyjanowodoru, tkanin syntetycznych. Powszechnie występuje jako środek czyszczący domowego użytku (większość produktów czyszczących zawiera średnio ok. 5% amoniaku).

Wchłania się głównie z dróg oddechowych, ale także przez skórę i błony śluzowe do krwi i działa toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy oraz oddechowy. Powoduje podrażnienia błony śluzowej oczu, nosa i dróg oddechowych. Poraża zakończenia nerwów węchowych. Przy kontakcie ze skórą wywołuje stany zapalne i martwicę tkanek.

Objawy kliniczne. Pojawiają się zwykle w ciągu 15 minut do kilku godzin od narażenia. Obserwuje się niepokój, wytrzeszcz oczu, silne rozszerzenie źrenic, drżenia mięśniowe, zgrzytanie zębami, ślinotok, brak przeżuwania, cuchnącą biegunkę, pienisty wypływ z nozdrzy, duszność, wzmożone oddawanie moczu i kału, wzrost temperatury ciała, wzdęcia, chwiejny chód, brak koordynacji ruchów. Zwierzęta nie mogą utrzymać pozycji stojącej, pojawiają się skurcze tężcowe. U świń podstawową reakcją na nadmiar amoniaku jest przede wszystkim zwiększona podatność na schorzenia dróg oddechowych oraz zwiększona śmiertelność prosiąt przed odsadzeniem, a także zmniejszenie tempa przyrostów przed i po odsadzeniu. U drobiu występuje *keratoconjunctivitis* - zapalenie rogówki i worka spojówkowego. Schorzenie to manifestuje się początkowo światłowstrętem, a następnie przekrwieniem spojówek i ropną wybroczyną z worka spojówkowego. Ptaki ślepną, nie pobierają pokarmu. Często dochodzi do padnięć.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjnie stwierdza się nieżytowe zapalenie oskrzeli i obrzęk płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, przekrwienie narządów wewnętrznych, płyn w worku osierdziowym, białą pianę w drogach oddechowych i płyn w klatce piersiowej, zmiany skórne oraz galaretowate nacieczenia ścian żwacza.

Leczenie. Skórę i oczy należy przemyć dużą ilością wody, podać 1-2 litry 2% kwasu octowego, równe ilości 2-3% roztworu octanu sodu i 20% glukozy, kwas glutaminowy. Usunąć gazy za pomocą sondy. Jednocześnie podawać lekkostrawną paszę.

7.4.2. Chlor (Cl)

W środowisku naturalnym chlor nie występuje w stanie wolnym, lecz związany jest głównie w postaci chlorków (sodu, potasu, baru, rtęci) w takich minerałach jak: halit, sylwin, sylwinit, karnalit. Jest najpospolitszym (oprócz fluoru) pierwiastkiem z grupy fluorowców występującym w przyrodzie. Jest gazem cięższym od powietrza, o przykrym i ostrym zapachu. Umiarkowanie rozpuszcza się w wodzie. Jest pierwiastkiem bardzo aktywnym chemicznie. Znaczenie toksykologiczne ma chlor jako gaz oraz związki odszczepiające ten gaz np. kwas solny, chlorki, kwas chlorowy, podchloryny, chlorany i liczne jego związki organiczne. Ze względu na właściwości utleniające chlor stosowany jest jako środek dezynfekcyjny oraz w przemyśle papierniczym i włókienniczym (jako środek wybielający), chemicznym (jako surowiec do produkcji chloranów, chloroformu, barwników, pestycydów, tworzyw sztucznych).

Przyczyną zatruc może być chlor uwalniany się np. z wapna chlorowanego używanego do dezynfekcji ścieków i toalet, przypadkowe wypicie płynów stosowanych do odkażania lub wybielania tkanin oraz awarie przemysłowe.

Do organizmu dostaje się głównie przez drogi oddechowe i skórę. Toksyczne działanie chloru występującego w postaci gazowej, jest następstwem powstawania chlorowodoru (kwasu solnego) przy zetknięciu z wilgotną błoną śluzową lub wilgotną skórą, który działa drażniąco, a nawet żrąco. Chlorany sodu i potasu utleniają hemoglobinę do methemoglobiny i powodują hemolizę krwinek czerwonych.

Objawy kliniczne. U zatrutych zwierząt obserwuje się duszność, łzawienie, ślinotok, wymioty, krwawą biegunkę, sinicę, spadek ciśnienia krwi, przekrwienie spojówek. W ciężkich zatruciach występują drgawki oraz żółte zabarwienie skóry i jej uszkodzenia zależne od stężenia chloru.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjnie stwierdza się zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej jamy ustnej i dróg oddechowych, owrzodzenie błony śluzowej nosa (czasem z perforacją przegrody nosowej), przekrwienie i obrzęk płuc, zmiany skórne.

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki. Skórę należy zmyć dużą ilością letniej wody z mydłem, a spojówki przepłukać bieżącą wodą. Nie należy prowokować wymiotów ze względu na możliwość spowodowania dodatkowych uszkodzeń przewodu pokarmowego. W przypadku zatrucia można podać leki przeciwzapalne i przeciwbólowe.

7.4.3. Dinitlenek siarki; tlenek siarki(IV) (SO₂)

Jest gazem bezbarwnym, o ostrym, duszącym i charakterystycznym zapachu, cięższym od powietrza. W temperaturze -10°C ulega skropleniu. Dobrze rozpuszcza się w wodzie, tworząc kwas siarkowy(IV) oraz w acetonie. Jest związkiem bardzo reaktywnym, trującym dla zwierząt i szkodliwym dla roślin. Posiada właściwości bakteriobójcze i pleśniobójcze. Największe jego ilości powstają w wyniku spalania paliw kopalnych (co przyczynia się do zanieczyszczenia atmosfery) oraz na skutek produkcji w przemyśle chemicznym, hutniczym, papierniczym, włókienniczym i far-

biarskim. Stosowany jest jako konserwant w przetwórstwie żywności pochodzenia roślinnego.

Do organizmu wnika przez układ oddechowy oraz skórę. W ustroju ulega utlenieniu i w postaci siarczanów jest wydalany głównie z moczem. Działa silnie drażniąco i uszkadzająco na skórę, błony śluzowe dróg oddechowych i oczy. Powoduje obniżenie aktywności fagocytarnej leukocytów oraz spadek liczby leukocytów i erytrocytów.

Objawy kliniczne. Ditlenek siarki już w małych stężeniach wywołuje objawy ze strony układu oddechowego np. kaszel, łzawienie, zapalenie spojówek, śluzowy wypływ z nozdrzy. W wyższych obserwuje się silną duszność, śluzowo-ropny wypływ z nozdrzy, utratę węchu, możliwość perforacji przegrody nosowej, ślino-tok, uszkodzenie rogówki, pobudzenie, drgawki, sinicę, tachykardię oraz rumień, pokrzywkę, oparzenia skóry.

Zmiany anatomopatologiczne. Nasilenie zmian zależy od czasu trwania zatrucia. Obserwuje się zmiany skórne, silne przekrwienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, obrzęk i zapalenie płuc. Rokowanie powinno być ostrożne.

Leczenie. W postępowaniu terapeutycznym brak jest swoistej odtrutki. Skażoną skórę należy spłukać dużą ilością letniej wody, a następnie zmyć wodą z mydłem. Oczy przemyć obficie letnią wodą lub roztworem soli fizjologicznej. Podaje się środki podtrzymujące krążenie i oddychanie, glikokortykoidy oraz antybiotyki i sulfonamidy (zapobiegają wtórnym zakażeniom).

7.4.4. Siarkowodór; sulfan (H_2S)

Jest najprostszym związkiem siarki. W warunkach normalnych jest to bezbarwny, cięższy od powietrza, palny gaz, o temperaturze wrzenia $-60.3^{\circ}C$, którego silny charakterystyczny zapach „zgniłych jaj” jest wyczuwalny w bardzo niewielkich stężeniach. Dość dobrze rozpuszcza się w wodzie. Spala się w powietrzu do tlenku siarki(IV) lub wolnej siarki (w niskiej temperaturze i niedostatecznym dopływie tlenu). W naturze występuje w wyniku beztlenowego rozkładu białek w niektórych wodach mineralnych oraz w gazach wulkanicznych. Towarzyszy także złożom ropy naftowej. W niewielkich ilościach powstaje również w przewodzie pokarmowym na skutek rozkładu białek zawierających siarkę. Źródłem zanieczyszczenia środowiska siarkowodorem jest przemysł naftowy, gumowy, metalurgiczny, koksownie i gazownie oraz kopalnie węgla, gipsu, siarki. Zalega także nad powierzchnią szamba, w kanałach i studzienkach ściekowych.

Ze środowiska zewnętrznego do organizmu wchłania się głównie przez płuca i nieznacznie przez skórę. Wydalany jest częściowo w postaci niezmięnionej tą samą drogą, a częściowo przekształcany jest do tlenków siarki oraz kwasu siarkowego i w tych postaciach wydalany z moczem. Niedysocjowany H_2S jest związkiem lipofilnym i łatwo przenika przez błony komórkowe do wszystkich tkanek.

Działanie toksyczne siarkowodoru polega na hamowaniu oddychania komórkowego poprzez blokowanie oksydazy cytochromowej, co prowadzi do silnego

niedotlenienia. Hamuje też aktywność innych enzymów zawierających metale oraz wiąże hemoglobinę, zakłócając transport tlenu. Działa toksycznie bezpośrednio na komórki nerwowe. W mniejszych stężeniach wykazuje działanie drażniące na skórę i błony śluzowe.

Objawy i mechanizm ostrego zatrucia są zbliżone do narażenia na cyjanowodor. Przy dużych stężeniach gazu jego przebieg jest gwałtowny. Następuje nagle zatrzymanie oddechu i utrata przytomności. Do śmierci przez uduszenie dochodzi w ciągu kilku minut. Lżejsze zatrucia objawiają się niepokojem, ślinotokiem, łzawieniem, upośledzeniem węchu. Następnie pojawia się silna duszność, sinica, apatia, obniżenie wrażliwości na bodźce zewnętrzne, przyśpieszenie akcji serca i zaburzenia rytmu serca, drgawki, chwiejny chód. Skutkami długotrwałego narażenia na siarkowodor są spadki masy ciała, szybkie męczenie się i zmiany zapalne układu oddechowego.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjnie stwierdza się przekrwienie i obrzęk błon śluzowych przewodu pokarmowego, zapalenie rogówki i spojówek, wybroczyny w krtani, tchawicy, oskrzelach i wsierdziu, uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia w krzepliwości krwi, obrzęk płuc.

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie oraz na oznaczeniu stężenia siarkowodoru w powietrzu. Rokowanie jest ostrożne, często niepomyślne.

Leczenie. W terapii objawowej stosuje się środki podtrzymujące krążenie i oddychanie, tlenoterapię (z dodatkiem CO_2). Zaleca się także podawanie, podobnie jak w przypadku zatruciu cyjanowodorem, związków methemoglobinotwórczych, w celu wytworzenia methemoglobiny mającej większe powinowactwo do jonów wodorosiarczanowych niż oksydaza cytochromowa.

7.4.5. Tlenek węgla; tlenek węgla(II); monotlenek węgla (CO)

Jest gazem bezbarwnym, bezwonnym, lżejszym od powietrza. Temperatura wrzenia wynosi -191.5°C . Utlenia się do tlenku węgla(IV). Trudno rozpuszcza się w wodzie, natomiast lepiej w etanolu. Jest aktywny chemicznie, reaguje z chlorem (fosgen), siarką (tlenosiarczek węgla), metalami (karbonylki), zasadami (mrówczany). Tlenek węgla(II) ma nieco mniejszą gęstość od powietrza, ale w wyniku spalania paliw powstaje w mieszaninie z ciężkim dwutlenkiem węgla, co powoduje, że spaliny mają sumaryczną gęstość większą od powietrza i gromadzą się w dolnych partiach pomieszczeń. Naturalnymi źródłami tlenku węgla(II) są erupcje wulkanów, naturalne pożary roślinności, w których temperatura dochodzi do 1000°C . W niewielkich ilościach jest także produkowany w organizmach żywych (ma działanie przeciwzapalne oraz jest naturalnym antagonistą tlenku azotu). Znalazł zastosowanie w wielu procesach przemysłowych, gdzie wykorzystywany jest w wysokotemperaturowych procesach technologicznych, których paliwem jest węgiel i ropa naftowa (przemysł energetyczny, hutniczy, chemiczny). Źródłem zanieczyszczeń środowiska są także spaliny samochodowe oraz spalanie odpadów komunalnych.

Do organizmu dostaje się przez drogi oddechowe, a wydalany jest głównie przez płuca w postaci niezmienionej.

Tlenek węgla(II), który wiąże się z hemoglobina w podobny sposób jak tlen, wypiera go kompetytywne z połączenia z hemoglobina. Wykazuje on 200-300 razy większe powinowactwo do hemoglobiny niż tlen. Powstająca w tym procesie karboksyhemoglobina uniemożliwia transport tlenu do tkanek, w wyniku czego dochodzi do niedotlenienia tkanek (w wielu przypadkach prowadzi to do śmierci). Wiązanie hemoglobiny z tlenkiem węgla(II) jest całkowicie odwracalne. Poprzez zmniejszenie jego ilości lub podwyższenie stężenia tlenu w wdychanym powietrzu może dochodzić do ponownego wypierania CO z połączeń z hemoglobina.

Objawy kliniczne. Duże stężenie tlenu węgla(II) w powietrzu powoduje apoplektyczną śmierć. Przy mniejszych ilościach występują zaburzenia oddychania (aż do niewydolności oddechowej), słabość mięśniowa, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca, przyspieszenie tętna, pobudzenie, drgawki, skurcze, porażenia, śpiączka toksyczna, zaczerwienienie skóry. Jako późne następstwo zatrucia obserwuje się uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego np. zaburzenia słuchu i wzroku.

Zmiany anatomopatologiczne. Skóra, widoczne błony śluzowe, tkanka podskórna, mięśnie szkieletowe, błony śluzowe przewodu pokarmowego, tchawicy i oskrzeli są barwy różowej (miejscami żywoczerwonej). W płucach obecny jest różowy płyn. Ponadto stwierdza się silne przekrwienie wątroby, nerek, śledziony, obrzęk mózgu.

Rozpoznanie zatrucia tlenkiem węgla(II) opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych i zmianach sekcyjnych. Rokowanie powinno być ostrożne, chociaż w większości przypadków jest niepomyślne.

Postępowanie lecznicze polega na natychmiastowym wyprowadzeniu zwierząt z miejsca, w którym uległy zatruciu. W miarę możliwości stosuje się tlenoterapię (z dodatkiem CO₂). Kwasicę metaboliczną zwalcza się infuzjami wodorowęglanu sodu. Podaje się także środki pobudzające krążenie i oddychanie, przeciwdrgawkowe oraz przeciwzapalne.

7.4.6. Tlenki azotu: tlenek azotu(II) i tlenek azotu(IV) (NO i NO₂)

Śród sześciu związków tego typu istotne znaczenie mają tlenek azotu(IV) i tlenek azotu(II). Tlenek azotu(II) (NO) jest gazem bezbarwnym, bez smaku i zapachu, lżejszym od powietrza, słabo rozpuszczalnym w wodzie. W powietrzu ulega szybkiemu utlenianiu do dwutlenku azotu. Tlenek azotu(IV) (NO₂) to gaz silnie toksyczny, niepalny, o ostrym duszącym, przenikliwym zapachu, dobrze rozpuszczającym się w wodzie. Posiada silne właściwości utleniające i dużą łatwość inicjowania reakcji chemicznych. Podczas kontaktu z wodą wytwarza silnie żrące kwasy azotowe(III) i (V).

Tlenki azotu są jednymi z groźniejszych składników skażających atmosferę. Uważa się je za prawie dziesięciokrotnie bardziej szkodliwe od tlenku węgla, a kilka-

krotnie od dwutlenku siarki. Cały szereg reakcji fotochemicznych, w których uczestniczą tlenki azotu powoduje, że czyni się je odpowiedzialnymi za powstanie tzw. smogu, zjawiska klimatycznego dezorganizującego normalną działalność człowieka i szczególnie niebezpiecznego dla żywych organizmów.

Tlenek azotu(II) i tlenek azotu(IV) obecne w powietrzu atmosferycznym powstają w wyniku naturalnych zjawisk, takich jak wyładowania elektryczne, wybuchy wulkanów, aktywność bakterii oraz procesów wywołanych działalnością człowieka. Ilość wytworzonych naturalnie tlenków azotu przewyższa emisję sztuczną, ale z uwagi na duże rozproszenie w atmosferze uznaje się ją za nieznaczną. Źródłem antropogenicznym ich emisji są wymagające wysokich temperatur procesy spalania z dostępem powietrza. Oba te związki występują w gazach spalinowych, ale przeważa tlenek azotu.

Tlenek azotu(IV) uważa się za bardziej toksyczny. Stanowi on przeważającą część związków azotu powstających podczas wybuchów dynamitu, przy produkcji kwasu azotowego, siarkowego, celulozy, nawozów, podczas spawania i w procesach gnilnych (silosy).

Tlenki azotu w 60% wchłaniają się w górnych drogach oddechowych, a pozostała część dociera do pęcherzyków płucnych. W drogach oddechowych reagują one z parą wodną tworząc kwas azotawy i azotowy. W dolnych drogach oddechowych działają jako utleniacze na białka, jak również wykorzystując swe właściwości redukujące powodują uszkodzenie tkanki płucnej.

Tlenek azotu(II) jest nietrwałym ale bardzo aktywnym biologicznie związkiem chemicznym, który spełnia wiele ważnych fizjologicznych funkcji u ssaków. Ze względu na niewielki rozmiar cząsteczki i lipofilność, łatwo przenika przez błony biologiczne bez pośrednictwa układów transportujących. Reguluje napięcie naczyń krwionośnych i ciśnienie krwi, hamuje agregację płytek krwi i leukocytów, pełni funkcję neuromodulatora w ośrodkowym układzie nerwowym, a w obwodowym układzie nerwowym działa jako neurotransmitter i wpływa na motorykę przewodu pokarmowego, funkcje endokrynne i lokalny przepływ krwi.

Na toksyczność tlenków azotu składają się liczne mechanizmy, z których za najważniejsze uważa się wytwarzanie kwasu azotowego(V) w kontakcie z wilgotnymi błonami śluzowymi i płynami ustrojowymi, pośrednią oksydację lecytyny i kwasów tłuszczowych stanowiących główny składnik błon biologicznych. Ponadto o ich toksyczności decyduje tworzenie wolnych rodników tlenowych, co prowadzi do denaturacji elastyny i kolagenu, a w konsekwencji do zwłóknień. Tlenki azotu powodują wytwarzanie methemoglobiny (głównie przez tlenek azotu). Proces ten jest odwracalny, gdyż polega jedynie na bezpośrednim utlenieniu żelaza z dwu- do trójwartościowego, a nie towarzyszy temu upośledzenie struktury krwinek czerwonych, ani hemoliza.

Objawy zatrucia pojawiają się w ciągu kilkudziesięciu minut do kilku godzin od narażenia. Tlenki azotu rozpuszczając się w wodzie, zawartej w wydzielinie błon śluzowych, tworzą kwas azotowy(III) i (V). Czas niezbędny do przeprowadzenia

tych reakcji chemicznych tłumaczy istnienie bezobjawowego okresu utajenia pomiędzy wchłonięciem tlenków azotu, a wystąpieniem objawów klinicznych uszkodzenia błony śluzowej dróg oddechowych, pęcherzyków i naczyń włosowatych płuc, prowadzącego do rozwoju toksycznego obrzęku płuc. Obserwuje się osłabienie apetytu, wymioty, cuchnącą biegunkę, brak przeżuwania, bolesność okolicy brzucha, kaszel, trudności w oddychaniu, duszność, łzawienie i pieczenie oczu, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, przemijającą ślepotę, niepokój, ostrą niewydolność krążenia, spadek ciśnienia tętniczego, oparzenia na skórze.

Sekcyjnie stwierdza się nieżyt oskrzeli i obrzęk płuc. Następnie dołączają się powikłania prowadzące do rozlanego zapalenia oskrzeli lub zapalenia płuc, często o charakterze krwotocznym. Występują także podrażnienie i zaczerwienienie skóry, oparzenia, owrzodzenia, martwica skóry i błon śluzowych.

Leczenie. Postępowanie jest objawowe. Zwierzętom należy zapewnić bezwzględny spokój (wysiłek fizyczny powoduje pogorszenie stanu zdrowia). Stosuje się tlenoterapię i podaje glukonian wapnia, glikokortykoidy, antybiotyki o szerokim spektrum działania, a także witaminę E (ochronne działanie w stosunku do tkanki płucnej).

8. ZATRUCIA WYBRANYMI ZWIĄZKAMI ORGANICZNYMI

8.1. Mocznik

Mocznik jest amidem kwasu węglowego $[\text{CO}(\text{NH}_2)_2]$, zawierającym 45-47% azotu. Występuje w postaci białego proszku, kryształów lub granulek, łatwo rozpuszczalnych w wodzie. Stosowany jest w rolnictwie jako nawóz sztuczny oraz dodatek do pasz dla bydła (wzbogaca je w azot niebiałkowy), a także jako surowiec w produkcji tworzyw sztucznych, leków i kosmetyków. W temperaturze 133-160°C rozkłada się do biuretu i amoniaku, natomiast w temperaturze 160-190°C do kwasu cyjanurowego, amoniaku i dwutlenku węgla. W wodzie szybko hydrolizuje do amoniaku i dwutlenku węgla.

W organizmie mocznik jest końcowym produktem przemiany białek i innych związków azotowych. Powstaje w cyklu ornitynowym. Część mocznika produkowanego przez zwierzęta powraca do przewodu pokarmowego w ślinie. Pozostała część jest usuwana z moczem.

Zatrucie mocznikiem jest jednym z częściej występujących zatruc u bydła, ze względu na jego powszechne zastosowanie jako nawozu azotowego i zastępczej paszy białkowej. Stosuje się go w żywieniu cieląt (począwszy od 6 miesiąca życia), krów mlecznych, opasów oraz owiec w ilości około 20-25 g/kg m.c. Do zatrucia dochodzi w wyniku podawania pasz o zbyt dużej koncentracji mocznika. Bydło jest wprawdzie przyzwyczajane do spożywania mocznika, ale po kilkudniowej przerwie i późniejszym nagłym dostarczeniu mocznika lub gdy zwierzęta spożyją więcej tego związku niż normalnie, może dojść do zatrucia. Mocznik jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie i rozpuszcza się szybko w kałużach powstających po deszczu. Zwierzęta pijąc lub liżąc wodę mogą spożyć większe ilości tego związku. Tolerancja na mocznik obniża się w czasie głodu lub niedożywienia lub podczas podawania pasz o niskiej zawartości białka lub o dużej zawartości włókna.

Mocznik w żwaczu ulega rozkładowi pod wpływem bakteryjnej ureazy do amoniaku i CO_2 . Amoniak i powstający z niego jon amonowy są dla bakterii substratami do syntezy aminokwasów i białek. W żwaczu zwierząt żywionych paszami bez dodatku mocznika powstaje zawsze pewna ilość amoniaku, który resorbowany jest w wątrobie i związany w cyklu Krebsa. W przypadku podawania pasz zawierających nietoksyczne ilości tego związku – część powstającego amoniaku wykorzystują mikroorganizmy żwacza, część zaś przechodzi do krwi, a następnie do wątroby, gdzie jest ponownie przekształcany do mocznika, wydalanego następnie przez nerki. W przypadku podania paszy zawierającej nadmiar mocznika, jego rozkład jest szybki i gwałtowny. Duża ilość powstającego amoniaku nie może zostać w całości zużyta przez bakterie i związana w wątrobie. Wzrost amoniaku w żwaczu prowadzi do: podniesienia pH treści żwacza, wzrostu aktywności ureaz bakteryjnych, przesunięcia

równowagi reakcji amoniak – jon amonowy w kierunku zwiększenia puli wolnego amoniaku. Nadmiar amoniaku we krwi prowadzi do zaburzeń ze strony układu nerwowego, oddechowego i pokarmowego.

Objawy kliniczne. Zatrucia przebiegają z reguły nadostro i ostro. Pierwsze objawy kliniczne mogą pojawiać się od kilku minut do kilku godzin po podaniu paszy zawierającej nadmiar mocznika. U chorych zwierząt obserwuje się: niepokój, wytrzeszcz oczu, silne rozszerzenie źrenic, gwałtowne mruganie oczami, drżenia mięśniowe, zgrzytanie zębami, ślinotok, pienisty wypływ z nozdrzy, duszność, wzmożone oddawanie moczu i kału, wzdęcia, chwiejny chód, brak koordynacji ruchów. Zwierzęta nie mogą utrzymać się w pozycji stojącej, leżą z głową zawiniętą do tyłu. Wzrasta wrażliwość na bodźce zewnętrzne. Pojawiają się skurcze tężcowe. Temperatura ciała zwykle utrzymuje się w normie. W przypadku dużej zawartości mocznika w paszy może być wyczuwalny zapach amoniaku w wydychanym powietrzu. Skurcze tężcowe są ostatnim objawem przed śmiercią. Śmierć następuje zwykle po około 24 godzinach od spożycia, ale może nastąpić również nagle (do 1 godziny) lub po 3-4 dniach.

Zmiany anatomopatologiczne. W przypadku zatrucia mocznikiem brak jest charakterystycznych zmian, zarówno makroskopowych jak i mikroskopowych. Stwierdza się: ogólne przekrwienie narządów wewnętrznych, płyn w worku osierdziowym, obrzęk płuc, białą pianę w drogach oddechowych, płyn w klatce piersiowej, wybroczyny pod wsierdziem i osierdziem. Wątroba jest barwy żółtawoczerwonej, silnie przekrwiona, zwyrodniała tłuszczowo. Obserwuje się galaretowane nacieczenia ściany żwacza. Po otwarciu żwacza może być wyczuwalna woń amoniaku.

Diagnostyka na podstawie wywiadu i objawów klinicznych nie nastręcza trudności. Badania laboratoryjne polegają na określeniu pH treści żwacza oraz poziomu amoniaku we krwi. Na zatruciu wskazuje pH treści żwacza powyżej 7.5-8. Zawartość amoniaku może być określana we krwi, ale pobranej tylko od chorego, jeszcze żyjącego zwierzęcia. Kliniczne objawy zatrucia pojawiają się, gdy stężenie amoniaku wynosi ok. 1 (0.6-1.4) mg NH_3 /100 ml krwi, natomiast śmierć zwykle następuje, kiedy stężenie amoniaku we krwi przekracza 5 mg NH_3 /100 ml krwi. Rokowanie powinno być ostrożne, chociaż bardzo często jest niepomyślne. Przy wczesnym rozpoznaniu i szybko podjętym leczeniu – pomyślne.

Leczenie. Przy silnym wzdęciu – należy usunąć gazy na pomocą sondy, a następnie podać dużą ilość wody - ok. 45 l (zahamowanie aktywności enzymów bakteryjnych). W celu zniwelowania zasadowicy, podaje się 1-3 litrów 2% kwasu octowego lub octu lub mieszaniny równych ilości 2-3% roztworu octanu sodowego i 20% glukozy. Powoduje to rozrzedzenie zawartości żwacza, obniżenie temperatury i wzrost kwasowości (co powoduje zwolnienie produkcji amoniaku). Zabiegi te można powtórzyć w ciągu 24 godzin, aż do uzyskania poprawy. Po wystąpieniu drgawek postępowanie to nie jest skuteczne. Można też przeprowadzić rumenotomię i usunąć treść żwacza. Stosuje się także środki podtrzymujące krążenie i oddychanie, przeciwdrgawkowe, uspokajające.

Zapobieganie zatruciu mocznikiem polega na podawaniu go zwierzętom z dobrze rozwiniętym żwaczem. Dawka pokarmowa powinna zawierać duże ilości łatwo fermentujących węglowodanów (dlatego zaleca się stosowanie mocznika w dawkach z dużym udziałem kiszonki z kukurydzy), dodatki mineralne (w tym zawierające siarkę). Do skarmiania mocznikiem zwierzęta należy przyzwyczaić (7-10 dni). Nie wolno podawać mocznika z wodą do picia.

8.2. Glikol etylenowy

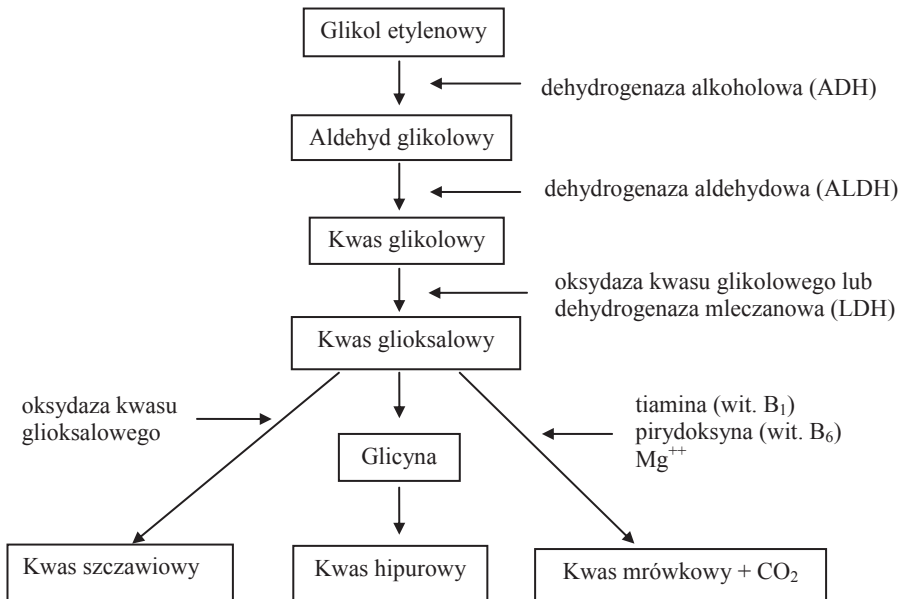
Glikol etylenowy to organiczny związek chemiczny, będący najprostszym alkoholem polihydroksylowym i jednocześnie najprostszym alkoholem cukrowym. W czystej postaci jest bezzapachową cieczą o słodkim smaku. Stosowany jest jako składnik samochodowych płynów chłodzących, rzadziej w odmrażaczach.

Na zatrucie glikolem etylenowym wrażliwe są wszystkie gatunki zwierząt, ale najczęściej dotyczy psów i kotów. Do zatruc dochodzi drogą pokarmową ze względu na wyraźnie słodki smak preparatów zawierających glikol. U kotów notowano również zatrucie przez skórę. Minimalna dawka śmiertelna nierozcieńczonego glikolu wynosi: 1.4 ml/kg m.c. dla kotów, 4.4 ml/kg m.c. dla psów, 7-8 ml/kg m.c. dla drobiu i 2-10 ml/kg m.c. dla bydła. Zwierzęta młode są bardziej podatne na zatrucie.

Glikol etylenowy jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego (u psów maksymalne stężenie tego związku występuje w ciągu 3 godzin od spożycia). Około 50% przyswojonego glikolu jest wydalane w postaci nie zmienionej przez nerki. Pozostała część jest metabolizowana w wątrobie i nerkach do toksycznych metabolitów, które powodują ostrą kwasicę metaboliczną i uszkodzenie nerek, wątroby i mózgu.

Czynnikiem toksycznym w zatruciu nie jest substancja macierzysta, ale metabolity powstające na skutek działania dehydrogenazy alkoholowej. Enzym ten powoduje przemianę glikolu etylenowego do aldehydu glikolowego, kwasu glikolowego i kwasu glioksalowego. Jednym z metabolitów kwasu glikolowego są szczawiany, które powodują uszkodzenie nerek i hipokalcemię poprzez wiązanie jonów wapnia (kryształy szczawianu wapnia stwierdzone są w moczu). Metabolity glikolu etylenowego mogą hamować fosforylację tlenową i oddychanie. Kwas glikolowy ulega przemianom do glicyny, a ta jest metabolizowana do hipuranów.

Schemat biotransformacji glikolu etylenowego



Kliniczne objawy zatrucia zależą od dawki oraz czasu narażenia. Pojawiają się w ciągu 30 minut do kilku godzin od spożycia. Początkowo obserwuje się wymioty, ataksję, konwulsje, ogólne osłabienie oraz zwiększone pragnienie i wydalanie moczu, przyspieszenie oddechów, hypotermię i kwasicę. Następnie (do 24 godziny) występują zaburzenia ze strony układu krążenia i oddechowego takie jak: przyspieszony oddech, częstoskurcz, obrzęk płuc, przekrwienie i zastój krwi. U psów może nastąpić przejściowa poprawa, po której obserwuje się silną depresję, śpiączkę i konwulsje. Ostra niewydolność nerek pojawia się u psów między 36 a 72 godziną, natomiast u kotów między 12 a 24 godziną. Objawy obejmują zmniejszone wydalanie moczu, azotemię i/lub mocznicę, wymioty, biegunkę, bolesność okolicy brzucha, silną depresję, drgawki i śpiączkę. U świń po spożyciu glikolu etylenowego występuje osłabienie, depresja, niechęć do poruszania się, niezborność ruchów, drgawki, porażenia, wzdęcia i obrzęk płuc. Objawami zatrucia drobiu są apatia, senność, niezborność ruchowa, duszność, nastroszenie piór i wodniste odchody. U bydła pojawiają się osłabienie, apatia, przyspieszenie oddychania, niedowład, porażenia, krwawienia z nozdrzy i hemoglobinuria.

Sekcyjnie stwierdza się wybroczyny i przekrwienia błony śluzowej żołądka, przekrwienie i obrzęk płuc. Nerki są blade, obrzękłe, z szarymi lub żółtymi pasmami. Zwykle widoczne są w nich kryształki szczawianów.

Rozpoznanie zatrucia jest często trudne ze względu na niespecyficzne objawy. Zatrucie można pomylić ze schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, zapaleniem żołądka i jelit, zapaleniem trzustki, cukrzycą z ketoacidozą i ostrą niewy-

dolnością nerek o innej etiologii. Diagnostyka zazwyczaj opiera się wywiadzie, objawach klinicznych i badaniach laboratoryjnych. Typowy dla zatrucia glikolem etylenowym jest wzrost osmolalności o 60 mOsm/kg (prawidłowa wartość dla psów wynosi 280-310 mOsm/kg), kwasica (pH krwi poniżej 7.3, pH moczu poniżej 6.5 oraz zwiększona luka anionowa (powyżej 40-50 mEq/l). W moczu stwierdza się wzrost stężenia mocznika i kreatyniny, niski ciężar właściwy moczu, kryształki szczawianu wapnia i hipurany. Ponadto obserwuje się hiperglikemię, hipokalcemię, hiperfosfatemię i hiperkalemię. Rokowanie jest odwrotnie proporcjonalne do czasu, jaki upłynął między spożyciem glikolu a rozpoczęciem leczenia. U zwierząt, u których po 10-16 godzinach leczenia wystąpiła poprawa stanu klinicznego, rokowanie jest zwykle pomyślne.

Leczenie ma na celu zmniejszenie wchłaniania spożytego glikolu etylenowego i zwiększenie wydalania niemetabolizowanego, a także ukierunkowane jest na zablokowanie aktywności dehydrogenazy alkoholowej. Specyficzną odtrutką jest etanol. Powinno się go podać w ciągu 12 godzin od spożycia glikolu. Etanolu nie należy aplikować zwierzętom z niewydolnością nerek. Bezpośrednim inhibitorem dehydrogenazy alkoholowej jest 4-metylopyrazol (4-MP). Jest on bezpieczniejszy od etanolu ze względu na brak działań ubocznych i wolniejszą eliminację. Jeśli nie minęły 2 godziny od spożycia, należy wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Adsorbenty nie są skuteczne. W celu wyrównania kwasicy podaje się dwuwęglan sodu. Stosuje się również płynoterapię. Należy kontrolować ciśnienie krwi.

8.3. Fenol i jego pochodne

Fenol i jego pochodne (krezol, lizol, kreolina) są substancjami otrzymywanymi w procesie suchej destylacji drewna i węgla. Stosowane są w roztworach wodnych jako środki odkażające. Krezole i ich pochodne wykorzystywane są jako środki do impregnacji drewna.

Fenol to krystaliczna substancja o charakterystycznym zapachu. Był jednym z najwcześniej używanych środków przeciwbakteryjnych. Dzisiaj ze względu na niski współczynnik terapeutyczny jest prawie nie stosowany do tego celu. Związek ten jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, a rozpuszczalność ta wzrasta wraz ze wzrostem temperatury. Jest produktem wyjściowym w przemyśle farmaceutycznym. Stosowany jest jako środek odkażający, do produkcji mas plastycznych, barwników i środków konserwujących. Wchodzi w skład takich preparatów medycznych, jak np. maści i krople do oczu oraz nosa, płynach do płukania ust czy płynach antyseptycznych. Powszechnie występuje w ściekach fabrycznych skażających wody powierzchniowe.

Krezol jest fenolowym związkiem aromatycznym, otrzymywanym ze smoły węglowej i ropy naftowej. Jest mieszaniną izomerów metylofenolu (orto, meta i para), które posiadają podobne własności chemiczne, ale nieco inną temperaturę topnienia i wrzenia. Posiada dość intensywny i nieprzyjemny, ostry zapach. Ma działanie bakterio- i grzybobójcze, znacznie silniejsze od fenolu - natomiast jego

działanie drażniące jest od fenolu słabsze. Czasami stosuje się go razem z naftaliną w środkach na mole, znacznie częściej jest jednak wykorzystywany jako dodatek do płynów odkażających i środków czystości. Mieszanina 50% czystego krezolu z wodnym roztworem mydła potasowego to lizol, którego 5% roztwory mogą być używane do odkażania niedużych pomieszczeń oraz narzędzi chirurgicznych.

Kreolina to ciemnobrunatny, oleisty płyn o bakteriobójczych właściwościach. Stanowi mieszaninę krezolu (ok. 35%) z mydłami żywicznymi. W roztworze 2.5-5% z wodą tworzy mleczno-brązową mieszaninę, używaną do odkażania sprzętów i pomieszczeń.

Do zatruć zwierząt dochodzi najczęściej w następstwie picia ścieków fabrycznych lub przypadkowego spożycia roztworów przeznaczonych do dezynfekcji. Środki te dobrze wchłaniają się przez skórę, drogi oddechowe i przewód pokarmowy.

Fenol jest jadem protoplazmatycznym i trucizną układu nerwowego. Działa silnie drażniąco na skórę i błony śluzowe oraz poraża zakończenia nerwów czuciowych. W większych dawkach wywiera działanie narkotyczne. Poza tym wywołuje hemolizę krwi i zaburza oddychanie komórkowe. Wykazuje także działanie neuro-, nefro- i hepatotoksyczne, powodując między innymi kwasicę metaboliczną. Krezole upośledzają przewodnictwo nerwowe i uszkodzają narządy mięszsowe.

Niewielkie ilości fenolu są zawsze obecne w organizmie w wyniku rozkładu białka w jelitach pod wpływem bakterii. Gdy występuje w nadmiarze (zatrucie) ulega detoksykacji przez wiązanie z kwasem siarkowym i glukuronowym. Powstałe glukuroniany wydalane są z moczem barwiąc go na kolor brunatnozielony. Częściowo jest utleniany do toksycznych związków o budowie chinoidowej (katechol, hydrochinon, hydroksychinon). Małe ilości fenolu ulegają spalaniu do CO_2 i H_2O . Wydalany jest przede wszystkim z moczem, częściowo z kałem.

Objawy kliniczne. W zatruciu ostrym dominują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Obserwuje się silne pobudzenie, a następnie hamowanie i porażenie ośrodków nerwowych, silne osłabienie mięśniowe, encefalopatie, zaburzenia wzroku, wymioty, biegunkę, niemiaryowy i przyspieszony oddech, duszność, sinicę, ostrą niewydolność krążenia, drgawki toniczno-kloniczne. Śmierć następuje w wyniku porażenia ośrodka oddechowego. W zatruciu przewlekłym występują nieżyty górnych dróg oddechowych, zaburzenia w trawieniu, ogólne osłabienie, ślinotok, silne poty, nerwowość. Mocz jest zielonkawo-brunatny i zawiera białko. W kontakcie ze skórą może dochodzić do jej podrażnienia, oparzenia chemicznego, martwicy, a nawet uszkodzenia tkanek podskórnych.

Sekcyjnie stwierdza się stany zapalne błony śluzowej przewodu pokarmowego, tłuszczowe zwyrodnienie wątroby i mięśnia sercowego, zapalenie nerek oraz przekrwienie płuc i mózgu.

Leczenie. Przy zatruciu zewnętrznym preparatami fenolowymi zmywa się skórę wodą z mydłem. W leczeniu objawowym podaje się zawiesinę wodorotlenku wapniowego, w wyniku czego powstaje fenolan wapnia, który nie ulega wchłanianiu. Mimo żrącego działania fenolu zaleca się ostrożne płukanie żołądka używając

cieplej wody. Stosuje się także środki osłaniające, przeciwbólowe, przeciwwstrząsowe i podtrzymujące krążenie i oddychanie.

8.4. Węglowodory aromatyczne, areny (WA)

Węglowodory aromatyczne są organicznymi związkami chemicznymi, zawierającymi w cząsteczce sześciocząłowy pierścień aromatyczny (lub układ skondensowanych pierścieni), do którego mogą być przyłączone podstawniki alkiłowe lub aryłowe. Najbardziej znane są pierścienie sześciowęglowe z trzema wiązaniami podwójnymi. Wyróżniamy areny jednopierścieniowe i o pierścieniach skondensowanych. Są to ciecze lub ciała stałe o dość przyjemnym zapachu i gęstości mniejszej od gęstości wody, nierozpuszczalne w wodzie, a dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Dość łatwo ulegają reakcjom podstawienia (substytucji) z kwasem azotowym (nitrowanie), siarkowym (sulfonowanie), chlorem i bromem (chlorowcowanie). W podwyższonej temperaturze i w obecności katalizatora (niklu), ulegają redukcji wodorem do odpowiednich cykloalkanów. Otrzymywane są głównie z ropy naftowej, smoły pogazowej i gazu ziemnego. Stanowią składniki paliw. Służą jako surowce do otrzymywania innych związków organicznych np. polimerów, barwników, leków, materiałów wybuchowych. Znalazły szerokie zastosowanie w przemyśle jako dobre rozpuszczalniki tłuszczów, żywic, farb celulozowych, lakierów itp.

Do najważniejszych węglowodorów aromatycznych należą: benzen, toluen, naftalen, ksylen, antracen, piren, fenantren.

Benzen (C_6H_6) jest nadal jednym z najważniejszych surowców, wykorzystywanych w syntezie organicznej. Wykorzystywany jest m.in. do produkcji tworzyw sztucznych, włókien syntetycznych, a także do wyrobu barwników, leków, detergentów i do otrzymywania innych ważnych związków chemicznych, jak fenol, aceton. Dawniej benzen był powszechnie stosowany jako rozpuszczalnik na skalę przemysłową jednak ze względu na właściwości toksyczne obecnie wycofywany jest on z użycia i w miarę możliwości zastępowany przez mniej toksyczne związki o podobnych właściwościach (np. toluen).

Wchłania się głównie z dróg oddechowych, słabiej przez skórę i przewód pokarmowy. Zawartość benzenu w drogach oddechowych zmniejsza się w trakcie trwania narażenia. Absorbacja przez drogi oddechowe jest największa w pierwszych kilku minutach narażenia. Podczas badań na zwierzętach zaobserwowano, iż retencja benzenu zmniejsza się wraz ze wzrostem przyjętej dawki. Duża lipofilność powoduje jego łatwe przenikanie do tkanek bogatych w lipidy i kumulację w tkance tłuszczowej. Wchłonięty benzen jest wraz z krwią transportowany do wątroby, gdzie przy udziale monoooksygenaz zależnych od cytochromu P450 jest przekształcany do tlenu benzenu, a następnie może ulec uwodnieniu do benzeno-trans-dihydro-1,2-diolu, a ten, przy udziale enzymów, jest metabolizowany do pirokatechiny. Tlenek benzenu na drodze nieenzymatycznej może zostać przekształcony w fenol, a potem w hydrochinon. W wyniku otwarcia pierścienia, tlenek może ulec biotransformacji do aldehydu

trans-mukonowego (toksycznie wpływa na szpik kostny powodując uszkodzenia krwinek białych i czerwonych) i kwasu trans-mukonowego. Benzen działa drażniąco na skórę. Osłabia funkcje immunologiczne organizmu zmniejszając liczbę neutrofilów oraz limfocytów T oraz stężenie immunoglobulin IgM i IgG w surowicy. Działa rakotwórczo (białaczka), mutagennie i teratogennie.

Wydalany jest głównie z wydychanym powietrzem (nawet do 70%) i z moczem (przede wszystkim w postaci fenolu oraz w mniejszych ilościach pirokatechiny, hydrochinonu, kwasu fenylomerkaptoowego i kwasu mukonowego).

Objawy kliniczne. Zatrucia ostre występują najczęściej w wyniku wypadków związanych z uwolnieniem benzenu lub jego nieprawidłowego użycia. Groźne dla zdrowia i życia jest też używanie preparatów o działaniu narkotycznym, zawierających benzen. W przypadku zatruc ostrych dominują pobudzenie psychoruchowe, drżenia mięśniowe, podrażnienia spojówek, wymioty, a w cięższych przypadkach zaburzenia oddechu i krążenia (np. migotanie komór), które mogą prowadzić do zgonu. Ciekły benzen działa drażniąco na skórę, uszkodzając naskórek. Mogą wystąpić rumień, pęcherze i złuszczone zapalenie skóry. Obserwowano także podrażnienia oczu. Osobniki młode są bardziej wrażliwe na benzen.

Zatrucie przewlekłe rozwija się powoli. Pierwsze objawy są niespecyficzne: osłabienie, senność, utrata apetytu, a także w niektórych przypadkach podwyższona liczba białych i czerwonych krwinek. Następnie obserwuje się zmniejszenie krzepliwości krwi, rozwija się niedokrwistość, spada ogólna liczba krwinek. Występują również zaburzenia czynnościowe ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (np. zahamowanie aktywności ruchowej zwierząt lub jej nasilenie). U zwierząt przewlekłe narażonych na benzen stwierdzono także zapalenie kłębuszkowe nerek, bezmocz i przekrwienie nerek. Zmiany w układzie oddechowym mogą prowadzić do rozedmy płuc, przewlekłego zapalenia oskrzeli i astmy. W niektórych przypadkach benzen wywołuje u zwierząt zmiany nowotworowe, prowadzące do śmierci, a także znaczące zmniejszenie masy ciała. Może również uszkadzać męskie komórki rozrodcze.

Zmiany anatomopatologiczne. Stwierdza się zaburzenia w krzepnięciu krwi, białaczkę limfocytarną, zwyrodnienie tłuszczowe mięśnia sercowego, wątroby i nadnerczy oraz wewnątrzustrojowe zmiany krwotoczne.

Toluen, metylobenzen ($C_6H_5CH_3$) posiada szerokie zastosowanie, przede wszystkim jako surowiec oraz rozpuszczalnik, w wielu gałęziach przemysłu organicznego oraz farmaceutycznego. Wykorzystywany jest m.in. do produkcji tworzyw sztucznych, materiałów wybuchowych (np. trotylu), barwników, detergentów i substancji zapachowych. Jest także składnikiem wysokooktanowych paliw lotniczych. Toluen jest mniej toksyczny od benzenu, co wynika z faktu, że jest cieczą dwa razy mniej lotną od benzenu oraz ulega biotransformacji do mało toksycznego kwasu benzooesowego.

Toluen dobrze wchłania się przez układ oddechowy oraz skórę, a znacznie wolniej z przewodu pokarmowego. Wraz z krwią szybko jest rozprowadzany po

organizmie, osiągając największe stężenie w tkance tłuszczowej, szpiku kostnym, nadnerczach, nerkach, wątrobie i mózgu. Nie kumuluje się w organizmie. Przekształcany jest głównie do mało toksycznego kwasu benzoesowego, który sprzęga się głównie z glicyną z wytworzeniem kwasu hipurowego.

Wydalany jest głównie z moczem, a częściowo w formie niezmienionej z wydychanym powietrzem.

Toksyczne działanie toluenu jest zbliżone do działania benzenu, z tym że silniej wpływa on na układ nerwowy i na skórę, ale wyraźnie słabiej na układ krwiotwórczy (rzadkie przypadki dysplazji szpiku kostnego, niedokrwistości i zmniejszenia stężenia protrombiny). Działa embriotoksyczne i teratogenne, natomiast w badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu genotoksycznego i karcinogennego.

Objawy zatrucia. W zatruciu obserwuje się brak apetytu, wymioty, stany zapalne górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek, błądźliwość powłok, zaburzenia równowagi, niezdolność do ruchów, drgawki. Podczas dużej ekspozycji występuje blok przedsionkowo-komorowy, ostra niewydolność komorowa i migotanie komór.

Sekcyjnie stwierdza się przekrwienie wątroby, nerek, śledziony i mózgu, złuszczenie komórek kłębków nerkowych oraz zmiany martwicze w obrębie kanalików nerkowych.

Ksylen, dimetylobenzen, (C₈H₁₀) występuje w postaci trzech izomerów strukturalnych, które różnią się pozycją dwóch grup metylowych w stosunku do siebie w pierścieniu benzenowym: 1,2 dimetylobenzen (ortoksylen), 1,3 dimetylobenzen (metaksylen) i 1,4 dimetylobenzen (paraksylen). Własności wszystkich izomerów są podobne, ale różnią się nieco reaktywnością oraz temperaturą topnienia i wrzenia. Stosowane są jako rozpuszczalniki i rozcieńczalniki farb i lakierów oraz do syntezy tworzyw sztucznych i barwników.

Ksylen jest około 4-5 krotnie mniej lotny od benzenu. Wchłania się wszystkimi drogami (wolniej przez nieuszkodzoną skórę). W małych ilościach może kumulować się w tkankach bogatych w lipidy tj. tkance tłuszczowej, szpiku, tkance nerwowej. Jego metabolizm zachodzi w wątrobie z udziałem monooksygenaz zależnych od cytochromu P450. Powstają kwasy toluidynowe, które po sprzęgnięciu się z glicyną tworzą kwasy metylohipurowe wydalane z moczem. Wydalany jest przez płuca i nerki.

Mechanizm toksycznego działania ksylenu jest ściśle związany z jego powinowactwem do tkanki tłuszczowej, zwłaszcza tkanki nerwowej. Działa narkotycznie. Powoduje silne podrażnienie błon śluzowych. Nie wywołuje uszkodzeń układu krwiotwórczego.

Objawy kliniczne są słabiej wyrażone niż przy benzenie. W zatruciu ostrym obserwuje się początkowo pobudzenie, a następnie depresję ośrodkowego układu nerwowego (objawy narkotyczne, śpiączka), silne podrażnienie spojówek i dróg oddechowych, wymioty, ślinotok, zaburzenia w oddychaniu, drżenia kończyn, zaburzenia koordynacji ruchów, niepokój. Dłuższy kontakt ze skórą powoduje jej odtłuszczenie i stan zapalny, rumień, pękanie, a nawet pęcherze. Objawy narażenia przewlekłego

są łagodne i mało charakterystyczne. Mogą wystąpić wypryski i odczyny zapalne na skórze, brak apetytu, spadek masy ciała, podrażnienia błon śluzowych nosa i gardła, drgawki, zmniejszenie aktywności ruchowej, białkomocz.

Naftalen ($C_{10}H_8$) ma zastosowanie w przemyśle chemicznym do produkcji tworzyw sztucznych, rozpuszczalników, barwników, środków owadobójczych, grzybobójczych oraz lakierów i garbników.

Naftalen i jego pochodne wchłaniają się do organizmu drogą oddechową, pokarmową i przez skórę. Działa uczulająco, słabo drażniąco na skórę. Powoduje depresję ośrodkowego układu nerwowego. Uszkadza krwinki czerwone, wątrobę i nerki. Pochodne chlorowe powodują hiperkeratozę, zaburzenia w przemianie karotenu i obniżenie zawartości witaminy A. Wydalane są głównie z żółcią i z moczem.

Objawy kliniczne. Gatunkiem najbardziej wrażliwym na zatrucie jest bydło. Jednym z pierwszych objawów jest łzawienie przy braku widocznych zmian w oczach. Apetyt jest zmienny, występują zaburzenia w przeżuwananiu oraz biegunki na przemian z zaparciami. Zwierzęta stopniowo chudną, niechętnie poruszają się, w miarę rozwoju zatrucia przeważnie leżą. Dochodzi do zmian skórnych: wypadania sierści, twardnienia skóry w okolicach głowy, szyi i grzbietu. W zatruciu przewlekłym obserwuje się zmętnienie soczewki, żółtaczkę, obniżenie mleczności, ronienia.

Zmiany anatomopatologiczne. W przewodzie pokarmowym stwierdza się stan zapalny z ubytkami i owrzodzeniami. Wątroba jest zwyrodniała, po dłuższym narażeniu występuje jej marskość. Ściany woreczka żółciowego są zgrubiałe, nerki obrzękłe, mięsień sercowy zwyrodniały. W zatruciu przewlekłym występują zmiany skórne, a u samców zwyrodnienie nabłonka nasiennego.

Leczenie. Swoiste leczenie zatruc węglowodorami nie jest możliwe. Po wdychaniu par zawierających te substancje należy zastosować tlenoterapię. W ostrych zatruciach doustnych należy ograniczyć wchłanianie przez podanie węgla aktywowanego. Dalsze postępowanie lecznicze jest typowo objawowe.

8.5. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA)

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) stanowią liczną grupę związków o budowie pierścieniowej, które charakteryzują się zbliżonymi właściwościami fizykochemicznymi. W stanie czystym występują w postaci bezbarwnych, białych, jasnożółtych lub jasnozielonych kryształów. Słabo rozpuszczają się w wodzie, znacznie lepiej w rozpuszczalnikach organicznych. Charakteryzują się wysokimi temperaturami topnienia i niskimi prężnościami par. Są wrażliwe na działanie światła, tlenu, ozonu i innych utleniaczy. W ich obecności ulegają reakcji fotochemicznej z utworzeniem w końcowym etapie dioli, chinonów i aldehydów. Właściwości te są ważne w procesie usuwania tych zanieczyszczeń ze środowiska.

Znanych jest ponad 100 różnych WWA. W środowisku najczęściej występuje 17. Zaliczane są do 5 grup chemicznych pochodnych: antracenu, fenantrenu, chryzenu, pirenu, cholantrenu np. benzo(a)piren, antracen, fenantren, benzo(a)antracen, chryzen, fluoranten, benzo(b)fluoranten, benzo(e)piren, dibenzo(a,h)antracen.

W środowisku nie występują pojedynczo, ale jako mieszaniny związków homo- i heterocyklicznych. Grupę związków homocyklicznych stanowią węglowodory zbudowane z węgla i wodoru oraz jako pochodne z podstawnikami alkilowymi, a także grupami aminowymi i nitrowymi. Węglowodory zawierające atomy tlenu, azotu i siarki stanowią grupę heterocyklicznych WWA i również występują z różnymi podstawnikami. Większość WWA występuje w powietrzu w postaci par lub aerozoli.

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne nigdy nie były celowo wytwarzane przez człowieka, nie mają też żadnego praktycznego zastosowania. Są obecne w produktach ubocznych niepełnego spalania i przeróbki paliw, głównie ropy naftowej oraz węgla. Niektóre z nich powstają w procesach biosyntezy u roślin i bakterii. Naturalne źródła pochodzenia tych związków to: pożary lasów, wypalania stepów, erupcje wulkanów. Do źródeł antropogennych zalicza się pojazdy mechaniczne zwłaszcza samochody z silnikami wysokoprężnymi, przemysł hutniczy, koksowni czy, elektrociepłownie, produkcja i późniejsze ścieranie się gum i asfaltów. Emisja WWA do atmosfery pochodzi także z gospodarstw domowych czy spalania odpadów. Dodatkowe zanieczyszczenie wód i gleb może być efektem wycieków ze zbiorników z ropą naftową oraz katastrof związanych z transportem tego paliwa.

Do organizmu wnikają drogą pokarmową z żywnością i wodą, poprzez układ oddechowy i skórę. Do układu oddechowego dostają się w postaci par lub zaadsorbowane na cząsteczkach pyłu, które mogą osadzać się w różnych odcinkach dróg oddechowych, skąd za pomocą śluzu i rzęsek mogą być usuwane do przewodu pokarmowego. Niezależnie od drogi wchłaniania WWA są szybko przenoszone z krwią do tkanek i narządów. Dzięki dobrej rozpuszczalności w lipidach łatwo przenikają przez błony komórkowe, a ze względu na powinowactwo do lipidów kumulują się w tkance tłuszczowej, w mniejszym stopniu w wątrobie, nerkach, jajnikach i śledzionie. Niezależnie od drogi narażenia WWA są wydalane z organizmu w postaci metabolitów głównie z żółcią oraz w mniejszym stopniu z moczem.

WWA charakteryzują się stosunkowo niską toksycznością ostrą, ale wysoką toksycznością przewlekłą. Wykazują toksyczność układową. W wyniku narażenia na te związki może dojść do selektywnego uszkodzenia niektórych narządów i układów np. martwicy narządów, uszkodzenia układu krwiotwórczego, chłonnego czy oddechowego.

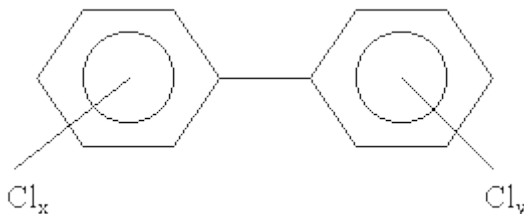
Zaliczane są do związków mutagennych i rakotwórczych. Jednakże same WWA nie wykazują aktywności kancerogennej. Dopiero ich pochodne, powstające w wyniku działania enzymów metabolicznych są związkami rakotwórczymi. Działają także teratogenicznie, cytotoksycznie, immunotoksycznie. Szczególnie wrażliwe na działanie WWA są nabłonki, szpik kostny, jądra, tkanki układu chłonnego. WWA inicjują powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS) np. anionu nadtlenowego i nadtlenu wodoru, które mogą powstawać w przebiegu przemian metabolitów WWA jakimi są chinony. Produkty utleniania WWA indukują peroksydację lipidów, która jest źródłem toksycznych produktów rozpadu lipidów (np. alkanów, alkenów, aldehydów m.in. malonodialdehydu, alkoholi), które nieodwracalnie uszkadzają ważne komórkowe

makrocząsteczki, w tym DNA. Zaburzają funkcje strukturalne i funkcjonalne białek (prowadzące do nieprawidłowości ich struktury, zmian składu aminokwasów, zmian w budowie drugo-, trzecio-, czwartorzędowych protein) oraz procesy transkrypcji, translacji i replikacji. Działają cytotoksycznie – powodują m. in. martwicę komórek kanalików nerkowych, uszkodzenie kłębuszków nerkowych, ogniskową martwicę hepatocytów i zaburzenia w strukturze komórkowej grasicy. Wpływają również na układ odpornościowy powodując spadek masy śledziony, węzłów chłonnych, obniżenie całkowitej liczby limfocytów B w śledzionie, spadek ogólnej liczby limfocytów i granulocytów kwasochłonnych, poziomu immunoglobulin IgM i IgA oraz spadek aktywności komórek NK w śledzionie. Upośledzają także syntezę limfokin.

Oddziaływanie poszczególnych WWA uzależnione jest głównie od rodzaju i stężenia związku oraz obecności innych WWA. Wykazano, iż piren bardzo wzmacnia szkodliwe działanie benzo(a)pirenu. Do grupy najbardziej kancerogennych zaliczono benzo(a)piren, dibenzo(a,h)antracen, benzo(b)fluoranten.

8.6. Polichlorowane bifenyłe (PCBs)

Polichlorowane bifenyłe (PCBs) to syntetyczne organiczne związki chemiczne, w których część atomów wodoru w cząsteczce zastąpiono atomami chloru. Są bezbarwnymi, bladeżółtymi lub brązowymi cieczami o łagodnym zapachu. Związki te są mieszaninami izomerów i kongenerów o różnej liczbie atomów chloru i ich rozmieszczeniu w cząsteczce bifenyłu, co decyduje o tempie i kierunkach przemian metabolicznych. Teoretycznie może istnieć 209 pojedynczych PCBs, ale w preparatach technicznych rzadko spotyka się więcej niż 130. Toksyczność PCBs zależy od stopnia podstawienia i budowy cząsteczki. Najbardziej toksyczne są cząsteczki o płaskiej budowie (25 kongenerów), w tym szczególnie kongenery: 77, 126 i 169 – ich toksyczność jest porównywalna do dioksyn.



Ich obecność w środowisku jest wynikiem nieświadomej lub nieodpowiedzialnej działalności człowieka.

Dzięki swoim właściwościom fizykochemicznym m.in. dobrej rozpuszczalności w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych, olejach i tłuszczach, wysokiej temperaturze zapłonu oraz wysokim przewodnictwem ciepła i dużej oporności na działanie czynników chemicznych, a także niskiej prężności par, niskim przewodnictwem elektrycznym, związki te znalazły szerokie zastosowanie w przemyśle. Używane są głównie w przemyśle elektrotechnicznym jako płyny dielektryczne w transforma-

torach i materiały izolacyjne w kondensatorach dużej mocy. Poza tym mają zastosowanie jako plastyfikatory i impregnaty, płyny hydrauliczne, materiały izolacyjne do przewodów elektrycznych, wymienniki ciepła. Poza celowym otrzymywaniem, niewielkie ilości PCBs mogą powstawać samorzutnie z odpowiednich prekursorów np. podczas spalania odpadów, chlorowania wody pitnej i ścieków, a także wybielania miazgi celulozowej chlorem.

Źródłem skażenia środowiska są składowiska odpadów, pożary urządzeń zawierających PCBs, wylewanie przepracowanych olejów bezpośrednio do gleby, wycieki z kondensatorów, transformatorów itp. PCBs przenikają do środowiska w wyniku parowania, wycieków, podczas spopielania, usuwania ścieków przemysłowych oraz składowania odpadów. Pary PCBs po przejściu do atmosfery są adsorbowane na cząstkach pyłu zawieszzonego. Wskutek opadu stałych aerozoli obecnych w powietrzu dochodzi do skażenia gleby. Do wody przedostają się głównie w miejscach odprowadzania ścieków komunalnych i przemysłowych do jezior, rzek i wód przybrzeżnych.

Polichlorowane bifenyle w warunkach *in vitro* ulegają wydajnemu rozkładowi na drodze fotolizy. Kongenery zawierające do 4 atomów chloru w cząsteczce są rozkładane przez mikroorganizmy obecne w ściekach kanalizacyjnych. Proces ten jest jednak hamowany przez kongenery zawierające większą liczbę atomów chloru.

Stosowanie PCBs zostało zakazane w Japonii w 1972, a w USA od 1977 roku. W Polsce i Unii Europejskiej ich użycie jest legalne, ale obwarowane ścisłymi ograniczeniami.

Pomimo ograniczeń i zakazu stosowania tych związków, nadal występują w środowisku naturalnym. Ze względu na powinowactwo do tłuszczów i dużej trwałości wykazują zdolność do kumulacji w organizmach żywych. Organizmy stanowiące kolejne ogniwa łańcucha pokarmowego gromadzą w swoich tkankach coraz większe ilości PCBs. Związki te występują praktycznie we wszystkich surowcach pochodzenia zwierzęcego.

Narażenie na PCBs może występować podczas pracy transformatorów, pożarów, wycieków lub rozlania tych substancji oraz w przypadku składowania odpadów niebezpiecznych, podczas oddychania skażonym powietrzem lub bezpośredniego kontaktu. Kumulują się głównie w tkance tłuszczowej oraz narządach i tkankach bogatych w lipidy.

Mechanizmy toksycznego działania polichlorowanych bifenyli oraz ich metabolitów są skomplikowane i nie do końca poznane. Wywierają niekorzystny wpływ na układ rozrodczy zwierząt (powodują zaburzenia w płodności np. zmniejszenie liczebności miotów i przeżywalności młodych, wydłużenie cyklu rujowego, obniżenie częstotliwości implantacji komórek jajowych w macicy, zaburzenia spermatogenezy), hamują lub indukują aktywność niektórych enzymów, zaburzają przyswajanie wapnia i syntezę witaminy A, wzmagają wydalanie tyroksyny z żółcią, działają cytotoksycznie, immunosupresyjne (zwiększają w ten sposób podatność na infekcje

bakteryjne i wirusowe) i karcinogennie. PCBs przechodzą przez łożysko, działają embriotoksycznie i teratogennie.

Podczas dłuższego narażenia zwierząt na PCBs wykazano stymulację hormonów estrogennych. Obok dowodów na estrogenną aktywność PCBs, pojawiają się także doniesienia dotyczące antyestrogennego działania niektórych z nich, mających zdolność do wiązania się z receptorami Ah-R obecnymi w komórkach. Nadal jednak nie wiadomo jest dlaczego związki te działają w tak odmienny sposób tj. estrogennie i antyestrogenie.

Objawy kliniczne. Toksyczność ostra dla zwierząt nie jest duża. Obserwuje się spadek masy ciała, biegunkę, wymioty, obfite łzawienie i niezborności ruchowe. U krów stwierdzano brak apetytu, spadek młeczności, wychudzenie, zmiany skórne o charakterze hyperkeratozy. U drobiu notowano brak apetytu, spadek masy ciała, obniżenie nieśności i wylęgu. W zatruciu przewlekłym występują zaburzenia w rozrodzie, spadek masy ciała oraz ogólne osłabienie. Bezpośrednią przyczyną śmierci jest zwykle odwodnienie i porażenie ośrodkowego układu nerwowego.

Zmiany anatomopatologiczne. Sekcyjnie stwierdza się stany zapalne błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz zmiany wodniczkowe wątroby.

8.7. Dioksyny

Dioksyny to potoczna nazwa grupy organicznych związków chemicznych, do których należą polichlorowane dibenzo-p-dioksyny i dibenzofurany (PCDD i PCDF). Do grupy tej zalicza się również polichlorowane bifenyle (PCBs). Są to aromatyczne związki o podobnych właściwościach chemicznych i dużej trwałości termodynamicznej. Ze względu na ilość i miejsce podstawienia atomów chloru wyróżniamy 75 izomerów PCDD i 135 izomerów PCDF (tzw. kongenerów). Ze względu na toksyczność dla człowieka za najbardziej niebezpieczne uważa się jedynie 17 kongenerów (7 dioksyn i 10 furanów) i zwykle tylko te oznaczane są w próbkach środowiskowych. Dlatego też w potocznym rozumieniu nazwa „dioksyny” funkcjonuje tylko dla tych 17 związków. Dibenzo-p-dioksyna i dibenzofuran mogą być także podstawione innymi chlorowcami bromem, jodem, fluorem. Istnieją także pochodne mieszane. Z tego względu ogólna ilość związków, które możemy sklasyfikować jako „dioksyny” sięga kilku-kilkunastu tysięcy.

Polichlorowane dibenzo-p-dioksyny i dibenzofurany, podobnie jak sama dibenzo-p-dioksyna i dibenzofuran, są bezbarwnymi ciałami stałymi, o temperaturach topnienia powyżej 100°C, niskich prężnościach par i wysokich temperaturach wrzenia. Są to substancje lipofilne, słabo rozpuszczające się w wodzie, względnie dobrze w rozpuszczalnikach polarnych. Są dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, a ich rozpuszczalność zwiększa się wraz z liczbą atomów chloru w cząsteczce. Związki te są wyjątkowo trwałe i stabilne termodynamicznie oraz odporne na działanie czynników środowiskowych. Są odporne na działanie umiarkowanych kwasów i zasad oraz czynników utleniających innych niż tlen. Cechują się długimi okresami połowicznego

rozpadu (od kilku tygodni, miesięcy i lat w organizmach żywych do nawet 100 lat w przyrodzie nieożywionej).

Dioksyny powstają w każdym procesie termicznym, jeśli w środowisku występuje materia organiczna, chlor, temperatura 200-900°C, mały dopływ tlenu i obecność wody. Powstają również w wielu procesach technologicznych, w których używany jest chlor np. przemyśle tekstylnym, papierniczym, do produkcji środków ochrony roślin (powstają jako produkt uboczny przy produkcji herbicydów pochodnych kwasów chlorofenoksykarboksylowych).

Bezpośrednim, znaczącym źródłem tych związków są procesy spalania substancji organicznych m.in. tworzyw sztucznych. Z badań wynika, że głównym źródłem emisji dioksyn do atmosfery są pożary lasów. Szacuje się, że roczna ich emisja na całej kuli ziemskiej wynosi kilkaset kilogramów. Jest to co najmniej o rząd wielkości więcej niż wydostaje się ze wszystkich źródeł przemysłowych razem wziętych.

Polichlorowane dibenzo-p-dioksyny i dibenzofurany uważane są za związki wysoce toksyczne, przy czym stopień toksyczności zależy od ilości i miejsca podstawników chlorowych. Każdy z 210 kongenerów PCDD/Fs ma inną toksyczność. Przyjmuje się, że kongenery mające od 1 do 3 podstawników nie wykazują toksyczności, albo tak znikomą, że nie oznacza się ich stężenia w elementach środowiska. Za najbardziej toksyczne uważa się kongenery posiadające podstawniki w pozycjach 2, 3, 7 i 8. Dla oszacowania toksyczności dioksyn służy współczynnik równoważny toksyczności (TEF), który pozwala na ocenę toksyczności poszczególnych kongenerów w stosunku do najbardziej toksycznej dioksyny 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioksyny (2,3,7,8-TCDD), dla której TEF przyjmuje się równy jedności. Całkowity poziom toksyczności mieszaniny różnych dioksyn określa tzw. równoważnik toksyczny (TEQ - ang. toxic equivalent). Stanowi on sumę iloczynu stężeń poszczególnych kongenerów i odpowiadających im jednostkowym współczynnikiem TEF. Jest to wartość masowa, zwykle wyrażona w pg. Najbardziej niebezpiecznym kongenerem jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioksyna (2,3,7,8-TCDD), oznaczana często jako TCDD. Druga pod względem toksyczności jest 1,2,3,7,8-PCDD, dwukrotnie mniej toksyczna niż TCDD. Pozostałe dioksyny są znacznie mniej toksyczne od wyżej wymienionych.

Wrażliwość zwierząt na ostre działanie toksyczne 2,3,7,8-TCDD po podaniu *per os* (Brzeski 2011).

Zwierzę	LD ₅₀ [mg/kg]
Świnka morska	0.001
Małpa	0.070
Szczur	2.000
Pies	3.000
Chomik	5.000

Do organizmu dioksyny dostają się drogą pokarmową (ok. 90%), aerogenną oraz przez skórę. Istotnym czynnikiem sprzyjającym wnikaniu tych związków jest ich lipofilność, dzięki czemu mogą być transportowane i kumulowane w organizmie.

Narzędem docelowym i miejscem gromadzenia się dioksyn jest wątroba, tkanka tłuszczowa i skóra. Transport do tkanek i narządów wewnętrznych odbywa się dzięki lipidom i lipoproteinom osocza krwi. Eliminacja tych związków z organizmu jest powolna. Średni okres połowicznego zaniku wynosi od 7 do 11 lat.

Mechanizm działania toksycznego dioksyn nie został jeszcze dokładnie poznany. Wykazano, że najbardziej wrażliwy na działanie dioksyn jest układ immunologiczny. Wpływają one na wiele procesów odpornościowych, które związane są z występowaniem zespołu chlorakne, przebiegającego w postaci przewlekłych alergii skórnych. Oddziałują na syntezę kwasów nukleinowych i ich replikację oraz syntezę węglowodanów i lipidów. Indukują aktywność wielu enzymów np. oksydaz wątrobowych, hydroksylazy anilinowej, benzopirenowej, aryłowowęglowodorowej, cytochromu P450, cytochromu B5, syntazy kwasu 5-aminolewulinowego. Zaburzają równowagę oksydacyjną w organizmie. Ze względu na budowę zbliżoną do hormonów steroidowych, wpływają na tarczycę i gruczoły płciowe, endometrium macicy oraz inne narządy, w których wytwarzane są hormony, powodując zaburzenia gospodarki hormonalnej. Oddziałują na syntezę, wydzielanie, transport oraz eliminację hormonów. Upośledzają także wiązanie hormonów z odpowiednim receptorem oraz wpływają na procesy sprzężenia zwrotnego w osi podwzgórze-gruczoł obwodowy.

Efekty oddziaływania dioksyn na ludzi i zwierzęta są wielokierunkowe. Powodują one uszkodzenie wątroby, trzustki, nerek, układu pokarmowego i immunologicznego. Obniżenie odporności immunologicznej może prowadzić do wzrostu podatności na różnego typu infekcje, zaburzenia psychomotoryczne, choroby tarczycy, do wzrostu zachorowań na nowotwory, obniżenia płodności, torbielowatości jajników czy zmian neurodegeneracyjnych. Niekorzystnie wpływają także na transport i metabolizm retinoidów. Wywołują również zaburzenia w gospodarce węglowodanowej oraz aktywności enzymów mikrosomalnych.

Ze względu na wszechobecność dioksyn, całkowite ich wyeliminowanie ze środowiska bytowania ludzi i zwierząt jest praktycznie niemożliwe. Kontrola narażenia na dioksyny ma na celu ocenę ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków zdrowotnych wynikających z ekspozycji na te związki i powinna być skoncentrowana na redukcji emisji dioksyn do środowiska i zaniechania procesów technologicznych będących źródłami ich powstawania.

9. ZATRUCIA WYBRANYMI PESTYCYDAMI (ŚRODKAMI OCHRONY ROŚLIN)

9.1. Ogólna charakterystyka pestycydów

Pestycydy to bardzo liczna i zróżnicowana grupa związków chemicznych. Nazwa pochodzi od połączenia łacińskich słów *pestis* (zaraza, szkodnik) i *cedeo* (niszczyć, zabijać). Według definicji Amerykańskiej Agencji ds. Ochrony Środowiska (EPA) pestycyd jest to substancja lub mieszanina substancji wykazująca zdolność niszczenia, odstraszania lub hamowania rozwoju szkodników.

Pestycydy są to związki chemiczne pochodzenia naturalnego lub syntetycznego stosowane do:

- niszczenia pasożytów roślin, zwierząt, człowieka
- zwalczania chorób roślin
- regulowania wzrostu roślin lub ich części
- usuwania chwastów
- kontrolowania ilości (lub wabienia) szkodników niszczących rośliny w całości lub w części
- ochrony produktów żywnościowych
- do niszczenia żywych organizmów, uznanych za szkodliwe w budynkach inwentarskich, mieszkalnych, szpitalnych i magazynach

Najważniejsze wymagania stawiane obecnie pestycydom to:

- wysoka skuteczność w niskich dawkach
- niewielka szkodliwość substancji czynnej i jej metabolitów dla organizmów nie objętych celem zabiegu
- brak bioakumulacji i szkodliwych pozostałości w środowisku
- opłacalność stosowania

Pozytywne skutki stosowania pestycydów:

- znaczne zwiększenie plonów uzyskiwanych z upraw roślin jadalnych
- zwiększenie produkcji produktów pochodzenia zwierzęcego np. mleka, jaj, mięsa, skór
- ograniczenie strat w czasie transportu i przechowywania żywności
- ograniczenie lub zlikwidowanie wielu chorób zakaźnych przenoszonych przez owady (np. dżuma, żółta febra, malaria, wirusowe zapalenie mózgu)
- zmniejszenie częstości epidemii wśród zwierząt hodowlanych i ptactwa
- wzrost higieny życia osobistego przez niszczenie domowych insektów (pcheł, wszy, karaluchów, mrówek)
- ochrona lasów przed szkodnikami, co przyczynia się do zwiększenia produkcji drewna i owoców leśnych
- przedłużenie czasu eksploatacji dróg, torów i lotnisk dzięki zapobieganiu rozwojowi niszczących je chwastów

Główne skutki ujemne stosowania pestycydów:

- zatrucia zwierząt domowych i ludzi pestycydami - zajmują jedno z czołowych miejsc wśród zatruć chemicznych
- zatrucia te występują nie tylko w formie ostrych zatruć, ale również zatruć przewlekłych, które są często bardziej niebezpieczne dla organizmu i środowiska
- niszczą organizmy pożyteczne bytujące na danym obszarze, co w niektórych przypadkach może prowadzić do przerwanie łańcucha pokarmowego
- w wyniku znoszenia pestycydów przez wiatr lub splukiwania ich przez ulewne deszcze dochodzi do skażenia zbiorników i cieków wodnych, gleb (zanieczyszczenie środowiska)
- uodpornienie się agrofagów (niepożądane organizmy np. patogeny, szkodniki, chwasty) na pestycydy

Bezpośrednie skutki ujemne dla ludzi i zwierząt:

- zatrucia ostre – awaryjne, zawodowe, środowiskowe, a także omyłkowe i świadome
- zatrucia przewlekłe – w wyniku kumulacji małych dawek pestycydów w organizmie, a także kumulacji czynnościowej
- skutki odległe:
 - mutagenne
 - teratogenne
 - rakotwórcze
 - neurotoksyczne (ośrodkowe i obwodowe)
 - immunotoksyczne
 - embriotoksyczne, upośledzenie rozrodu i rozwoju
 - wpływ na gospodarkę hormonalną organizmu

Celem klasyfikacji pestycydów jest określenie właściwości substancji aktywnych oraz preparatów chemicznych, dzięki czemu możliwa jest identyfikacja zagrożeń mogących wystąpić podczas ich produkcji, transportu, dystrybucji i stosowania. W praktyce stosuje się najczęściej trzy główne kryteria podziału pestycydów:

- przeznaczenie (kierunek zastosowania)
- budowa chemiczna
- toksyczność

Uwzględniając przeznaczenie pestycydów wyodrębnia się następujące grupy:

- zoocydy - środki do zwalczania szkodników
 - insektycydy – środki owadobójcze
 - akarycydy – środki roztoczebójcze
 - nematocydy – środki nicieniobójcze
 - rodentocydy – środki gryzoniobójcze
 - moluskocydy – środki do zwalczania mięczaków
 - limacydy – środki do zwalczania ślimaków nągich
 - larwicydy – środki do zwalczania larw

- aficydy – środki do zwalczania mszyc
- owicydy – środki do niszczenia jaj owadów i roztoczy
- talpicydy – środki kretobójcze
- fungicydy – środki grzybobójcze i grzybobstatyczne
- wirowicydy – środki wirusobójcze
- bakteriocydy – środki do zwalczania bakterii
- algicydy – środki glonobójcze
- herbicydy – środki chwastobójcze
- regulatory wzrostu roślin – preparaty stymulujące lub hamujące procesy życiowe roślin:
 - defolianty – środki do odlistniania roślin
 - desykanty – środki do wysuszania zielonych części roślin
 - defloranty – środki do usuwania nadmiernej ilości kwiatów
 - arborycydy – środki do niszczenia roślin zdrewniałych (krzewów i drzew)
- atraktanty – substancje zwabiające
- repelenty – substancje odstraszające
- fumiganty – środki do gazowania
- synergetyki – środki potęgujące działanie innej substancji
- feromony – chemiczne informatory owadów w ramach gatunku

Pod względem struktury chemicznej pestycydy dzieli się na nieorganiczne i organiczne, przy czym nieorganiczne stosuje się obecnie bardzo rzadko. Wyróżnia się kilkanaście podstawowych grup związków chemicznych, w którym mieści się większość pestycydów:

- estry kwasu fosforowego
- pochodne kwasów karbaminianowych
- pochodne kwasu ditiokarbaminowego
- pyretroidy syntetyczne
- alifatyczne i aromatyczne połączenia Cl
- pochodne kwasów fenoksykarboksylowych
- pochodne triazyny
- pochodne nitrofenoli
- pochodne mocznika
- inne

Podstawowym kryterium toksyczności pestycydów w stosunku do organizmów żywych jest wielkość dawki LD_{50} . Zgodnie z polskimi uregulowaniami prawnymi (Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 5 marca 2002 r.) środki ochrony roślin dzieli się na klasy toksyczności dla ludzi.

Zasady klasyfikacji środków ochrony roślin w zakresie toksyczności dla ludzi

Określenie toksyczności	Toksyczność ostra doustna środka (szczur) LD ₅₀ (mg/kg m.c.)	Toksyczność ostra skórna środka (szczur lub królik) LD ₅₀ (mg/kg m.c.)	Toksyczność ostra inhalacyjna środka (szczur) LC ₅₀ (mg/dm ³ /4h)
Bardzo toksyczne T+	<25	<50	<0.25 - aerozole <0.5 - gazy i pary
Toksyczne T	25<LD ₅₀ <200	50<LD ₅₀ <400	0.25<LC ₅₀ <1 - aerozole 0.50 <LC ₅₀ <2 - gazy i pary
Szkodliwe Xn	200<LD ₅₀ <2000	400<LD ₅₀ <2000	1<LC ₅₀ <5 – aerozole 2<LC ₅₀ <20 – gazy i pary
Pozostałe	>2000	>2000	>5 – aerozole >20 – gazy i pary

Objaśnienia:

Toksyczność ostra - zdolność substancji do wywoływania efektu toksycznego po jego podaniu do organizmów w dawce jednorazowej lub po jednorazowym narażeniu.

LD₅₀ - statystycznie obliczona, na podstawie wyników badań, ilość substancji chemicznej, która powoduje śmierć 50% organizmów badanych po jej podaniu w określony sposób.

LC₅₀ - statystycznie obliczone stężenie substancji chemicznej w medium środowiskowym powodujące śmierć 50% organizmów danej populacji w określonych warunkach.

Zasady klasyfikacji środków ochrony roślin w zakresie toksyczności dla pszczół

Określenie toksyczności	Toksyczność kontaktowa środka µg/pszczolę	Toksyczność żołądkowa środka µg/pszczolę	Aktywność gazowa środka µg/pszczolę
Bardzo toksyczne	<0.6	<1.5	występuje
Toksyczne	0.6-3	1.5-6	możliwe
Szkodliwe	3-15	6-100	brak
Pozostałe	>15	>100	brak

Komitet Ekspertów ds. Pestycydów Światowej Organizacji (WHO) zaleca klasyfikację pestycydów opartą na zróżnicowaniu substancji czynnych i postaci użytkowych w zależności od stopnia zagrożenia (Seńczuk 2006).

Klasa	LD ₅₀ dla szczura per os (mg/kg masy ciała)			
	doustnie		naskórnice	
	stałe*	ciekle	stałe*	ciekle
Ia niezwykle toksyczne	5 lub mniej	20 lub mniej	10 lub mniej	40 lub mniej
Ib bardzo toksyczne	5 – 50	20 – 200	10 – 100	40 – 400
II średnio toksyczne	50 – 500	200 – 2000	100 – 1000	400 – 4000
III mało toksyczne	ponad 500	ponad 2000	ponad 1000	ponad 4000

* odnosi się do stanu fizycznego substancji czynnej lub użytkowej

Bardzo ważną cechą pestycydów jest ich trwałość w środowisku. Decyduje ona nie tylko o skuteczności działania danego preparatu, lecz także wpływa na to, czy produkty rolne mogą być bezpiecznie spożywane przez człowieka lub zwierzęta. Biorąc pod uwagę czas potrzebny do rozkładu pestycydów w środowisku w 75-100%, dzieli się je na cztery grupy (Biziuk 2001):

- bardzo trwałe, o nieokreślonej trwałości sięgającej 20-30 lat
- trwałe, rozkładające się w środowisku w czasie 2-5 lat
- umiarkowanie trwałe, których rozkład trwa od 1-18 miesięcy
- nietrwałe, rozkładające się w czasie 1-12 tygodni

Postać pestycydu oraz sposób jego zastosowania zależą od rodzaju zwalczanego szkodnika oraz rodzaju chronionych upraw. Dobór odpowiedniej formy użytkowej preparatu wpływa na skuteczność zabiegu, jak również na stopień zanieczyszczenia środowiska.

Najczęściej stosowane formy użytkowe pestycydów wraz z kodami:

- CB - koncentrat do sporządzania przynęt
- DP - proszek do opylania
- DS - proszek do suchego zaprawiania nasion
- EC - koncentraty do sporządzania emulsji wodnej
- ES - emulsja do zaprawiania nasion
- FT - tabletki emitująca dym
- GB - przynęta granulowana
- GG - makrogranule (granule o cząstkach wielkości 2.000-6.000 μm)
- MG - mikrogranule (granule o cząstkach wielkości 100-600 μm)
- OL - proszek do sporządzania zawiesiny olejowej
- SC - koncentrat zawiesinowy do bezpośredniego stosowania
- SG - granule rozpuszczalne w wodzie
- ST - tabletki rozpuszczalne w wodzie
- WG - granulki do sporządzania zawiesiny wodnej
- WP - proszki do sporządzania zawiesiny wodnej

Omówiona w niniejszym opracowaniu toksykologia środków ochrony roślin została ograniczona do grup pestycydów najczęściej stosowanych oraz o największym znaczeniu z punktu widzenia zagrożeń indywidualnych i środowiskowych.

9.2. Insektycydy (środki owadobójcze)

Do grupy insektycydów zaliczamy substancje pochodzenia naturalnego (roślinne) oraz syntetyczne związki chemiczne nieorganiczne i organiczne. Największe znaczenie mają związki organiczne. Insektycydy używane są do zwalczania szkodników w uprawach rolnych, pasożytów zwierząt, w magazynach z żywnością, a także w higienizacji pomieszczeń. Najczęściej stosowane insektycydy należą do czterech grup związków chemicznych różniących się budową chemiczną i działaniem na organizm ludzi i zwierząt. Są to insektycydy:

- chloroorganiczne

- fosforoorganiczne
- karbaminowe
- pyretroidowe

9.2.1. Insektycydy chloroorganiczne (polichlorowane węglowodory)

Obejmują liczną grupę związków chemicznych różniących się budową oraz różną zawartością atomów chloru w cząsteczce. Różnice w budowie chemicznej determinują szerokie spektrum właściwości fizykochemicznych i oddziaływań biologicznych. Stosowane są w ochronie plodów rolnych, akcjach higieniczno-sanitarnych (likwidacja owadów będących wektorami chorób zakaźnych – komary, muchy, pchły, wszy). Niektóre znalazły zastosowanie jako herbicydy, fungicydy. Do tej grupy insektycydów należy: DDT, lindan, aldryna, dieldryna, heptachlor, metoksychlor, endryna, endosulfan, toksafen i inne. Grupa tych związków często określana jest mianem „pierwszej generacji insektycydów”. Były powszechnie stosowane w latach 1940-1960 ze względu na dużą skuteczność w działaniu, jak również niską cenę produkcji. Obecnie używane są tylko w ograniczonym zakresie. W Polsce od 1973 roku wprowadzono ograniczenie ich stosowania.

Toksyczność wybranych insektycydów chloroorganicznych

Nazwa zwyczajowa	Gatunek	LD ₅₀ per os (mg/kg m.c.)	Klasa toksyczności
DDT	szczur pies owca	250-300 500-700 powyżej 1000	II (wycofane w 1973 r.)
Aldryna	szczur pies bydło cielęta	39-60 70-90 25-50 2,5	I (wycofane ze stosowania)
Dieldryna	szczur pies	40-60 70-90	II (wycofane ze stosowania)
Metoksychlor	szczur owce bydło	5000 2000 500	IV
Endosulfan	szczur	40-100	I
Heptachlor	szczur cielęta owce.	75-135 15-25 25-50	I
Toksafen	szczur cielęta pies kot	40 5 20 20	I

Związki należące do tej grupy insektycydów w większości mają formę kryształiczną lub oleistych cieczy, często o charakterystycznej woni. Źle rozpuszczają się

w wodzie, dobrze natomiast w większości rozpuszczalników organicznych, a bardzo dobrze w tłuszczach. Charakteryzują się dużą odpornością na wpływ czynników zewnętrznych tj. temperatury, wilgotności, światła. Kumulują się we wszystkich elementach ekosystemu. Działają przede wszystkim kontaktowo, ale także włąębnie. Łatwo rozprzestrzeniają się w skali globalnej, czemu sprzyja ich reaktywna lotność (stwierdza się ich obecność nawet w tkankach zwierząt bytujących na obszarach polarnych). Do organizmu wnikają przez błony śluzowe, drogi oddechowe, przewód pokarmowy i przez nie uszkodzoną skórę. Mają zdolność przenikania przez bariery ustrojowe jak łożysko i bariera krew-mózg. Odkładają się w tkankach organizmów żywych, zwłaszcza w tkance tłuszczowej oraz w narządach zawierających lipidy: w wątrobie, nerkach, mózgu oraz sercu. Gromadzenie tych węglowodorów w tkance tłuszczowej ma charakter detoksykacji. Ograniczona jest w ten sposób ilość związku, która dociera do miejsca działania toksycznego. Może to jednak być przyczyną zatrucia w przyszłości, gdy organizm uruchomi substancje zapasowe zgromadzone w postaci tkanki tłuszczowej, a wraz z nimi nagromadzone trucizny. Polichlorowane węglowodory trudno ulegają przemianom metabolicznym w organizmie i są powoli wydalane z moczem i kałem. Posiadają bardzo długi $t_{1/2}$ w organizmie wynoszący lata, a nawet dziesiątki lat (związki persystentne).

Trwałość niektórych pestycydów chloroorganicznych w środowisku (Biziuk 2001)

Związek	Czas rozkładu w 95% (lata)
DDT	4 - 30
γ -HCH	3 - 10
Aldryna	1 - 6
Dieldryna	5 - 25
Heptachlor	3 - 5

W odniesieniu do ssaków insektycydy chloroorganiczne zaliczane są na ogół do związków o stosunkowo małej toksyczności ostrej. Jednak ze względu na dużą trwałość, zdolność kumulacji w organizmie i powolne wydalanie, stanowią większe potencjalne zagrożenie działania przewlekłego.

Mechanizm działania toksycznego dotychczas nie został dokładnie wyjaśniony. Działanie neurotoksyczne DDT wiąże się z bezpośrednim wpływem na włókna nerwów czuciowych i ruchowych w korze mózgu oraz hamowaniem czynności pompy sodowo-potasowej błony presynaptycznej neuronów. Ponadto powodują zaburzenia przekazywania neuronalnego poprzez wpływ na poziom amin katecholowych, indoloamin i GABA. Niektóre węglowodory chlorowane (DDT, heptachlor) są inhibitorami enzymów cyklu oddechowego i przemiany węglowodanowo-fosforanowej, co prowadzi do niedotlenienia tkanki mózgowej. Cyklodieny (np. dieldryna) zaburzając przemiany aminokwasów zwiększają zawartość amoniaku w mózgu, co prowadzi do pobudzenia komórek nerwowych. Insektycydy chloroorganiczne są truciznami wieloukładowymi i w różny sposób uszkadzają liczne narządy: zwłaszcza

wątrobę i nerki, które uczestniczą w procesie ich detoksykacji i wydalania. Powodują zaburzenia w przemianie estrogenów, kortykosterydów i witaminy D oraz obniżają poziom witaminy A. Związki te wykazują działanie karcinogenne - uważa się że powodują głównie nowotwory wątroby. Ponadto zaburzają gospodarkę wapniowo-fosforanową i wytwarzanie skorupki jaj (u ptaków).

Objawy zatrucia ostrego występują w ciągu kilkadziesiąt minut do kilku godzin, zależnie od dawki i drogi narażenia. Początkowo obserwuje się niepokój, zwierzęta są lękliwe. Wykazują nadmierną pobudliwość nerwową, mogą być agresywne. Występuje utrata łaknienia, wymioty, biegunka, obfite ślinienie, duszność, zaburzenia czynności serca, zaburzenia w koordynacji ruchów, zwierzęta potykają się przy chodzeniu. Pojawiają się drżenia powłok i mięśni, a później uogólnione ciężkie drgawki kloniczne (podobnie jak przy strychninie), Zwierzęta często mają głowę opuszczoną między przednie kończyny. Niekiedy występuje uszkodzenie szpiku kostnego z niedokrwistością. Bezpośrednią przyczyną zgonu jest porażenie ośrodka oddechowego i zapaść naczyniowa.

Zatrucie przewlekłe charakteryzuje się ogólnym osłabieniem, brakiem łaknienia, wychudzeniem, wzmożoną pobudliwością nerwową, drznięmi mięśniowymi, niedokrwistością, zaburzeniami w koordynacji ruchów.

Zmiany anatomopatologiczne są zwykle słabo wyrażone i mało specyficzne. Można stwierdzić przekrwienie mózgu, zwyrodnienie komórek mięszu wątroby, zwyrodnienie komórek nabłonka kanalików nerkowych, obrzęk płuc lub toksyczne zapalenie płuc oraz wybroczyny pod wsierdziem i nasierdziem.

W diagnostyce zatruc pomocne są wyniki badań zawartości insektycydów chloroorganicznych w wątrobie i mózgu. Badania mogą dotyczyć również innych tkanek np. nerek, tłuszczu. Obecność tych związków w tkankach nie oznacza jednak zatrucia, a wskazuje na stopień narażenia.

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki, leczenie wyłącznie objawowe. W przypadku skażenia skóry myje się ją dużą ilością ciepłej wody z mydłem. Przy zatruciach drogą pokarmową prowokuje się wymioty. Można wykonać płukanie żołądka z dodatkiem dużej ilości węgla aktywowanego. Podaje się dożylnie glukonian wapnia, a przypadku drgawek diazepam. Przy silnym pobudzeniu pochodne kwasu barbiturowego np. fenobarbital. Ponadto stosuje się środki podtrzymujące pracę serca i układu oddechowego. Nie należy podawać mleka i oleju rycynowego, gdyż nasilają wchłanianie insektycydów chloroorganicznych. Przez cały okres leczenia obowiązuje dieta uboga w tłuszcze.

9.2.2. Insektycydy fosforoorganiczne

Jest to druga generacja insektycydów, która zastąpiła insektycydy chloroorganiczne. Powszechnie zaczęto stosować je w latach 70-tych. Są to najczęściej połączenia estrowe kwasu fosforowego, tiofosforowego, pirofosforowego bądź też fosfonowego. Obejmują toksycznie działające połączenia organiczne fosforu, które można przedstawić ogólnym wzorem:



gdzie:

R – rodnik metylowy lub etylowy (CH_3 , C_2H_5)

A – atom siarki lub tlenu

X – różne podstawniki (grupy kwasowe, chlorowec, CN, reszty fenylowe, łańcuchy alifatyczne, aryłowe)

Są to związki powszechnie stosowane do zwalczania szkodników roślin i zwierząt oraz do dezynsekcji pomieszczeń (likwidacja mrówek, karaluchów, prusaków). Używane są do zwalczania inwazji pasożytów u zwierząt (głównie pasożytów zewnętrznych). Na zatrucia wrażliwe są wszystkie gatunki zwierząt. Bardzo łatwo wchłaniają się z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, przez błony śluzowe, a nawet przez nie uszkodzoną skórę. Dobra rozpuszczalność w tłuszczach ułatwia im przenikanie przez bariery lipidowo-białkowe i rozprzestrzenianie się po całym organizmie. Ulegają szybkim przemianom metabolicznym i wydalaniu przez nerki i przewód pokarmowy, wskutek czego nie kumulują się.

Toksyczność wybranych insektycydów fosforoorganicznych

Nazwa substancji czynnej	LD ₅₀ szczur (mg/kg m.c.)		Klasa toksyczności
	podanie <i>per os</i>	podanie na skórę	
Paration	3-24	4-21	I
Chlorfenwinfos	10-39	31	I
Dimetoat	215-387	100-600	II
Fenitroton	242-800	>890	III
Malation	885-1375	4000-4440	IV
Trichlorfon	450-630	>2800	III
Chlorpiryfos	95-270	2000	II-III
Diazynon	300-400	>2000	III
Dichlorfos (DDVP)	25-80	59-107	II
Fention	178	275	III

Głównymi przyczynami zatruc zwierząt tą grupą związków jest nieprawidłowe ich stosowanie (zatrucia przypadkowe) lub zamierzone użycie (zatrucia celowe). Do zatruc może również dochodzić w wyniku występowania gatunkowej i osobniczej wrażliwości zwierząt (szczególnie u psów i kotów) jak również kombinacyjnego podania innych substancji stosowanych do zwalczania robaczy przewodu pokarmowego (np. niklozamid, levamizolu, fipronilu, embonianu pyrantelu).

Mechanizm działania toksycznego związków fosforoorganicznych polega na hamowaniu aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) i innych niespecyficznych esteraz, poprzez fosforylację, przy grupie –OH seryny w centrum esterazowym enzymu. Cholinoesterazy są enzymami rozkładającymi estry choline, a ich funkcja fizjologiczna polega na ograniczeniu czasu działania acetylocholine wskutek jej hydrolizy do choline i kwasu octowego. Mechanizm ten jest taki sam dla wszystkich insektycydów tej grupy, niezależnie od ich budowy chemicznej. Różnica polega na

tym, że insektycydy fosforoorganiczne, u których w cząsteczce fosfor jest połączony z tlenem (P=O) hamują enzymy bezpośrednio, natomiast gdy fosfor jest połączony z siarką (P=S) pośrednio tzn., że substancja macierzysta musi ulec w organizmie oksydacji (głównie w wątrobie), w wyniku czego powstaje metabolit (okson), który ma silniejsze właściwości hamowania aktywności enzymów. W ten sposób działają tio- i ditiofosforany np. paration, malation, fenitrothion, a powstające tlenowe metabolity to odpowiednio: paraokson, malaokson, fenitrookson. Efektem zahamowania aktywności enzymów z grupy esteraz cholinowych jest wzrost stężenia endogennej acetylocholin w organizmie oraz jej wiązanie do receptorów muskarynowych i nikotynowych w obwodowym, a także ośrodkowym układzie nerwowym i wystąpienie objawów endogennego zatrucia tym neuroprzebiegiem. Blokowanie enzymu jest reakcją odwracalną, ale dynamika wiązania jest znacznie szybsza i silniejsza niż rozkładu. Stopień hamowania esterazy przez ten sam związek fosforoorganiczny nie jest jednakowy w różnych tkankach.

Objawy kliniczne zatrucia ostrego. Nadmierne gromadzenie się acetylocholin w organizmie doprowadza do pobudzenia receptorów cholinergicznyc: M – muskarynowych i N – nikotynowych. Objawy pojawiają się zwykle w kilka minut do kilku godzin od narażenia i mogą się utrzymywać od kilku do kilkunastu dni, a nawet kilku tygodni. Związki występujące w obrotach przeciwpasożytniczych powoli uwalniają substancje aktywne, stąd objawy zatrucia mogą trwać dłużej.

Objawy muskarynowe wynikają z nadpobudzenia receptorów muskarynowych pozazwojowych nerwów cholinergicznyc w układzie oddechowym, przewodzie pokarmowym, sercu, nerkach, gruczołach ślinowych, żrenicy i mięśniach (zazwyczaj pojawiają się jako pierwsze). W pierwszym etapie obserwuje się ślinotok, łzawienie, wzmożone wydzielanie potu, częste oddawanie moczu i kału w połączeniu z silnym bólem w jamie brzusznej. Ponadto występuje silne zwężenie żrenicy z brakiem reakcji na światło, surowiczo-śluzowy wypływ z nosa, duszność (na skutek skurczu oskrzeli), bradykardia, biegunka, wymioty, bledość powłok.

Objawy nikotynowe wynikają z nagromadzenia acetylocholin w synapsach autonomicznego układu nerwowego (części współczulnej i przywspółczulnej) oraz płytkach motorycznych mięśni szkieletowych. Występują one w drugiej kolejności. Obserwuje się skurcze i bolesność mięśni, drżenia włókienkowe mięśni szkieletowych, nagłe spastyczne skurcze, niedowłady, osłabienie i porażenia mięśni na skutek braku możliwości odbudowania potencjału komórek przed następnym skurczem. Charakterystycznym objawem jest zmieniająca się w czasie trwania zatrucia częstotliwość akcji serca (bradykardia-tachykardia). Ponadto u zwierząt występuje przyspieszenie i pogłębienie oddechów oraz wzrost ciśnienia krwi.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego wynikają z bezpośredniego wpływu nagromadzonej acetylocholin na receptory cholinergiczne komórek nerwowych w OUN. Początkowo obserwuje się zarówno stan pobudzenia, jak i depresji. Stwierdza się niepokój, nadmierne pobudzenie, które może prowadzić do wystąpienia drgawek klonicznych lub kloniczno-tonicznych. Ponadto występują

zaburzenia w oddychaniu oraz zmniejszenie wrażliwości na bodźce zewnętrzne. Śmierć następuje w wyniku porażenia ośrodka oddechowego.

Zatrucia mogą przebiegać w postaci lekkiej (przeważają objawy muskarynowe), lekkociężkiej (występują objawy muskarynowe i nikotynowe) oraz ciężkiej (występują dodatkowo objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego).

Przewlekłe zatrucie insektycydami fosforoorganicznymi nie wynika z kumulacji materialnej. Związane jest z wielokrotnym podaniem niewielkich dawek insektycydów drogą doustną lub przedłużonym narażeniem drogą dermalną, co powoduje pogłębiające się powolne zmniejszenie aktywności cholinoesterazy i rozwój zatrucia związany z tzw. kumulacją skutku biologicznego. Objawy zatrucia są podobne jak w przypadku zatrucia ostrego, ale słabiej nasilone. Trzeba jednak pamiętać, że w przypadku tego rodzaju zatrucia może dochodzić do tzw. zespołu pośredniego związanego z wytworzeniem tolerancji receptorów cholinergicznymi (szczególnie muskarynowych) na skutek ciągłej ich stymulacji przez acetylocholinę. Zespół ten występuje między ostrym kryzysem cholinergicznym z drżeniami mięśniowymi oraz osłabieniem kończyn, a opóźnioną neurotoksycznością. Objawy zatrucia pojawiają się mniej więcej po 3-10 dniach od narażenia. Charakteryzują się odwracalnym osłabieniem mięśni szyi i kończyn górnych.

Związki fosforoorganiczne oprócz objawów związanych z hamowaniem esteraz w organizmie, mogą powodować wiele innych ubocznych efektów. Uszkadzają szereg narządów, głównie wątrobę. Wykazują niekorzystne działanie na układ krwiotwórczy, odpornościowy, hormonalny, jak również mogą działać kancerogenne, mutagenne, teratogenne. Ma to duże znaczenie w ocenie efektów toksycznego działania, zwłaszcza przy narażeniu przewlekłym na tą grupę związków.

Niektóre insektycydy fosforoorganiczne (np. DFP, metyloparation) mogą powodować wystąpienie, w okresie dwóch lub kilku tygodni po zatruciu ostrym, specyficznego rodzaju zatruc, określanego mianem „opóźnionego działania neurotoksycznego”. Zatrucie to ma charakter neuropatii obwodowej i przebiega wśród objawów opóźnionej polineuropatii związanej z postępującym zwyrodnieniem nerwów czuciowych i ruchowych. Objawia się to porażeniem kończyn dolnych (zwierzęta, ludzie), niezdolnością ruchów, zaburzeniami czuciowymi i porażeniami. Badaniem histopatologicznym nerwów obwodowych stwierdza się zwyrodnienie nerwów długich w części dystalnej z wtórną demielinizacją osłonek. Przyczyną wystąpienia tych objawów jest hamowanie, w wyniku fosforylacji, przez związki fosforoorganiczne tzw. esterazy neurotoksycznej (NTE). Aktywność esterazy neurotoksycznej może być oznaczana w limfocytach, płytkach krwi, a także w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Jednakże mimo wieloletnich badań, wartość progowa, czyli procent zahamowanie aktywności NTE, przy której mogą wystąpić objawy opóźnionej polineuropatii nie jest znana.

Zmiany anatomopatologiczne. W przypadku zatruc insektycydami fosforoorganicznymi brak jest swoistych zmian anatomopatologicznych. W obrazie sekcyjnym stwierdza się zazwyczaj zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego,

zwrodnienie wątroby i nerek. Treść przewodu pokarmowego jest przeważnie płynna i często ma charakterystyczną woń pestycydu. Może także wystąpić przekrwienie i obrzęk płuc oraz zwiększona ilość wydzieliny w oskrzelach.

Rozpoznanie zatrucia opiera się najczęściej na wywiadzie oraz objawach klinicznych wskazujących na pobudzenie układu przywspółczulnego. W celu potwierdzenia podejrzenia zatrucia można oznaczać aktywność acetylocholinoesterazy we krwi (przyżyciowo) lub tkankach np. mózgu (pośmiertnie). Można również oznaczać zawartość (stężenie) insektycydów fosforoorganicznych w tkankach. Przy pobieraniu materiału do badań należy pamiętać, aby był on pobrany jak najszybciej i natychmiast schłodzony. Ocena stopnia zahamowania aktywności esteraz we krwi może być utrudniona w przypadku gdy nie zna się ich poziomu wyjściowego. Zmienność osobnicza tych enzymów jest bardzo duża, a wartości graniczne odchylają się od średniej nawet o 40-60%.

Leczenie. W przypadku kontaktu skórno zwierzęta należy jak najszybciej i bardzo dokładnie umyć wodą o temperaturze ciała. Można użyć łagodnego detergentu, który następnie spłukuje się obficie. Jeśli doszło do kontaktu związku z tkankami oka, należy jak najszybciej przemyć je dużą ilością jałowego roztworu fizjologicznego (najlepiej podgrzanego do temperatury ciała). Konieczne jest zastosowanie kropli znieczulających do worka spojówkowego. Przy zatruciu drogą pokarmową w pierwszych dwóch godzinach od narażenia można wywołać wymioty. Jeżeli zwierzę jest nieprzytomne lub istnieją inne przeciwwskazania do prowokowania wymiotów np. przy objawach silnego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego należy przeprowadzić płukanie żołądka. Wykonujemy je zawsze po wcześniejszym lekkim znieczuleniu i zaintubowaniu. W celu usunięcia reszty trucizny z przewodu pokarmowego wskazane jest podanie węgla aktywowanego. Należy go podawać wielokrotnie, co kilka godzin przez okres nawet 2-3 dni. Pozwoli to na zapobieżenie powtórnemu wchłanianiu powstających w procesach biotransformacji w wątrobie metabolitów i wydalania ich z żółcią do przewodu pokarmowego. Jeśli od spożycia trucizny upłynęło więcej czasu, korzystniej jest podać węgiel aktywowany i środek przeczyszczający niż prowokować wymioty.

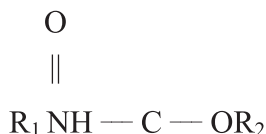
Lekiem, który szybko znosi cholinergiczne objawy zatrucia insektycydami fosforoorganicznymi jest atropina, która blokuje receptory muskarynowe. Zablockowanie receptorów muskarynowych znosi skurcz oskrzeli, nadmierne wydzielanie śluzu jak również pozostałe objawy wynikające z pobudzenia tych receptorów (brak wpływu na receptory nikotynowe). W celu zniesienia wpływu związków na receptory muskarynowe wskazane jest podanie difenhydraminy. Pamiętać jednak należy, że nie powinna być ona stosowana razem z atropiną.

W ciężkich zatruciach związkami fosforoorganicznymi należy podać tzw. reaktywatory AChE – oksymy np. pralidoksym (2-PAM) i obidoksym (Toxobidin, Toxogonin). Mechanizm ich działania polega na łączeniu się z centrum anionowym zahamowanej acetylocholinoesterazy i jednocześnie z atomem fosforu związku fosforoorganicznego, w wyniku czego dochodzi do rozbicia kompleksu związku

fosforoorganicznego z enzymem, a tym samym jego reaktywacji. Warunkiem ich skutecznego działania oksymów jest zastosowanie ich w krótkim czasie po narażeniu tj. w ciągu pierwszych 24 godzin od zatrucia. Jest to spowodowane najprawdopodobniej tym, że w tym czasie zachodzi proces nazwany „starzeniem enzymu”, którego skutkiem jest trwałe zablokowanie acetylocholinoesterazy przez insektycyd fosforoorganiczny. W celu zwalczania drgawek i uspokojenia zwierzęcia w przebiegu zatrucia z objawami pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego można podać diazepam, fenobarbital lub pentobarbital. W stanach odwodnienia należy zastosować odpowiednią płynoterapię.

9.2.3. Insektycydy karbaminianowe

Karbaminiany, zwane również uretanami, są estrami kwasu karbaminowego o ogólnym wzorze:



R_1 i R_2 – grupy alkilowe lub aryłowe

Jest to grupa insektycydów będących pod względem chemicznym pochodnymi kwasu karbaminowego. Są stosowane w rolnictwie, sadownictwie, leśnictwie, do niszczenia ekto- i endopasożytów u ludzi i zwierząt. Znalazły również zastosowanie jako herbicydy, nematocydy i fungicydy. Najczęściej są to bezbarwne substancje krystaliczne lub ciecze o charakterystycznym zapachu, dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, natomiast słabo w wodzie. Działają bezpośrednio (kontaktowo) jak i ogólnie po wniknięciu do organizmu. Do organizmu wchłaniają się przez przewód pokarmowy, drogi oddechowe i nie uszkodzoną skórę. Przy narażeniu przez skórę toksyczność ich jest dużo niższa (ok. 10-krotnie) niż przy podaniu drogą pokarmową. Nie kumulują się w organizmie, łatwo ulegają hydrolizie, zwłaszcza w środowisku zasadowym. Produkty biotransformacji o budowie hydroksylowej wydalane są z moczem w postaci glukuronianów oraz siarczanów. Generalnie karbaminiany (poza nielicznymi wyjątkami) należą do związków o słabej toksyczności dla organizmów stałocieplnych, natomiast wykazują stosunkowo wysoką toksyczność dla pszczoł i ryb. Pomimo małej trwałości charakteryzują się dobrym działaniem szkodnikobójczym. Ich aktywność bójcza w stosunku do insektów rośnie wraz ze wzrostem temperatury otoczenia.

Toksyczność wybranych insektycydów karbaminianowych

Nazwa substancji chemicznej	Nazwa chemiczna	LD ₅₀ dla szczura (mg/kg m.c.)	
		droga pokarmowa	droga naskórna
Aldikarb	oksym-O-(metylokarbamoilo)-2metylo-2-metylo-2-(metylotio)-aldehydu propionowego	0.8-0.9	3-5
Izolan	N,N-dimetylokarbaminian-1-izopropyl-3-metylopirazolilu-5	13-23	5.6-6.2
Karbaryl	n-metylokarbaminian-1-naftyłu	300-850	2000-4000
Karbosulfan	(dibutyloaminotio) metylokarbaminian 2,3-dihydro-2,2-dimetylobenzofuran-7-ylu	209	>2000
Metomyl	n-metylokarbamoiloksy acetoimidan metylu	17-132	>5000
Oksamyl	N-karbamoiloksy(dimetylooksamotioimidan) metylu	5-43	>5000
Pirykarmyl	dimetylokarbaminian 5,6-dimetylo-2-(dimetyloamino) pirymidyn-4-ylu	87-147	>500
Propoksur	N-metylokarbaminian-2-izopropoksyfenylu	90-128	>1000

Przyczyny zatruc u zwierząt to przypadkowe narażenie, nieprawidłowe stosowanie, jak również kombinacyjne podania z innymi substancjami stosowanymi do zwalczania robaczy przewodu pokarmowego (np. insektycydy fosforoorganiczne, levamizol, fipronil, embonian pyrantelu).

Mechanizm działania toksycznego polega na hamowaniu aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) we krwi i tkankach. Powodują bezpośrednią inhibicję acetylocholinoesterazy poprzez jej karbamylację. Przebiega ona z udziałem grupy hydroksylowej seryny, z którą wiąże się węgiel grupy karbonylowej insektycydu w części zasadowej centrum aktywnego esterazy. Karbamylowany enzym jest bardzo nietrwały i szybko ulega rozpadowi. Z tego względu insektycydy karbaminianowe zalicza się do odwracalnych inhibitorów cholinoesteraz o stosunkowo krótkim czasie bezpośredniego działania toksycznego.

Objawy kliniczne przy zatruciu karbaminianami są zbliżone do obserwowanych przy zatruciu insektycydami fosforoorganicznymi, z tą różnicą, że pojawiają się szybciej, są bardziej wyraźne ale szybko przemijają. Charakteryzują się nagłym wystąpieniem niewydolności oddechowej i napadu drgawek. Innymi objawami zatrucia u zwierząt są: ślinotok, wymioty, biegunka, zwolnienie akcji serca, niezdolność ruchowa, zwężenie źrenic, spadek temperatury ciała, duszność.

Zmiany anatomopatologiczne są mało specyficzne. Zwykle czas działania karbaminianów jest zbyt krótki, aby powstały zmiany. W zatruciach treść przewodu pokarmowego jest płynna, często ma charakterystyczną woń pestycydu. U zwierząt można stwierdzić nieżytowe zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, widoczne wybroczyny w błonach śluzowych przewodu pokarmowego, przekrwienie i zwyrodnienie wątroby, zwyrodnienie komórek kanalików nerkowych, obrzęk płuc,

przekrwienie mózgu, zmiany w mięśniu sercowym, niekiedy powiększenie pęcherzyka żółciowego.

Rozpoznanie. W początkowym okresie zatrucia, na podstawie objawów klinicznych i oznaczenia aktywności acetylocholinoesterazy, nie można odróżnić zatrucia karbaminianami od zatrucia insektycydami fosforoorganicznymi. Stąd duże znaczenie ma wywiad toksykologiczny. Szybkie ustępowanie objawów przemawia za zatruciem insektycydami karbaminianowymi. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić zatrucie amoniakiem, mocznikiem, cyjankami.

Leczenie zatruc karbaminianami jest podobne jak w przypadku zatrucia insektycydami fosforoorganicznymi. Jedyną istotną różnicą jest to, że w zatruciach karbaminianami nie stosuje się pochodnych oksymów (tzw. reaktywatorów acetylocholinoesterazy) ze względu na krótki czas działania trucizny. Ich stosowanie może nawet spowodować nasilenie objawów zatrucia. W przypadku, gdy nie ma pewności, którą grupą związków doszło do zatrucia zwierzęta należy leczyć atropiną bez podawania oksymów.

9.2.4. Pyretroidy

Pyretroidy są to naturalne lub syntetyczne środki ochrony roślin używane do zwalczania owadów. Pyretroidy naturalne (roślinne) należą do jednych z najdawniej stosowanych środków do zwalczania szkodników roślin oraz w higienie zwierząt i nazywane są pyretrynami. Występują w niektórych gatunkach roślin z rodzaju *Chrysanthemum*, podrodzaj *Pyrethrum*. Używane są ekstrakty substancji zawartych w koszyczkach kwiatowych złocienia dalmatyńskiego (*Chrysanthemum cinerariaefolium*). Pod względem chemicznym są to estry kwasu chryzantemowego (pyretryna I, cyneryna I, jasmolina I) lub kwasu pyretrowego (pyretryna II, cyneryna II, jasmolina II) oraz alkoholi - pyretrolu, cynerolu i jasmolonu. Pyretroidy naturalne stosowane są w formie proszków, emulsji i aerozoli. Bardzo dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego, natomiast bardzo słabo przez skórę. Są szybko wydalane z organizmu z moczem i kałem. Wykazują wysoką wybiórczość działania, dużą aktywność owadobójczą. Działają kontaktowo. W krótkim czasie atakują układ nerwowy owadów, które już po kilku minutach tracą zdolności koordynacji ruchów i stopniowo ulegają paraliżowi. Pyretroidy naturalne wykazują niewielką toksyczność dla ludzi i zwierząt. Działają głównie drażniąco i alergizująco. Niewielka toksyczność pyretryn dla organizmów stałocieplnych wynika z ich szybkiej biotransformacji do produktów o wiele mniej toksycznych niż substancje macierzyste. Charakteryzują się małą trwałością i szybkim rozkładem pod wpływem światła, wysokiej temperatury i wilgoci, wskutek czego następuje utrata właściwości owadobójczych. Trudność otrzymania ich na skalę użytkową z produktów naturalnych ograniczyły możliwości ich powszechnego stosowania.

Insektycydy pyretroidowe syntetyczne są insektycydami szeroko stosowanymi w rolnictwie, ogrodnictwie, w higienie sanitarnej (preparaty dla zwierząt np. szampony, płyny, spraye, proszki, preparaty spot-on). Łączą dużą aktywność owa-

dobójczą i wysoką selektywność w działaniu z niską toksycznością dla ssaków. W odróżnieniu o pyretroidów naturalnych charakteryzują się wysoką fotostabilnością. W środowisku naturalnym są szybko degradowane zarówno w glebie jak i roślinach. Z uwagi na niskie dawki aplikacyjne podyktowane wysoką toksycznością dla owadów i szybką degradacją w środowisku, poziomy ich pozostałości w żywności są niewielkie. Działają wyłącznie kontaktowo. Zatrucia u zwierząt zdarzają się rzadko i tylko w sytuacjach znacznego przedawkowania np. wielokrotne zastosowanie preparatów przeciwpasożytniczych oraz narażenie na preparaty do zwalczania owadów. Przyczyną zatruć może być również zjawisko idiosynkrazji tj. reakcja osobnicza, niespodziewana, wrodzona, ale niedziedziczna, pozbawiona zależności dawka-efekt. Pyretroidy syntetyczne charakteryzują się wysoką toksycznością dla kotów. Zatrucia u tego gatunku zdarzają się nawet po zastosowaniu dawek terapeutycznych, ponieważ koty nie dysponują zdolnością ich metabolizowania (utleniania lub hydrolizy) w wątrobie.

Syntetyczne pyretroidy zwane są insektycydami III generacji. Wyróżniamy 2 grupy: nie zawierające grupy cyjanowej w cząsteczce (tetrametryna, resmetryna, aletryna, fenotryna, permetryna) oraz zawierające grupę cyjanową w cząsteczce (cypermetryna, deltametryna, alfametryna, flumetryna, fenwalerat), które są bardziej toksyczne.

Toksyczność wybranych pyretroidów syntetycznych

Nazwa zwyczajowa	LD ₅₀ dla szczura drogą pokarmową (mg/kg m.c.)
Aletryna	680
Alfametryna	490
Cypermetryna	251-500
Deltametryna	431-720
Fenwalerat	450
Permetryna	1500-4000
Pyretryna I	900
Rozmetryna	1400-1600
Tetrametryna	4640

Pyretroidy syntetyczne są bardzo dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, natomiast słabo w wodzie. Do organizmu wchłaniają się wszystkimi drogami tj. drogą pokarmową, oddechową i przez skórę. Na ogół szybko ulegają przemianom metabolicznym i wydaleni z organizmu, w ciągu kilku dni. Nie wykazują tendencji do kumulowania się. Wydalane są z kałem lub w formie związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym przez nerki. Posiadają niewielką toksyczność dla ssaków, ponieważ posiadają one enzymy (esterazy i oksydazy) powodujące inaktywację tych związków. Większą wrażliwość wykazują osobniki młode ze względu na mniejszą

zdolność hydrolizy estrów pyretroidów. Bardzo wrażliwe na zatrucia tymi związkami są ryby.

Mechanizm działania toksycznego pyretroidów polega na zakłócaniu działania kanałów sodowych w neuronach, co prowadzi do depolaryzacji ich błony, zaburzeń w przewodzeniu impulsów nerwowych i w konsekwencji do paraliżu układu nerwowego. Hamują one aktywność pirofosfatazy, ATPaz zależnych od jonów wapnia i magnezu, fosfodiesterazy i cykazy adenylowej, zmieniając dynamikę reakcji receptorów noradrenergicznych. Powodują zmiany w poziomie amin katecholowych w mózgu. W działaniu kontaktowym pyretroidy syntetyczne posiadają małą aktywność uczulającą w porównaniu z naturalnymi. Mogą wykazywać działanie synergistyczne z insektycydami fosforoorganicznymi, które hamują aktywność esteraz biorących udział w rozkładzie pyretroidów.

Objawy zatrucia zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin po narażeniu. Wyróżniamy dwa zespoły objawów klinicznych: syndrom T (przy narażeniu na pyretroidy nie zawierające grup cyjanowych) oraz syndrom CS (przy narażeniu na pyretroidy zawierające grupę cyjanową).

W przypadku syndromu T u zwierząt obserwuje się nadpobudliwość, wzrost agresji, nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne, zaburzenia koordynacji ruchów, drżenia przechodzące w uogólnione drgawki całego ciała, paraliż wywołany zablokowaniem przewodnictwa jonowego w układzie nerwowym, wyczerpanie organizmu. W syndromie CS dominują zaburzenia behawioralne (gryzienie, skrobanie, grzebanie kończynami, wycie). Występują również napady padaczki, drgawki kloniczne, skurcz mięśni, ślinotok, stroszenie włosów. Początkowo obserwuje się wzrost temperatury ciała, który dość szybko mija, a następnie temperatura spada poniżej normy (hipotermia). Ponadto u zwierząt mogą pojawić się objawy ogólne tj. wymioty, biegunki, brak łaknienia, zaburzenia w oddychaniu, objawy skórne (podrażnienia, wysypka, przeczulica).

Zmiany anatomopatologiczne. W zatruciu pyretroidami syntetycznymi brak jest charakterystycznych zmian sekcyjnych. Rozpoznanie opiera się na wywiadzie i objawach zatrucia. Potwierdzeniem rozpoznania może być badanie, polegające na wykryciu związków z tej grupy w materiale biologicznym (krew, tkanki). Jednak interpretacja jest trudna, ponieważ często brak jest zależności pomiędzy stężeniem pyretroidu w tkankach, a nasileniem objawów zatrucia.

Leczenie. Brak jest specyficznych odtrutek. Postępowanie terapeutyczne jest typowo objawowe. W zatruciu doustnym należy wywołać wymioty lub wykonać płukanie żołądka z podaniem węgla aktywowanego. Nie wolno stosować oleju rycynowego i mleka, gdyż zwiększają wchłanianie związków rozpuszczalnych w lipidach. W przypadku narażenia skórniego zwierzęta należy jak najszybciej i bardzo dokładnie umyć wodą o temperaturze ciała. Do zwalczania drgawek i uspokojenia zwierząt w przebiegu zatruc z objawami pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego można podać diazepam lub barbiturany (fenobarbital, pentobarbital). W celu zniesienia silnej aktywności mięśniowej można zastosować leki silnie relaksujące mięśnie szkie-

letowe np. metokarbamol, a w stanach odwodnienia płynoterapię. W stanach hiper- lub hipotermii odpowiednia temperatura podawanych płynów powinna przywrócić normalną temperaturę ciała. Przy nadmiernym ślinieniu podaje się atropinę.

9.3. Herbicydy (środki chwastobójcze)

Jest to bardzo duża grupa związków nieorganicznych oraz organicznych przeznaczonych do niszczenia chwastów i wszelkiej zbędnej roślinności. Wśród związków nieorganicznych stosowanych jako herbicydy wyróżnia się chlorany, borany, arseniny, tiocyjaniany, sole miedzi. Związki te mają obecnie bardzo ograniczone zastosowanie użytkowe (za wyjątkiem chloranów), a tym samym niewielkie znaczenie w zatruciach zwierząt. Na szeroką skalę wykorzystywane są głównie herbicydy organiczne. Do herbicydów organicznych zaliczanych jest wiele grup związków różniących się zarówno budową chemiczną jak i mechanizmem działania. Do najczęściej stosowanych grup herbicydów należą pochodne kwasów chlorofenoksykarboksylowych, pochodne mocznika, pochodne kwasu karbaminowego i tiokarbaminowego, pochodne triazyny, związki dipirydylowe, pochodne dwunitroalkilofenoli, herbicydy fosforoorganiczne, herbicydy o różnej budowie. Zależnie od działania na rośliny wyróżnia się herbicydy totalne, używane do niszczenia wszelkiej roślinności (np. drogi, tory kolejowe, lotniska) oraz herbicydy selektywne stosowane do niszczenia chwastów dwuliściennych względnie jednoliściennych w uprawach rolnych. Ich selektywność wynika z okresu, kiedy zostały zastosowane lub od dawki.

Ze względu na sposób działania herbicydy dzieli się na układowe oraz kontaktowe. Herbicydy układowe (systemiczne) są to substancje wnikające do rośliny przez części zielone, liście lub korzenie, a następnie przemieszczające się w roślinie. Zakłócają one podstawowe procesy fizjologiczne potrzebne do wzrostu, blokują układy enzymatyczne roślin i w konsekwencji doprowadzają do zamierania rośliny. Herbicydy kontaktowe (powierzchniowe) to związki niszczące roślinę w miejscu zetknięcia się substancji z rośliną.

Herbicydy oprócz działania fitotoksycznego mogą wykazywać działanie toksyczne dla zwierząt i ludzi. Zatrucia następują głównie drogą pokarmową, ale możliwe są również przez drogi oddechowe i skórę. Generalnie herbicydy należą do związków o niskiej toksyczności dla zwierząt, jednak wśród nich są również bardzo toksyczne np. dinitrofenole oraz pochodne dipirydylowe. Większość herbicydów należy do związków niekumulujących się w organizmie, szybko wydalanych przez nerki w postaci niezmienionej lub metabolitów powstających w procesach biotransformacyjnych. Głównymi przyczynami zatruc zwierząt herbicydami są przypadkowe spożycie preparatu lub wypicie roztworu przygotowanego do użycia, zjedanie zanieczyszczonych pasz, jak również roślin po zastosowaniu tych związków (np. nieprzestrzeganie okresu karencji).

9.3.1. Pochodne kwasów chlorofenoksykarboksylowych (aryloalkanokarboksylowych)

Pochodne kwasów chlorofenoksykarboksylowych stanowią ważną grupę herbicydów stosowanych w rolnictwie do niszczenia chwastów dwuliściennych w uprawach roślin jednoliściennych oraz przy konserwacji torów, autostrad, lotnisk. Do tej grupy należą chlorowane pochodne kwasów fenoksyoctowego, fenoksypropionowego i fenoksymasłowego. Są to związki o działaniu układowym. Najczęściej stosowane są w postaci soli sodowych lub amonowych, dobrze rozpuszczalnych w wodzie lub w postaci emulsji.

Toksyczność wybranych herbicydów pochodnych kwasów chlorofenoksykarboksylowych

Nazwa zwyczajowa	Nazwa chemiczna	LD ₅₀ dla szczura drogą pokarmową (mg/kg m.c.)
2,4-D	Kwas dwuchlorofenoksyoctowy	375-1200
2,4,5-T	Kwas trójchlorofenoksyoctowy	390-800
2,4,5-TP	Kwas trójchlorofenoksypropionowy	500-760
MCPA	Kwas chlorometylofenoksyoctowy	612-1383
MCPP	Kwas chlorometylofenoksypropionowy	650
MCPB	Kwas chlorometylofenoksymasłowy	700
2,4-DP	Kwas dwuchlorofenoksypropionowy	800
2,4-DB	Kwas dwuchlorofenoksymasłowy	700

Herbicydy te mają właściwości zbliżone do naturalnych regulatorów wzrostu roślin (auksyn), stąd zwane są również herbicydami hormonalnymi. Po wnikięciu do roślin ulegają hydrolizie w wyniku, której uwalniane są ich postaci kwasowe działające chwastobójczo. Zakłócają i hamują funkcje enzymów endogennych sterujących procesami wzrostu, oddychania i fotosyntezy, prowadząc do zaburzeń w asymilacji, oddychaniu, przemianie związków azotowych i odżywianiu się roślin. Konsekwencją takiego działania jest zamieranie całej rośliny. Działają chwastobójczo poprzez pobudzenie układu hormonalnego roślin. W roślinach opryskiwanych m.in. 2,4-D stwierdzano wzrost poziomu azotanów. Pomimo, że toksyczność ostra pochodnych kwasów chlorofenoksykarboksylowych dla ssaków jest niewielka, przypadki zatruc stwierdzano jednak zarówno u ludzi jak i różnych gatunków zwierząt. Najbardziej wrażliwe są psy. Związki te wchłaniają się szybko głównie drogą pokarmową. Nie kumulują się w organizmie, metabolizowane są bardzo wolno i wydalane przez nerki w postaci niezmienionej lub metabolitów.

Mechanizm działania toksycznego polega na zwiększeniu przemiany materii poprzez wzmożenie czynności tarczycy. Powodują zmiany w aktywności enzymów w osoczu krwi, wskazujące na uszkodzenie wątroby i nerek. Miejscowo działają drażniąco, mogą wywoływać uczulenia. W dużych dawkach mogą działać depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Badania ostatnich lat wskazują, że herbicydy

chlorofenoksyoctowe uszkadzają strukturę błony plazmatycznej, zaburzają metabolizm komórkowy związany z acetylo-CoA i oksydacyjną fosforylację oraz wywołują stres oksydacyjny w komórce.

Objawy zatrucia ostrego pojawiają się najczęściej w ciągu kilku godzin od narażenia. U zwierząt obserwuje się posmutnienie, brak apetytu i przeżuwania, ślinotok, łzawienie, wymioty, nieprzyjemny smak mleka. Przy dłuższym trwającym zatruciu można stwierdzić owrzodzenia jamy ustnej i przewodu pokarmowego, sztywność i osłabienie mięśni, zwłaszcza tyłu, wychudzenie, stany zapalne skóry. Ponadto notowano poronienia, zaburzenia cyklu płciowego i atrofie jajników, obniżenie przyrostów i nieśności oraz zaburzenia czynności układu nerwowego.

Sekcyjnie stwierdza się nieżyłowe zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, przekrwienie i zmiany martwicze błony śluzowe żołądka oraz jelita cienkiego, owrzodzenia śluzówki dna żołądka, uszkodzenie wątroby, zwyrodnienie kanalików nerkowych, przekrwienie płuc.

Rozpoznanie zatrucia przyżyciowo opiera się na wywiadzie i objawach klinicznych obserwowanych w przebiegu zatrucia, natomiast pośmiertnie – na wyniku badań chemicznych polegających na stwierdzeniu ich zawartości w badanym materiale (np. treść przewodu pokarmowego, wątroba). Rokowanie przy zatruciu zwykle jest pomyślne.

Leczenie zatruc pochodnymi kwasów chlorofenoksykarboksylowych jest typowo objawowe, gdyż brak jest swoistych odtrutek. W zatruciach drogą pokarmową prowokuje się wymioty lub wykonuje się płukanie żołądka według ogólnych zasad. Podaje się środki zapobiegające uszkodzeniu wątroby oraz niewielkie dawki barbituranów lub benzodiazepin, a także pobudza diurezę. Ponadto należy kontrolować czynności serca i układu krążenia.

9.3.2. Pochodne mocznika

Jest to grupa związków chemicznych najczęściej fenylopo pochodnych mocznika. Oprócz pochodnych kwasów chlorofenoksykarboksylowych należą do powszechnie stosowanych herbicydów. Wprowadzenie chloru do cząsteczki zwiększa trwałość tych związków i przedłuża czas ich działania.

Toksyczność wybranych herbicydów pochodnych mocznika

Nazwa zwyczajowa	Nazwa chemiczna	LD ₅₀ dla szczura drogą pokarmową (mg/kg m.c.)
Chlorbromuron	N-(4-bromo-3-chlorofenylo)-N-metoksy-N-metylomocznik	>5000
Cykluron	N-dimetylo-N'-cyklooktylomocznik	2580
Diuron	N-(3,4-dichlorofenylo)-N,N'-dimetylomocznik	3400
Linuron	N-(3,4-dichlorofenylo)-N-metoksy-N-mocznik	1500-4000
Metobromuron	N-p-bromofenylo-N'-metylo-N'-metoksymocznik	2500-2700

Nazwa zwyczajowa	Nazwa chemiczna	LD ₅₀ dla szczura drogą pokarmową (mg/kg m.c.)
Monolinuron	N-(4-chlorofenylo)-N-metoksy-N-metylomocznik	1800-2250
Monuron	N-p-chlorofenylo-N,N'-dietylomocznik	3400-3700

Pochodne mocznika to substancje krystaliczne, rzadziej płynne. Posiadają ograniczoną rozpuszczalność w wodzie, natomiast w różnym stopniu rozpuszczają się w rozpuszczalnikach organicznych. Należą do herbicydów o działaniu totalnym i selektywnym. Działają na chwasty jedno- i dwuliścienne. Stosowane są w uprawach zbóż, ziemniaków i warzyw. W roślinach utrzymują się długo. Mechanizm ich działania na rośliny polega na hamowaniu wydzielania tlenu i powodowaniu chlorozy liści w procesach fotosyntezy oraz zmniejszeniu i zakłóceniu metabolizmu azotowego.

Są to związki o stosunkowo niskiej toksyczności ostrej dla ludzi i zwierząt. Najbardziej wrażliwe na zatrucia są przeżuwacze. Bardziej niebezpieczne są długotrwałe narażenia ponieważ substancje te mają zdolność indukowania enzymów wątrobowych, a tym samym mogą wpływać na toksyczność innych związków obecnych w organizmie. Główną drogą wchłaniania do organizmu zwierząt jest droga pokarmowa. W organizmie ulegają metabolizmowi w kierunku demetylacji lub hydroksylacji. Wydalane są głównie przez nerki po sprzężeniu z kwasem glukuronowym lub siarkowym.

Mechanizm działania toksycznego. Powodują podrażnienie śluzówek oczu oraz dróg pokarmowych i oddechowych. Działają methemoglobinitwórczo, uszkadzają ośrodkowy układ nerwowy oraz narządy mięszsowe. Są prekursorami nitrozamin, ale brak jest przekonywujących danych o ich działaniu rakotwórczym.

Objawy zatrucia występują rzadko. U zwierząt obserwuje się brak łaknienia, wychudzenie, biegunkę, duszność, spadek wrażliwości na bodźce zewnętrzne, brak koordynacji ruchów, drżenia mięśni, anemię (przy dłuższym trwającym narażeniu). Oddech jest powierzchowny i przyspieszony.

Sekcyjnie stwierdza się stany zapalne błony śluzowej przewodu pokarmowego, przekrwienie płuc, nerek, wątroby, przyrosty masy wątroby i śledziony. Ponadto niedokrwistość i uszkodzenie nerek.

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki, stosuje się leczenie objawowe. W zatruciu drogą pokarmową podaje się środki wymiotne, adsorbujące i przeczyszczające. Przy objawach methemoglobinemii stosuje się środki redukujące np. błękit metylenowy.

9.3.3. Pochodne dipirydylowe

Związki dipirydylowe używane są obecnie w ograniczonym zakresie jako defolianty i środki przyspieszające wysychanie roślin (desykanty). Do najbardziej znanych herbicydów z tej grupy zaliczamy dikwat i parakwat. Pod wpływem promieni słonecznych dikwat ulega fotodegradacji. Parakwat ze względu na dużą toksyczność i brak selektywności od 2007 roku został zakazany w Unii Europejskiej.

Herbicydy dipirydylowe działają przede wszystkim kontaktowo, słabiej układowo. Powodują rozkład chlorofilu i zahamowanie procesów oddychania roślin. Szybko zanikają z roślin i gleby.

Związki te dobrze rozpuszczają się w wodzie, natomiast źle w rozpuszczalnikach organicznych. Słabo absorbowane są z przewodu pokarmowego, przez skórę i drogi oddechowe. Trudno ulegają przemianom metabolicznym i powoli się wydalają, głównie z moczem oraz częściowo z kałem. Może dochodzić do ich kumulacji w organizmie. Związki te charakteryzują się średnią toksycznością ostrą dla organizmów stałocieplnych. LD_{50} dla szczura drogą pokarmową dikwatu wynosi 230-500 mg/kg, a parakwatu 57-157 mg/kg m.c. Parakwat jest mało toksyczny dla pszczoł, a bardzo silnie dla ryb.

Mechanizm działania toksycznego. Herbicydy dipirydylowe wykazują przede wszystkim działanie drażniące na skórę, oczy, błony śluzowe. Parakwat działa żrąco na błony śluzowe gardła, przełyku oraz żołądka. Może powodować martwicę serca, wątroby, nerek (duże dawki). Jest selektywnie wychwytywany i gromadzony w tkance płucnej, co wywołuje nekrozę komórek pęcherzyków płucnych z następową proliferacją tkanki łącznej i zwłóknieniem płuc. Dikwat nie powoduje uszkodzenia płuc, natomiast silnie uszkadza nerki i mózg. Może ponadto działać mutagennie oraz ujemnie wpływać na rozwój potomstwa. Herbicydy dipirydylowe generują ponadto powstawanie silnych reaktywnych form tlenu (wolne rodniki) prowadząc do destrukcji tkanek poprzez peroksydację lipidów.

Objawy kliniczne. U zwierząt obserwuje się wymioty (mogą być krwawe), utratę łaknienia, owrzodzenia gardła i krtani, ból przy polykaniu (trudności w polykaniu), biegunkę. Ponadto występują zaburzenia w oddychaniu, przyśpieszenie tętna, zaburzenia ruchowe, nadwrażliwość na bodźce i zaburzenia koordynacji ruchów.

Septycznie u zwierząt stwierdza się przekrwienie i obrzęk mózgu, owrzodzenia i wybroczyny w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, zmiany martwicze w oskrzelikach i nabłonku pęcherzyków płucnych, zapalenie śródmiąższowe płuc, zwłóknienie płuc oraz powiększenie wątroby i śledziony, ogniska martwicze w mięśniu sercowym, niewydolność nerek, a także rumieniowe odczyny skórne.

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki, leczenie typowo objawowe. Przy narażeniu przez skórę należy zmyć ją jak najszybciej wodą z mydłem. Oczy przepłukać wodą lub solą fizjologiczną. W zatruciu drogą pokarmową powinno się jak najszybciej sprowokować wymioty, podać węgiel aktywowany lub bentonit w celu osłabienia wchłaniania. Można również stosować wysokie dawki witaminy C i E oraz metylocysteinę.

9.3.4. Pochodne triazyny

Związki te wykazują duże działanie fitotoksyczne w stosunku do roślin jedno- i dwuliściennych. Należą do najpowszechniejszych herbicydów stosowanych na terenie USA, głównie w ochronie upraw kukurydzy. Pochodne triazynowe często stosowane są samodzielnie, jak również w mieszaninie z innymi pestycydami. Są

nierozpuszczalne w wodzie, trwale w środowisku, wykazują znaczną persistencję. Stanowią jedną z najmniej toksycznych grup herbicydów dla zwierząt. Charakteryzują się małą toksycznością ostrą dla ssaków. Najbardziej wrażliwe na zatrucia tą grupą herbicydów są przeżuwacze. Związki te łatwo wchłaniają się z przewodu pokarmowego, mogą być też wchłaniane przez skórę i układ oddechowy. Dość szybko są metabolizowane i wydalane z organizmu, głównie z moczem. Stwierdzono brak negatywnych skutków działania dla pszczół. Tylko prometon jest uważany za umiarkowanie toksyczny dla ryb.

Toksyczność wybranych herbicydów pochodnych triazyny

Nazwa zwyczajowa	Nazwa chemiczna	LD ₅₀ dla szczura drogą pokarmową (mg/kg m.c.)
Atrazyna	2-chloro-4-(etyloamino)-6-(izopropylamino)-S-triazyna	3080
Chlorazyna	2-chloro-4,6-bis(dietyloamino)-S-triazyna	850-1750
Desmetryna	2-metylotio-4-metyloamino-6-izopropylamino-S-triazyna	1390
Symazyna	2-chloro-4,6-bis(etyloamino)-S-triazyna	>5000
Propazyna	2-chloro-4,6-bis(izopropylamino)-S-triazyna	3840-5000
Prometon	2,4-bis(izopropylamino)-6-metoksy-S-triazyna	2276-2980
Prometryna	2,4-bis(izopropylamino)-6-(methylthio)-S-triazyna	3780-5235

Badania ostatnich lat spowodowały ograniczenia w stosowaniu tych herbicydów. Od roku 2005 atrazyna oraz symazyna nie są stosowane na terenie UE, ze względu na łatwość przenikania do wód gruntowych i powodowania dysfunkcji rozrodczych u zwierząt. Atrazyna jest prawdopodobnie związkiem o charakterze hormonalnym. Wpływa na zmniejszenie narodzin płazów płci męskiej w wyniku zablokowania produkcji testosteronu. W organizmie płazów następuje wzrost stężenia estrogenu, żeńskiego hormonu („feminizacja” gonad męskich), co powoduje zmianę płci.

Mechanizm toksycznego działania pochodnych triazynowych nie jest jeszcze dostatecznie wyjaśniony. Wiadomo, że jest on głównie związany z działaniem drażniącym na oczy, skórę i drogi oddechowe. Udowodniono, że atrazyna pomimo, iż nie wykazuje działania ostrego na zwierzęta, wzmacnia jednak toksyczność niektórych insektycydów fosforoorganicznych.

Brak jest doniesień na temat zatruc ostrych pochodnymi triazyny u zwierząt. W badaniach eksperymentalnych obserwowano brak łaknienia, wychudzenie, apatię, ślinotok, skurcze mięśniowe, brak koordynacji ruchów, zaburzenia równowagi, trudności w utrzymaniu pozycji stojącej, wzrost częstotliwości oddechów, spadek mleczności (długotrwałe narażenie).

Sekcyjnie u zwierząt narażonych eksperymentalnie na herbicydy triazynowe stwierdzano przekrwienie wątroby i nerek, obrzęki i rozedmę płuc, wybroczyny w narządach, obrzęk mózgu.

Leczenie. Brak swoistej odtrutki, leczenie objawowe.

9.3.5. Herbicydy fosforoorganiczne (glifosat)

Glifosat jest to organiczny związek chemiczny z grupy fosfonianów (α -aminofosfonianów), w której jeden z atomów wodoru grupy metylowej bezpośrednio połączonej z fosforem został zastąpiony przez glicynę. Jest herbicydem nieselektywnym, działającym na jednoroczne i wieloletnie trawy oraz rośliny dwuliścienne. Wykazuje również cechy herbicydu totalnego. Pobierany jest przez zielone części roślin (liście, zielone pędy i nie zdrewniałą korę), a następnie przemieszcza się po całej roślinie powodując jej zamieranie. Wysoka temperatura i wilgotność powietrza oraz silne nasłonecznienie przyspieszają działanie środka.

Mechanizm działania fitotoksycznego glifosatu polega na hamowaniu aktywności syntetazy EPSP (5-enolopirogronosziki-3-fosforanu), kluczowego enzymu na szlaku metabolicznym kwasu szikimowego. Powoduje to zatrzymanie tworzenia przez rośliny bardzo ważnych dla wzrostu roślin aminokwasów aromatycznych, takich jak fenyloalanina, tyrozyna i tryptofan. Ponadto prowadzi do desykcji roślin (tj. wysuszenia tkanek roślin przez odwadnianie) spowodowanej przez zakłócenie procesu fotosyntezy. Glifosat, który m.in. jest składnikiem preparatu Roundup, w chwili obecnej należy zarówno w Polsce jak i na świecie do jednej z najczęściej stosowanych substancji czynnych w wielu herbicydach przeznaczonych do zwalczania praktycznie wszystkich chwastów.

Glifosat jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, natomiast praktycznie nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych. Dobrze wchłania się w przewodzie pokarmowym i w drogach oddechowych, słabiej przez skórę. Nie ulega bioakumulacji w tkankach, szybko jest eliminowany z ustroju, głównie z moczem.

Przez wiele lat uważano, że glifosat jest herbicydem stosunkowo bezpiecznym dla ludzi i zwierząt pod względem toksykologicznym, ponieważ nie posiadają one syntetazy EPSP. Podawany doustnie i na skórę wykazywał bardzo niską toksyczność ostrą dla ssaków. Jego LD_{50} po podaniu doustnym dla szczura wynosi 4320 mg/kg m.c. Charakteryzuje się niską toksycznością dla pszczoł i ptaków oraz względem ryb. Badania ostatnich lat wykazały jednak, że zarówno glifosat jak i Roundup zaburzają funkcje hormonów. Są toksyczne dla komórek ludzkich *in vitro*, a u zwierząt wpływają na gospodarkę hormonalną, hamują rozwój i powodują wady wrodzone. Roundup jest znacznie toksyczniejszy (17–32 razy) w porównaniu do glifosatu ze względu na działanie soli amoniowych i związków powierzchniowo czynnych, występujących w preparacie.

Mechanizm działania toksycznego. Glifosat wykazuje działanie drażniące na skórę, oczy i błony śluzowe. Powoduje wytwarzanie reaktywnych form tlenu (RFT), które zapoczątkowują łańcuch procesów oksydacyjnych w krwince czerwonej.

Wywołuje w komórkach rozkojarzenie fosforylacji oksydatywnej oraz wykazuje działanie methemoglobinoformujące, hepatotoksyczne i neurotoksyczne. Ponadto może powodować przedwczesne porody, poronienia i śmierć płodów. U płodów, które przeżyły obserwowano zmniejszenie masy, zwiększenie liczby nieprawidłowości szkieletowych.

Objawy zatrucia dotyczą przede wszystkim badań eksperymentalnych. Mogą pojawiać się w ciągu kilku godzin od narażenia. U zwierząt obserwowano brak łaknienia, spadek masy ciała, nadmierne ślinienie, biegunkę, wymioty. Na początku zatrucia zwiększoną pobudliwość i tachykardię, a następnie ataksję, depresję i bradykardię. Ponadto stwierdzano stany zapalne spojówek i powierzchowne uszkodzenie rogówki oraz miejscowe reakcje skórne.

Sekcyjnie u zwierząt obserwowano stany zapalne błony śluzowej przewodu pokarmowego, obrzęk płuc, uszkodzenie nerek i wątroby (duże dawki).

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki, leczenie objawowe. Przy narażeniu przez skórę należy zmyć ją dużą ilością wody z mydłem. Oczy przemyć wodą. Można podawać płyny elektrolitowe. Nie zaleca się prowokowania wymiotów, gdyż może to powodować podrażnienie przewodu pokarmowego. W zatruciu glikofosatem nie stosuje się atropiny.

9.4. Rodentycydy (środki gryzoniobójcze)

Rodentycydy są to związki, które znalazły zastosowanie do tępienia gryzoni (np. szczury, myszy). W większości są to substancje o wysokiej toksyczności zarówno dla ludzi jak i zwierząt, głównie małych zwierząt domowych, co związane jest z ich dostępnością dla psów i kotów. Stosowane są najczęściej w postaci zatrutych przynęt (preparaty w formie np. pasty w saszetkach, karmników deratyzacyjnych, kostek, granulatu), ale także w postaci proszku do opylania nor i miejsc uczęszczanych przez gryzonia, jak również dodaje się je do wody pitnej. Ze względu na wielką wrażliwość węchową i wysoką inteligencję gryzoni, zwłaszcza szczurów, środki stosowane jako rodentycydy powinny charakteryzować się m.in. brakiem wyraźnego zapachu i smaku, a efekty ich toksycznego działania nie powinny być wyraźne i występować zbyt szybko po ich spożyciu. Powoduje to znaczne ograniczenie w ilości związków jakie mogą być użyte do tępienia gryzoni. Do niektórych preparatów gryzoniobójczych dodawane są różne substancje, mające spowodować zwiększenie ich skuteczności. W celu podniesienia atrakcyjności przynęt powleka się je substancjami wodoodpornymi, dodaje się do nich substancje wabiące (hormonalne substancje – atraktanty), sulfonamidy (niszczą mikroflorę przewodu pokarmowego, hamowanie syntezy witaminy K), środki mumifikujące (hamujące rozkład gnilny padłych gryzoni) oraz bitrex lub gormax (substancje o wyjątkowo gorzkim smaku).

Głównym przyczynami zatruć rodentycydami u zwierząt są:

- przypadkowe zjedzenie wyrzuconych lub nieodpowiednio zabezpieczonych preparatów gryzoniobójczych
- zjedanie martwych gryzoni, które spożyły wcześniej przynętę

– zatrucia celowe

Do tępienia gryzoni znalazły zastosowanie preparaty zawierające substancje naturalne (roślinne), związki nieorganiczne i organiczne.

Toksyczność wybranych rodentycydów dla zwierząt

Substancja czynna	Gatunek zwierzęcia	LD ₅₀ drogą pokarmową (mg/kg m.c.)	Przyczyna padnięć
Arszenik	szczur	140	stan zapalny jelit
Węglan barowy	szczur	1500	porażenia ośrodka oddechowego, zaburzenia czynności serca
Siarczan talowy	szczur pies	16 <25	niewydolność oddechowa
Fosforek cynku, glinu, wapnia	szczur pies, kot	50-75 45	uwalnia się fosforowodór (m.in. obrzęk płuc)
Scilariozyd	szczur pies kot	300 145 160	zaburzenia czynności serca
Strychnina	szczur pies kot	2.5-3 0.5-1.2 2	skurcze tężcowe
Alfa-naftyliotiomocznik (ANTU)	szczur pies kot	6.5 50 <75	obrzęk płuc, uszkodzenie naczyń włosowatych
Fluorooctan sodu	szczur pies	0.22-5 0.05-1	skurcz mięśni i zahamowanie czynności serca

Większość przedstawionych w tabeli rodentycydów jest aktualnie niedopuszczonych do obrotu i stosowania w Polsce.

9.4.1. Rodentycydy naturalne

- Scilariozyd – glikozyd o budowie zbliżonej do glikozydów naparstnicy. Jego toksyczność polega na silnym wpływie na mięsień sercowy, typowym dla działania glikozydów naparstnicy. Scilariozyd występuje w czerwonej cebuli morskiej (*Scilla maritima*, *Urginea maritima*), roślinie jednoliściennej rosnącej wzdłuż brzegów Morza Śródziemnego. Cebula morska była stosowana w postaci wysuszonych łusek lub pokrojonych plasterków wymieszanych z przynętą. Jest ona silnie toksyczna dla szczurów, natomiast stosunkowo bezpieczna dla ludzi i zwierząt, gdyż działa szybko i silnie wymiotnie. Dużą przeszkodą w skutecznym działaniu cebuli jest jej znaczna rozpiętość toksyczności dla szczurów wahająca się od 500 do 3000 mg/kg m.c., jak również

łatwy rozkład glikozydów. Spowodowało to znaczne ograniczenie w stosowaniu trutek z cebuli morskiej.

- Strychnina – jest alkaloidem otrzymywanym z kulczyby wronie oko (*Strychnos nux vomica*). Wpływa na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje bezpośrednie działanie depolaryzacyjne, hamuje działanie transmiterów hamujących (glicyny i GABA) i pobudza interneurony w rdzeniu kręgowym, doprowadzając do wystąpienia silnych, tonicznych skurczów mięśni szkieletowych, w tym mięśni oddechowych. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Objawy zatrucia to wzmożona pobudliwość, skurcze mięśni i utrudnione połykanie. Ruchy stają się utrudnione na skutek wzrostu napięcia mięśni prądkowanych. Następnie pod wpływem nawet słabego bodźca występuje napad skurczów tężcowych, w czasie których ruchy oddechowe zostają zahamowane. Napady pojawiają się co kilka minut. Śmierć następuje na skutek porażenia ośrodka oddechowego lub/i zaburzeń krążenia (migotanie komór). Obecnie nie jest dopuszczona do obrotu i stosowania jako rodentycydy w Polsce.
- Kumaryna – to naturalna substancja występująca w roślinach takich jak nostrzyk biały (*Melilotus albus*), nostrzyk żółty (*Melilotus officinalis*), tomka wonna (*Anthoxantum odoratum*). Kumaryna była stosowana jako rodentycyd. Mechanizm toksycznego działania polega na powodowaniu zaburzeń w krzepliwości krwi. Ma budowę podobną do witaminy K, a jej podanie wywołuje stan odpowiadający niedoborowi tej witaminy.

9.4.2. Rodentycydy nieorganiczne

Do tej grupy zaliczamy preparaty zawierające związki arsenu (arszenik), talu (siarczan talowy), baru (węglan barowy), wapnia, glinu i cynku (fosforki). Preparaty te ze względu na dużą toksyczność dla ludzi i zwierząt domowych jak również małą skuteczność lub trwałość substancji czynnej prawie całkowicie zostały wycofane z użytku. Do chwili obecnej stosowane są powszechnie fosforki, a przede wszystkim fosforek cynku. Jest on czarnym proszkiem, nierozpuszczalnym w wodzie, natomiast dobrze rozpuszczalnym w tłuszczach. Posiada charakterystyczny zapach czosnku. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i przez drogi oddechowe, należy do trucizn ostrych.

Mechanizm działania toksycznego fosforku cynku polega na tym że, w żołądku pod wpływem kwasu żołądkowego rozpuszcza się on uwalniając silnie trujący gazowy fosforowodór, który powoduje blokowanie układów enzymatycznych w komórkach. Hamuje przemiany węglowodanów, lipidów i białek, działa drażniąco na błony śluzowe przewodu pokarmowego oraz powoduje przekrwienie i obrzęk płuc. Ponadto uszkadza komórki wątrobowe, mięsień sercowy i naczynia krwionośne oraz powoduje hemolizę krwi.

Objawy kliniczne pojawiają się najczęściej w ciągu kilku godzin po spożyciu trucizny. U zwierząt występują silne wymioty, biegunka, brak łaknienia, silny ból w jamie brzusznej, duszność, chrapliwy, rzęzący oddech (skutek obrzęku płuc).

Ponadto obserwuje się zaburzenia rytmu serca, spadek ciśnienia tętniczego krwi, silne pobudzenie nerwowe (u psów - bezcelowe bieganie, wycie, skomlenie, obnażanie zębów). U zwierząt występują drżenie mięśni, podwyższona temperatura ciała, w wydychanym powietrzu wyczuć można charakterystyczny zapach czosnku. Śmierć następuje w ciągu 24-48 godzin od narażenia wśród objawów konwulsji, zaburzenia oddychania oraz skrajnego wyczerpania.

Sekcyjnie stwierdza się nieżytowe zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, przekrwienie i obrzęk płuc, mięszone i tłuszczowe zwyrodnienie wątroby oraz nerek. W wątrobie występują ogniska martwicze, liczne wybroczyny w narządach mięszone, wylewy krwawe w mięśniach szkieletowych. Treść żołądka często zmieszana jest z krwią i może mieć woń czosnku.

Leczenie zatruc fosforem cynku powinno być podjęte jak najszybciej. Brak jest swoistej odtrutki. Należy sprowokować wymioty, w miarę potrzeby wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. Można podać 3-5% roztwór wodorowęglanu sodu w celu alkalizacji żołądka, co ogranicza powstawanie fosforowodoru. Należy pamiętać o możliwości odwodnienia organizmu i konieczności kontrolowania gospodarki wodno-elektrolitowej ustroju. W stanach odwodnienia zastosować można odpowiednią płynoterapię. W celu zwalczania drgawek i uspokojenia podaje się zwierzęciu diazepam lub fenobarbital. Ponadto stosuje się środki podtrzymujące pracę serca i układu oddechowego. Nie należy podawać mleka i oleju rycynowego, gdyż nasilają wchłanianie fosforu cynku. Przez cały okres leczenia obowiązuje dieta uboga w tłuszcze.

9.4.3. Rodentycydy syntetyczne

Obecnie jest to najliczniejsza i najbardziej powszechnie stosowana jako rodentycydy grupa związków chemicznych. Wśród syntetycznych rodentycydów wyróżnia się 4 podstawowe grupy:

- alfa-naftylotiomocznik
- fluoroocetan i jego pochodne
- rodentycydy antykoagulacyjne
- cholekalcyferol (witamina D₃)

Alfa-naftylotiomocznik (ANTU) jest to biała krystaliczna substancja, prawie nierozpuszczalna w wodzie, dobrze natomiast w rozpuszczalnikach organicznych. Związek ten wykazuje wybiórczą toksyczność w stosunku do szczurów. Mechanizm toksycznego działania polega na zahamowaniu syntezy tyroksyny oraz zwiększaniu przepuszczalności naczyń krwionośnych i skurczu naczyń limfatycznych, co w efekcie doprowadza do hipowolemii i wylewów krwi do mózgu, płuc i innych narządów wewnętrznych. W jamach ciała gromadzi się płyn i powstają obrzęki, głównie płuc. Objawy zatrucia pojawiają się w ciągu 24-48 godzin po spożyciu. Występują wymioty, duszność, sinica oraz spadek temperatury ciała. Do nagłej śmierci może dojść w wyniku obrzęku płuc i niewydolności krążenia. Szczury wykazują dużą tolerancję na ANTU. Działanie toksyczne tego rodentycydu na zwierzęta występuje,

gdy zostanie on spożyty w dużej dawce. W przypadku spożycia niewielkich ilości α -naftylotiomocznika rozwija się tolerancja na ten związek utrzymująca się nawet przez wiele miesięcy, co spowodowało, że obecnie ANTU ma małe zastosowanie. W Polsce aktualnie ANTU nie jest dopuszczony do obrotu i stosowana.

Fluorooctan i jego pochodne. Najczęściej jako rodentycyd syntetyczny stosowany jest fluorooctan sodu (FCH_2COONa). Jest to substancja krystaliczna, bezbarwna i bez zapachu, dobrze rozpuszczalna w wodzie. Bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, przez drogi oddechowe, nieco trudniej przez nie uszkodzoną skórę, po czym ulega równomiernemu rozmieszczeniu w organizmie m.in. mózgu, sercu, wątrobie i nerkach. Kumuluje się w organizmie. Działa głównie na serce i ośrodkowy układ nerwowy, hamuje układy enzymatyczne. Fluorooctan i jego pochodne wchodzi zamiast octanu do cyklu Krebsa. W konsekwencji prowadzi to do tzw. syntezy letalnej, czyli wytworzenia fluorocytrynianu, który hamując enzym akonitazę, uniemożliwia przemianę cytrynianu do izocytrynianu. Następstwem tego jest zahamowanie cyklu Krebsa, a tym samym oddychania komórkowego. Nagromadzony w organizmie cytrynian wykazuje ponadto działanie nefrotoksyczne.

Objawy zatrucia mogą pojawić się już po 30 minutach, najczęściej 2-3 godziny po spożyciu trucizny. Początkowo zwierzęta są bardzo niespokojne, bojaźliwe, zazwyczaj wymiotują, oddają często mocz i kał. Obserwuje się ślinotok, drżenie mięśni, skurcze toniczno-kloniczne. Objawom neurologicznym towarzyszą zawsze zaburzenia układu krążenia. Mogą występować poważne zaburzenia temperatury ciała (hipotermia), niskie ciśnienie krwi i zaburzenia rytmu serca. W końcowym okresie zatrucia, na skutek wyczerpania rezerw energetycznych, zwierzęta stają się bardzo słabe, mogą zapadać w śpiączkę. Większość przypadków zatruc kończy się śmiercią w ciągu 2-12 godzin. Odtrutka na fluorooctan sodu nie jest znana. Przy kontakcie z fluorooctanem sodu należy płukać oczy lub inne skażone części ciała dużą ilością wody przez kilkanaście minut. W ostrych zatruciach wykonuje się płukanie żołądka z dodatkiem węgla aktywowanego. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. W przypadku hipokalcemii i hipokaliemii wskazane jest podawanie soli wapnia w postaci glukonianu wapnia lub chlorku wapnia. W przypadku drgawek stosuje się diazepam lub fenobarbital, a przy silnych skurczach i sztywności mięśni metokarbamol (działający ośrodkowo lek zwiotczający mięśnie). U zwierząt z obniżoną temperaturą ciała podaje się parenteralnie ciepłe płyny. Ze względu na bardzo dużą toksyczność i brak swoistej odtrutki stosowanie i obrót preparatami zawierającymi fluorooctany wymaga ostrożności. W Polsce obecnie brak jest rejestracji fluorooctanu jako rodentycydu, ale czasami używany jest on nielegalnie.

Rodentycydy antykoagulacyjne. Jest to grupa trucizn najchętniej i najczęściej stosowanych. Łączą w sobie zalety antykoagulantów i trucizn ostrych. Działają z opóźnieniem, dzięki czemu gryzonie nie nabywają nieufności do trucizny.

Rodentycydy antykoagulacyjne możemy podzielić na 2 grupy:

- pochodne hydroksykumaryn
- pierwsza generacja (I) np. warfaryna, kumachlor, kumatetratyl

- druga generacja (II) np. brodifakum, bromadiolon, difenakum, flokumafen
- pochodne indandionu np. chlorofacynon, difacynon, pindon, valon)

Rodentycydy antykoagulacyjne zostały wprowadzone do użytku w 1976 roku (warfaryna). Antykoagulanty I generacji (pochodne kumaryny) należą do rodentycydów krótko działających, podczas gdy antykoagulanty II generacji – tzw. superwarfaryny, zostały wprowadzone na rynek w momencie, gdy gryzonie zaczęły przejawiać oporność na klasyczną warfarynę.

Toksyczność wybranych rodentycydów antykoagulacyjnych

Rodentycyd	Gatunek zwierzęcia	LD ₅₀ mg/kg m.c.	
		Dawka jednorazowa	Dawka wielokrotna
Warfaryna	Szczur	14-20	0.33 (5x)
	Pies	5-50	3 (5x)
	Kot	20-50	3 (5x)
Kumachlor	Szczur	1000	20 (5x)
	Pies	900	20-25 (5x)
	Kot	1500	20-30 (5x)
Kumatetratyl	Szczur	16	0.3 (5x)
	Pies	16.5	5 (5x)
	Kot	5-50	5-6 (5x)
Bromadiol	Szczur	1-1.2	0.12 (5x)
	Pies	10	0.15 (5-7x)
	Kot	25	0.20 (5-7x)
Difacynon	Szczur	3	0.21 (5x)
	Pies	3	
	Kot	3-7.5	
Brodifakum	Szczur	0.27	
	Pies	0.2-4	
	Kot	0.25-3.56	
Chlorofacynon	Szczur	20	0.19 (5x)
	Pies	20.5	0.10 (5x)
	Kot	5-100	0.05 (10x)
Difenakum	Szczur	1.8	
	Pies	1.8	
	Kot	50	
Flokumafen	Szczur	0.46	
	Pies	0.46	
	Kot	0.075-0.25	

Rodentycydy antykoagulacyjne są wchłaniane z przewodu pokarmowego stosunkowo wolno, ale prawie całkowicie (np. warfaryna wchłania się w 95%). Najwyższą koncentrację osiągają we krwi po około 6-12 godzinach. Rodentycydy pierwszej generacji ulegają szybko procesom biotransformacji (czas degradacji wynosi od 2 do 4 dni) i są wydalane z moczem. Biotransformacja rodentycydów drugiej generacji jest kilkakrotnie wolniejsza, pozostają one znacznie dłużej w organizmie. Okres biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) dla warfaryny wynosi 14-15 godzin, podczas gdy dla difacyfonu 15-20 dni, a brodifakum 120 dni.

Rodentycydy antykoagulacyjne pierwszej generacji są to związki wykazujące typowe kumulacyjne działanie (kumulacja czynnościowa) to znaczy, że ich toksyczność wzrasta w wyniku kilkakrotnego pobrania małych dawek, w porównaniu z jednokrotnym narażeniem na wysoką dawkę. W stosunku do warfaryny rodentycydy drugiej generacji mogą powodować śmierć organizmu nawet po jednorazowym podaniu, ponieważ charakteryzują się dłuższym okresem półtrwania, silniejszymi właściwościami lipofilnymi, większą dostępnością biologiczną, a ponadto tworzą trwalsze połączenia z miejscami wiążącymi warfarynę w hepatocytach, co sprawia, że ich działanie jest znacznie silniejsze (nawet 100 krotnie).

Do czynników zwiększających toksyczność rodentycydów antykoagulacyjnych zaliczamy niedobór witaminy K w organizmie (spowodowany np. terapią antybiotykową lub sulfonamidową), zaburzenia czynności wątroby prowadzące do zmniejszenia syntezy czynników krzepnięcia krwi, obecność trucizn powodujących zwiększenie przepuszczalności śródbłonna naczyń włosowatych lub zaburzenia w krzepnięciu krwi (np. chlorany, borany, ANTU) oraz zwiększoną pobudliwość zwierząt, wzrost aktywności ruchowej, niewydolność nerek i wiek zwierzęcia (noworodki wykazują o wiele większą wrażliwość).

Mechanizm działania antykoagulantów najlepiej został poznany na przykładzie warfaryny. Wszystkie antykoagulanty są antagonistami witaminy K, która jest niezbędna do produkcji „pełnowartościowych” czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K w wątrobie. Hamują one cykl przemian cząsteczki witaminy K i jej 2,3 epoksydu, które warunkują aktywność biologiczną białek od niej zależnych tj. czynników krzepnięcia II, VII, IX i X, zmniejszając w ten sposób ich aktywność prozakrzepową. Zaburzają także karboksylację białek regulacyjnych (białka C i S), mających działanie przeciwzakrzepowe i dzięki temu mogą wywierać działanie prozakrzepowe oraz zwiększają stężenie 2,3-epoksydowej nieaktywnej postaci witaminy K. W rezultacie tych zmian zahamowany zostaje proces krzepnięcia krwi. Ponadto w obecności rodentycydów antykoagulacyjnych dochodzi do gwałtownego wzrostu przepuszczalności śródbłonna naczyń krwionośnych i uszkodzenia naczyń włosowatych, czego następstwem jest powstawanie masowych rozległych wybroczyn.

Objawy kliniczne pojawiają się w ciągu kilku do kilkunastu godzin od narażenia. Ich nasilenie uzależnione jest od ilości i rodzaju spożytego rodentycydu oraz czasu trwania zatrucia. Przy narażeniu na mniejsze dawki obserwuje się niepokój, apatię, brak łaknienia, osłabienie siły mięśniowej, bolesność brzucha i wzrost napię-

cia powłok brzusznych, trudności w poruszaniu się, ogólne wyczerpanie, wzrost liczby tętna oraz przyśpieszenie lub zwolnienie oddychania. Występuje biegunka, wymioty oraz wyraźny spadek elastyczności skóry, suchość błon śluzowych i zapadnięcie gałek ocznych, co może świadczyć o odwodnieniu organizmu. Najbardziej charakterystyczne są objawy hipoprotrombinemicznej skazy krwotocznej i wstrząsu krwotocznego związane z zaburzeniem procesu krzepnięcia krwi i uszkodzeniem naczyń krwionośnych. U zwierząt stwierdza się krwawienia z nosa, dziąseł, krwawienia z dróg oddechowych i dróg rodnych, krwimocz, wybroczyny skórne, wylewy w tkance mięśniowej, wylewy podskórne, wylewy dostawowe i donarządowe. Ponadto mogą wystąpić wylewy do mózgu, rdzenia kręgowego i przestrzeni podoponowych w wyniku, czego mogą pojawiać się zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego w postaci porażań oraz drgawek.

Sekcyjnie stwierdza się liczne krwawe wybroczyny na błonach śluzowych, obrzęk tkanki podskórnej, obecność krwistego płynu w jamie otrzewnowej, w jamach opłucnowych oraz w worku osierdziowym. Błona śluzowa przewodu pokarmowego jest silnie przekrwiona, a w świetle żołądka oraz jelit obecna jest duża ilość krwistej treści. Obserwuje się także przekrwienie wątroby z cechami jej zwyrodnienia mięszowego oraz przekrwienie śledziony i nerek. Niekiedy występuje przerost i przekrwienie mięśnia sercowego.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zatrucia rtęcią, ołowiem, arsenem, fosforem cynku, saponinami, niedobór witaminy K, niedokrwistość hemolityczną, które powodują wystąpienie podobnych objawów jak w przypadku zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi.

Rozpoznanie zatrucia opiera się na badaniach krwi pobranej od zwierząt. Podstawowy zakres badań układu krzepnięcia obejmuje liczbę trombocytów, czas protrombinowy (PT), czas krzepnięcia krwi (ACT-test), czas aktywowanej częściowo tromboplastyny (aPTT). Wydłużenie czasu tych wskaźników wskazuje na zatrucie rodentycydami antykoagulacyjnymi. Można oznaczać również substancje aktywne zawarte w preparatach gryzoniobójczych. Badania takie wykonuje się jednak rzadko ze względu na brak zależności pomiędzy ich stężeniem we krwi a efektem działania, ponieważ objawy zatrucia mogą pojawiać się późno, gdy stężenie antykoagulantów we krwi znacznie spadło. Potwierdzeniem zatrucia zwierzęcia rodentycydami antykoagulacyjnymi jest wykazanie ich obecności w tkankach (mocz, nerki, wątroba). Związki te można wykryć metodami chromatograficznymi.

Leczenie. Zwierzę należy uspokoić i ograniczyć maksymalnie jego ruch, aby nie dochodziło do powstawania samoistnych wylewów krwi. W ciągu pierwszych 2-4 godzin od przyjęcia trucizny należy postępować zgodnie z ogólnymi zasadami dotyczącymi eliminacji trucizny z przewodu pokarmowego i zahamowania jej wchłaniania (tj. wywołać wymioty, wykonać płukanie żołądka oraz podać środki absorbujące). Jak najszybciej należy przystąpić do leczenia swoistego, które polega na podaniu witaminy K₁. W przypadku rodentycydów pierwszej generacji początkowa dzienna dawka witaminy K₁ wynosi 0.25–0.5 mg/kg *i.v.*, *p.o.* lub *i.m.*, (podzielona na

2-3 podania), a następnie dawki podtrzymujące 0.25 mg/kg m.c./dzień. Przy zatruciu rodentycydami drugiej generacji lek podawany jest *i.v.*, *p.o.* lub *i.m.*, w dawce 2.5–5 mg/kg m.c./dzień najlepiej co 8 godzin w dawkach podzielonych, a następnie w dawce podtrzymującej 2.5 mg/kg m.c./dzień. Leczenie powinno trwać tak długo, jak długo hamowane jest powstawanie witaminy K₁, czyli w zatruciu np. warfaryną przez 2-6 dni, a w przypadku zatrucia rodentycydami tzw. drugiej generacji przez 3-4 tygodnie, a nawet dłużej. Przy stosowaniu doustnym witaminy K₁ dobrze jest podawać zwierzętom tłusty pokarm, co zwiększa wchłanianie witaminy z przewodu pokarmowego. Niekiedy przy braku poprawy stanu pacjenta stosuje się świeże lub mrożone osocze w celu uzupełnienia brakujących czynników krzepnięcia. Ponadto podaje się preparaty zawierające witaminy z grupy B, C i rutynę (uszczelnienie śródbłonna włosniczek) oraz leki z grupy analeptyków (pobudzających zwłaszcza ośrodek oddechowy i naczynioruchowy). W trakcie leczenia pamiętać należy o możliwości odwodnienia organizmu i konieczności kontrolowania gospodarki wodno-elektrolitowej ustroju.

Cholekalcyferol (witamina D₃). Witamina D₃ uznana jest za truciznę kumulacyjną. Wykorzystywana jest do tępienia gryzoni odpornych na antykoagulanty. Może być również stosowana łącznie z antykoagulantem i zawierać kombinację ciał czynnych tj. antykoagulant i cholekalcyferol. Zatrucia dotyczą przede wszystkim małych zwierząt. Dawka śmiertelna dla psów wynosi mniej niż 5 mg/kg m.c. (1-3 mg/kg), a dla kotów jest jeszcze mniejsza.

Mechanizm działania cholekalcyferolu polega na wypłukiwaniu wapnia z kości i wzroście jego zawartości we krwi (hyperkalcemia) w wyniku wzrostu absorpcji Ca i P z przewodu pokarmowego, wtórnego ich wchłaniania z kości na skutek wzmożonej aktywności osteoklastów oraz wtórnego wchłaniania w kanalikach nerkowych. Konsekwencją działania cholekalcyferolu jest mineralizacja tkanek miękkich np. ścian naczyń, ścięgien, wsierdza, płuc. Następnie dochodzi do postępującej niewydolności nerek (zapalenia kłębuszków nerkowych, martwicy kanalików nerkowych).

Objawy kliniczne pojawiają się po 1-2 tygodniach od narażenia (niekiedy pierwsze niespecyficzne objawy zatrucia mogą wystąpić po 24-36 godzinach). U zwierząt dominują objawy związane z postępującą niewydolnością nerek (zmniejszenie wytwarzania moczu - skąpomocz lub bezmocz, a w późniejszej fazie wielomocz). Obserwuje się apatię, utratę łaknienia, wymioty, osłabienie siły mięśniowej, zwolnienie odruchów, drgawki, niezdolność do ruchów, zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia krwi, problemy z oddychaniem. Dodatkowo może występować bolesność stawów i sztywność w poruszaniu.

Zmiany anatomopatologiczne. W obrazie sekcyjnym u padłych zwierząt można zaobserwować obrzęk płuc, zapalenie i zwłóknienie płuc, sinicę skóry i śluzówek, zmiany w układzie kostnym i nerkach.

W ustaleniu diagnozy zatrucia u zwierząt domowych może okazać się pomocne oznaczanie zawartości wapnia oraz stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu

w surowicy. Potwierdzeniem zatrucia cholekalcyferolem jest stwierdzenie wzrostu tych parametrów w stosunku do wartości referencyjnych.

Leczenie polega na zastosowaniu wymuszonej diurezy (podawaniu dożylnym dużej ilości 0.9% roztworu NaCl, a następnie środków moczopędnych np. furosemid). Jako odtrutkę swoistą podaje się kalcytoninę łososiową, która obniża stężenie wapnia i zmniejsza stężenie fosforanów w osoczu hamując działanie osteoklastów w kościach oraz hamując reabsorpcję wapnia i fosforanów przez komórki cewek nerkowych powoduje zwiększone ich wydalanie. Ponadto można stosować glikokortykosterydy (hamują resorpcję wapnia z kości, nasilają wydalanie wapnia z moczem).

9.5. Fungicydy (środki grzybobójcze)

Stanowią dużą grupę związków chemicznych, zarówno nieorganicznych jak i organicznych, pochodzenia syntetycznego oraz naturalnego (niewielka grupa). Wykazują działanie grzybobójcze lub grzybostatyczne. Mogą być stosowane zapobiegawczo (profilaktycznie - przed infekcją) lub interwencyjnie (w trakcie i po zakończeniu infekcji). Często używane są łącznie z insektycydami.

Fungicydy znalazły zastosowanie do:

- zwalczania chorób wywoływanych przez grzyby w uprawach polowych
- zaprawiania nasion i ziarna siewnego
- odkażania gleby (chemiczna dezynfekcja gleby)
- ochrony składowania produktów rolnych (np. owoce, warzywa, zboża)
- ochrony składowania produktów przemysłowych (np. skór, drewna)
- ochrony budynków i sprzętów z drewna
- odkażania i gazowania pomieszczeń
- do zwalczania grzybic u ludzi i zwierząt

Fungicydy wykazują działanie powierzchniowe tzw. kontaktowe (fungicyd pozostaje na powierzchni rośliny, uniemożliwiając kiełkowanie zarodników grzybów np. związki miedzi, siarki) oraz działanie układowe (fungicyd dostaje się do systemu przewodzącego i niszczy, względnie nie dopuszcza do rozwoju grzyba np. benzimidazole, triazole). Główne metody stosowania fungicydów to opryskiwanie, opylanie, zaprawianie ziarna i nasion oraz fumigacja (w formie dymu, pary lub gazu).

Przyczyną zatruc zwierząt gospodarskich i wolnożyjących jest najczęściej przypadkowe spożycie preparatów grzybobójczych, spożycie resztek zaprawianych nimi nasion zbóż bądź przeznaczenie takich nasion do żywienia zwierząt.

Na podstawie budowy chemicznej fungicydy dzieli się na:

- pochodne kwasu ditiokarbaminowego
- fungicydy siarkowe
- fungicydy miedziowe
- pochodne bezimidazoli
- pochodne triazolowe
- związki z atomem N w pierścieniu (fungicydy z grupy związków ftalimidowych)
- pochodne chlorowe fenolu i naftalenu (stosowane w ograniczonym zakresie)

- nieorganiczne i organiczne połączenia rtęci (obecnie wycofane z użytku)
- pochodne chloro- i nitrobenzenu (wycofane ze względu na ich toksyczność)

9.5.1. Pochodne kwasu ditiokarbaminowego (ditiokarbaminiany)

Związki te stanowią liczną grupę fungicydów o szerokim spektrum działania. Posiadają również właściwości owadobójcze. W rolnictwie znalazły szerokie zastosowanie sole odpowiednich kwasów karbaminowych i metalu tj. kwasu dime-tyloditiokarbaminowego (ziram – Zn, ferbam – Fe) oraz kwasu etylenobisditiokarba-minowego (maneb – Mn, zineb – Zn, nabam – Na, mankozeb – Mn). Do pochodnych kwasu ditiokarbaminowego należą również dwusiarczki np. dwusiarczek tetramety-lotiuamu (TMTD, Tiuram), które otrzymuje się przez utlenienie dwóch cząsteczek ditiokarbaminianów.

Czyste ditiokarbaminiany występują w formie białych lub żółtych kryszta-łów. Sole metali alkalicznych są dobrze rozpuszczalne w wodzie i wykazują silnie zasadowy odczyn, natomiast połączenia z metalami ciężkimi źle rozpuszczają się w wodzie i tworzą zawiesiny. Dobrze wchłaniają się przez przewód pokarmowy i układ oddechowy, słabo przez skórę. Wybiórczo gromadzą się w tarczycy i gru-czołach płciowych. W organizmie utrzymują się 4-6 dni (tiuram do ok. miesiąca). Wydalane są głównie z moczem, a częściowo z kałem w postaci niezmienionej lub metabolitów. Należą do fungicydów stosunkowo bezpiecznych dla zwierząt. Charak-teryzują się małą toksycznością ostrą dla ssaków, natomiast ich toksyczność wzrasta przy narażeniach przewlekłych.

Mechanizm działania toksycznego polega na wpływie tworzących się produk-tów przemiany (etylenotiomocznik, tetraetylotiomocznik, izotiocyjaniany), które są bardziej toksyczne od substancji macierzystych. Ditiokarbaminiany powodują miej-scowe podrażnienia i reakcje uczuleniowe, blokują grupy -SH enzymów i białek, posiadają zdolność chelatowania jonów metali, hamują aktywność enzymów cyklu kwasów trójkarboksylowych oraz tyrozynazy zależnych od jonów metali i cytochro-mów. Działają wolotwórczo, upośledzają metabolizm tkankowy, wykazują działanie teratogenne, mutagenne (słabe, za wyjątkiem tiuramu) oraz zwiększają zapadalność na nowotwory. Tiuram dodatkowo blokuje aktywność dehydrogenazy aldehydowej utleniającej aldehyd octowy do kwasu octowego, co w obecności alkoholu etylo-wego powoduje wzrost zawartości aldehydu octowego we krwi i rodzaj wewnętrznego autozatrucia tzw. „szok disulfiramowy”. Ma to duże znaczenie u ludzi, gdyż po spożyciu alkoholu mogą wystąpić ostre objawy zatrucia.

Objawy zatrucia ostrego pojawiają się w ciągu kilku do kilkunastu godzin (tiuram ok. 1-2 dni) od narażenia. Zwierzęta są apatyczne, występują u nich upośle-dzenia ruchowe, drżenia mięśniowe, zaburzenia oddechowe, zacerwienie skóry i spojówek oraz wypryski skórne. Ponadto obserwuje się przyśpieszenie oddechu i czynności serca, niepokój, sinicę, czasami drgawki, spadek ciśnienia tętniczego, wymioty i biegunkę. Przy narażeniu przewlekłym ditiokarbaminiany powodują

zanik odruchu łaknienia, wychudzenie, a nawet wyniszczenie organizmu. Pojawiają się drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, niedowład oraz porażenia.

Sekcyjnie stwierdza się martwicę błony śluzowej żołądka, przerost tkanki wątrobowej i nerek, zwyrodnienie białkowo-tłuszczowe narządów wewnętrznych, uszkodzenie mięśnia sercowego, przerost gruczołu tarczycy (szczególnie przy narażeniu na etylenobisditiokarbaminiany).

Rokowanie przy zatruciu pochodnymi kwasu ditiokarbaminowego jest pomyślne lub ostrożne, a rozpoznanie opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych i badaniu laboratoryjnych (wykrywanie pochodnych kwasu karbaminowego w paszy, treści przewodu pokarmowego).

Leczenie zatruc jest wyłącznie objawowe. W zatruciach drogą pokarmową wywołuje się wymioty lub stosuje płukanie żołądka z dodatkiem węgla aktywowanego. W przypadku skażenia skóry zmywa się ją dużą ilością ciepłej wody.

9.5.2. Fungicydy siarkowe (siarka i wielosiarczki)

Zaliczane są do najstarszych substancji stosowanych jako fungicydy. Wadą tej grupy związków jest ich niewielka selektywność dla fauny pożytecznej oraz wysoka fitotoksyczność, modyfikowana wpływem temperatury, fazą rozwojową, odmianą i gatunkiem rośliny. W wyniku działania wysokiej temperatury (powyżej 25°C) i silnego nasłonecznienia mogą uszkadzać rośliny. W temperaturze pokojowej siarka nie wchodzi w reakcje, dlatego też bezpiecznie jest stosować środki siarkowe nocą lub w dni pochmurne. Fungicydy siarkowe są powszechnie stosowane w sadach ekologicznych, gdzie zwalczają parcha i mączniaka jabłoni oraz ograniczają występowanie szkodliwych roztoczy.

Preparaty grzybobójcze zawierają siarkę sublimowaną, mieloną lub koloidalną z dodatkiem substancji powierzchniowo czynnych i pomocniczych (np. kleje, dekstryna). Jako fungicydy używa się również wielosiarczki: ciecz kalifornijska (ciecz siarkowo-wapienna), mieszanina wielosiarczku wapnia i siarczku wapnia.

Mechanizm działania toksycznego wynika z faktu, że siarka w przewodzie pokarmowym ssaków pod wpływem drobnoustrojów w nim bytujących oraz HCl w żołądku, przechodzi w H₂S i w tym połączeniu wykazuje działanie toksyczne. Działa silnie drażniąco oraz inaktywuje enzymy np. przez blokowanie grup sulfhydrylowych (-SH) oraz hamuje aktywność cytochromów, cysteiny i glutationu.

Objawy zatrucia występują rzadko. U zwierząt obserwuje się biegunkę (może być krwawa), duszność, ogólne osłabienie, przyśpieszenie akcji serca i zaburzenia rytmu serca.

Sekcyjnie stwierdza się stany zapalne błony śluzowej przewodu pokarmowego, w żwaczu i trawieńcu zmiany martwicze, przekrwienie narządów wewnętrznych.

Leczenie jest typowo objawowe.

9.5.3. Fungicydy miedziowe

Miedź i jej związki nieorganiczne są z powodzeniem stosowane od ponad 100 lat jako chemiczne środki grzybobójcze, głównie w postaci tlenochloru miedziowego i zasadowego siarczanu miedziowego. Do chwili obecnej nieznany jest fakt powstawania na nie odporności. Ze względu na trwałość i skuteczność znalazły szerokie zastosowanie w ochronie roślin m.in. jako środki grzybobójcze. Fungicydy miedziowe działają fitotoksycznie w warunkach chłodnej, wilgotnej pogody. W stosowanych rozcieńczeniach należą do związków mało toksycznych dla zwierząt. Ich toksyczność związana jest z obecnością miedzi, a zatrucia zdarzają się rzadko. Najbardziej na zatrucia miedzią wrażliwe są przeżuwacze, a zwłaszcza owce. Może dochodzić do zatruc ostrych jak i przewlekłych.

Toksykologia miedzi i jej połączeń omówiona została w rozdziale 7.3.9.

9.5.4. Pochodne benzimidazoli

Do tej grupy fungicydów zaliczamy np. benomyl, metylotiofanat, karbendazym, furidazol. Związki te działają na zarodniki grzybów znajdujące się na powierzchni nasion (działanie powierzchniowe), a także wnikają w głąb kiełkujących nasion lub roślin niszczą patogeny wewnątrz tkanek (działanie układowe). Stosowane są do zwalczania grzybów rozwijających się na młodych roślinach zbożowych, w ochronie owoców, warzyw, traw i roślin ozdobnych. Charakteryzuje je duża persystencja w środowisku (po 2 latach w glebie pozostaje >50% dawki). Ich mechanizm toksycznego działania na grzyby polega głównie na hamowaniu syntezy RNA i DNA w grzybni. Słabo rozpuszczają się w wodzie i charakteryzują się małą biodostępnością.

Pochodne benzimidazoli do organizmu zwierząt wchłaniają się dobrze przez przewód pokarmowy i układ oddechowy, zaś bardzo słabo przez skórę. Nie wykazują kumulacji w tkankach, są bardzo szybko wydalane z organizmu, głównie z moczem. Cechuje je na ogół niska toksyczność ostra dla ssaków (LD_{50} benomyłu dla szczura po podaniu *per os* wynosi >10000 mg/kg m.c., karbendazymu – 6400 mg/kg m.c., a metylotiofanatu >7500 mg/kg m.c.), natomiast ich toksyczność chroniczna jest większa. Działają bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Toksyczność pochodnych benzimidazoli polega na działaniu drażniącym na błony śluzowe, skórę, oczy oraz działaniu uczulającym. Mogą powodować zaburzenia w płodności. W zależności od gatunku zwierzęcia i zastosowanej dawki mogą wystąpić efekty embriotoksyczne i teratogenne (narażenia chroniczne). W badaniach genotoksyczności wykazano, że karbendazym powoduje wzrost częstości występowania mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy oraz w limfocytach krwi obwodowej ludzi, jak również zanik kanalików nasiennych w jądrach i brak plemników w najądrzach u szczurów. Brak jest doniesień o zatruciach ostrych u zwierząt domowych.

9.5.5. Związki z atomem N w pierścieniu (fungicydy z grupy związków ftalimidowych)

Przedstawicielem tej grupy związków jest kaptan (N-(trichlorometylio)cykloheks-4-eno-1,2-dikarboksyimid). Po ponad 50 latach masowego stosowania nie odnotowano przypadków powstawania odporności na ten preparat. Jest niesystemicznym fungicydem o działaniu kontaktowym, przeznaczonym do opryskiwania roślin i zaprawiania nasion. Stosowany jest zapobiegawczo w ochronie upraw sadowniczych, warzywnych, roślin ozdobnych przed chorobami grzybowymi.

Główny mechanizm działania kaptanu polega na blokowaniu aktywności enzymów, działających na różnych etapach oddychania, co powoduje zakłócenie procesów energetycznych grzyba.

Należy do środków grzybobójczych bezpiecznych dla zwierząt, wykazującym niewielką toksyczność ostrą (LD_{50} *per os* dla szczura wynosi 9000-1250 mg/kg m.c.). Najbardziej wrażliwe na toksyczne działanie kaptanu jest bydło i owce. Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Kaptan łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Ulega szybkiemu metabolizmowi i jest wydalany z organizmu głównie z moczem. Jednym z produktów jego przemiany jest wysoce reaktywny chemicznie tiofosgen.

Mechanizm działania toksycznego u zwierząt. Kaptan działa drażniąco na oczy i skórę, może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą. Przy narażeniu na duże dawki wykazano działanie teratogenne, natomiast istnieją ograniczone dowody jego działania rakotwórczego. W zatruciu przewlekłym mogą wystąpić alergiczne zmiany skóry.

Objawy zatrucia. U zwierząt obserwowano apatię, brak łaknienia, biegunkę, łzawienie, zwiększone pragnienie, trudności w oddychaniu oraz zmiany skórne.

Sekcyjnie stwierdzano zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, płynną wydzielinę w tchawicy i wybroczyny w pęcherzyku żółciowym.

Leczenie. Brak jest swoistej odtrutki. Stosuje się typowe leczenie objawowe. Przy kontakcie z oczami należy je spłukać dużą ilością wody, zaś przy narażeniu przez skórę przemyć ją dużą ilością wody z mydłem. Przy zatruciu drogą pokarmową prowokuje się wymioty, a w miarę potrzeby wykonuje płukanie żołądka i podaje węgiel aktywowany.

10. ZATRUCIA ROŚLINNE (TRUCIZNY ROŚLINNE)

W wielu roślinach występują substancje biologicznie czynne, które nie są obojętne dla zdrowia i mogą powodować poważne zatrucia. Według raportów różnych ośrodków weterynaryjnej informacji, zatrucia roślinami są jednymi z najczęściej występujących wśród zwierząt. Mogą one wystąpić u wszystkich gatunków, w różnym wieku. W przypadku zwierząt gospodarskich do zatruc dochodzi podczas wypasu lub podawania pasz zawierających rośliny trujące bądź szkodliwe, natomiast zatrucia u zwierząt towarzyszących są skutkiem przypadkowego spożycia roślin znajdujących się w mieszkaniach, ogrodach, parkach.

Do substancji wykazujących działanie toksyczne zawartych w roślinach należą:

- alkaloidy
- glikozydy
- saponiny
- tokoalbuminy
- kwasy roślinne
- związki diterpenowe
- związki poliacetylu nowe (poliiny)
- olejki eteryczne
- pochodne antracenu (antrazwiązki)
- substancje fotouczulające (fotosensybilizujące)

10.1. Alkaloidy

Alkaloidy stanowią najbogatszą grupę związków syntetyzowanych przez rośliny, a mające znaczenie lecznictwie i toksykologii. Wszystkie alkaloidy zawierają w swoich cząsteczkach heterocykliczne układy z atomem azotu lub tlenu, posiadające właściwości zasadowe i wywołujące różnie wyrażone działanie biologiczne. W toksykologii weterynaryjnej największe znaczenie mają alkaloidy pirydynowe, piperydynowe, pirolizydynamowe, tropanowe, diterpenowe oraz steroidowe.

Alkaloidy pirydynowe (np. nikotyna, anabazyna). Występują naturalnie w liściach i korzeniach tytoniu szlachetnego (*Nicotiana tabacum*). Nikotyna zaliczana jest do substancji silnie toksycznych. Wpływa na receptory nikotynowe (N) połączeń nerwowych zwojów autonomicznego układu nerwowego, rdzenia nadnerczy oraz OUN, wykazując działanie zarówno wobec części współczulnej jak i przywspółczulnej układu nerwowego. Szybko i dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, a także przez drogi oddechowe, śluzówki i skórę. Objawy kliniczne pojawiają się szybko (już po około 15 minutach) od spożycia rośliny i obejmują: niepokój, zaburzenia przeżuwania, wzdęcia, biegunki, przyspieszenie czynności serca,

drżenia mięśniowe, zaburzenia koordynacji, sztywny chód. Następnie dochodzi do porażenia układu nerwowego (senność, osłabienie, śpiączka, zwolnienie i zatrzymanie akcji serca). Przyczyną śmierci jest zwykle porażenie ośrodkowego oddechowego.

Leczenie, poza postępowaniem ograniczającym wchłanianie (wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podawaniu węgla aktywowanego) jest objawowe.

Alkaloidy piperydynamowe (np. koniina, gamma-koniceina). Koniina jest głównym alkaloidem szczwołu plamistego (*Conium maculatum*). Toksyczne są wszystkie części rośliny, ale największa zawartość koniiny występuje w niedojrzałych owocach. Dobrze wchłania się ona z przewodu pokarmowego oraz skórę i błony śluzowe. Działa drażniąco na skórę. Jej wpływ na zwoje nerwowe jest podobny do nikotyny, a w mięśniach poprzecznie prążkowanych do alkaloidów kurary. Objawy zatrucia, poza wegetatywnymi (ślinotok, wymioty, biegunka), obejmują drżenia mięśniowe, bezwład, porażenie mięśni szkieletowych (rozpoczynające się od kończyn), rozszerzenie źrenic, wypadanie trzeciej powieki, sinicę, słaby puls, myszy zapach moczu i mleka. W ciężkich zatruciach szybko występuje porażenie ośrodkowego oddechowego i mięśni oddechowych, które może prowadzić do śmierci (w ciągu 2-3 godzin).

Postępowanie lekarskie jest podobne jak przy zatruciu nikotyną.

Alkaloidy pirolizydynamowe (np. senecjonina, jakobina). Pochodne pirolizydyny tworzą bardzo liczną grupę związków chemicznych o silnej aktywności biologicznej. Występują m.in. w gatunku starzec (rodzaj *Senecio*). Do zatrucia dochodzi drogą pokarmową. Po spożyciu związku te przechodzą do wątroby, gdzie są przekształcane do silnie toksycznych alkaicznych pochodnych pirolowych, które reagują bezpośrednio z DNA, co następnie prowadzi do mutagenyzy i kancerogenyzy. Zatrucie tą grupą alkaloidów powoduje ciężkie i nieodwracalne uszkodzenie wątroby (zwłóknienie, marskość). Większość przypadków zatrucia kończy się uszkodzeniem wątroby o różnym stopniu nasilenia. Działa również drażniąco na skórę. Pierwszym objawem zatrucia są zwykle zaburzenia żołądkowo-jelitowe i towarzyszący im ból brzucha, wymioty oraz rozwijająca się puchlina brzuszna. Śmierć może nastąpić po czasie od 2 tygodni do 2 lat po spożyciu.

Leczenie jest objawowe (choć zwykle nieskuteczne), polegające głównie na wspomaganiu funkcji wątroby.

Alkaloidy tropanowe (np. atropina, hioscyamina, skopolamina). Są estrami tropiny i kwasu tropowego. Alkaloidy te różnią się od siebie pod względem farmakologicznym jedynie siłą działania np. hioscyamina działa dwa razy silniej od atropiny. Występują one głównie w roślinach z rodziny psiankowatych (*Solanaceae*) np. pokrzyk wilcza jagoda (*Atropa belladonna*), bieleń dziedzierzawa (*Datura stramonium*), lulek czarny (*Hyoscyamus niger*). Do zatrucia dochodzi w następstwie spożycia roślin, ale również po podaniu leków lub mieszanek ziołowych. Trujące są całe rośliny. Atropina działa jako kompetycyjny antagonist acetylocholinowy w obrębie receptora muskarynowego. Znosi wpływ nerwu błędnego na serce, hamuje czynności gruczołów wydzielniczych przewodu pokarmowego oraz gruczołów potowych i ślinowych. Działa rozluźniająco na mięśnie przewodu pokarmowego, dróg

zółciowych i moczowodów. Objawy zatrucia mogą wystąpić po 2-6 godzinach od spożycia. Obserwuje się rozszerzenie źrenicy, suchość błon śluzowych, zwolnienie perystaltyki jelit, wzdęcia, atonię żwacza, biegunki, zatrzymanie oddawania moczu, senność, wzrost temperatury ciała. Bardzo duże dawki wywołują śpiączkę. Zgon następuje w wyniku porażenia ośrodka oddechowego.

W leczeniu zatruc zaleca się płukanie żołądka, podawanie leków wymiotnych, uspokajających oraz pobudzających pracę serca i układu przywspółczulnego (np. pilokarpinę).

Alkaloidy diterpenowe (np. akonityna, taksyna). Akonityna jest głównym alkaloidem występującym w tojadzie mocnym (*Aconitum napellus*). Znajduje się we wszystkich częściach świeżych roślin, przede wszystkim w bulwach korzeniowych i nasionach. Akonityna bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego oraz nieuszkodzoną skórę. Działa na ośrodkowy układ nerwowy, powodując w pierwszym okresie zatrucia krótkotrwałe pobudzenie. Wpływa też na serce, wywołując zaburzenia przewodzenia i rytmu. Ma również obwodowe działanie kuraropodobne (poraża mięśnie szkieletowe, powodując poważne zaburzenia oddychania). Działa też drażniąco na błony śluzowe. U zatrutych zwierząt stwierdza się duszność, ślinotok, wymioty, trudności w połknięciu, zaburzenie widzenia, arytmie, częste oddawanie moczu. W późniejszym okresie występuje mrowienie warg i języka, drętwienie pyska, chwiejny chód, konwulsje, spadek wrażliwości na bodźce zewnętrzne. Śmierć następuje w wyniku migotania komór lub zatrzymania oddechu.

Postępowanie lecznicze polega na ograniczeniu wchłaniania akonityny, nawadnianiu, podawaniu leków podtrzymujących krążenie i oddychanie.

Taksyna to mieszanina trudnych do rozdzielenia alkaloidów zawartych w igłach i nasionach cisu pospolitego (*Taxus baccata*). Działa drażniąco na błonę śluzową przewodu pokarmowego, a po wchłonięciu wywołuje zaburzenia żołądkowo-jelitowe, depresję ośrodkowego układu nerwowego. Wpływa również na układ oddechowy i serce. Powoduje także hipokaliemię. Zatrucia zwykle mają przebieg ostry (często nadostry). Początkowo występują wymioty, biegunka, ślinotok, rozszerzenie źrenic. Następnie dochodzi do zaburzeń akcji serca, spadku ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu, drgawek, wstrząsu.

Postępowanie lecznicze jest objawowe.

Alkaloidy steroidowe (np. solanina). Solanina jest alkaloidem występującym w licznych roślinach psiankowatych (*Solanaceae*), m.in. psiance czarnej (*Solanum nigrum*), psiance słodkogórz (*Solanum dulcamara*), ziemniaku (*Solanum tuberosum*). Trujące są całe rośliny psianki czarnej i słodkogórz, jednak szczególnie toksyczne są niedojrzałe jagody psianki czarnej. Duże ilości solaniny znajdują się w niedojrzałych bulwach ziemniaka oraz kielkach, pędach, kwiatach i nasionach. Solanina słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. Działa drażniąco na błony śluzowe przewodu pokarmowego. Powoduje uszkodzenie nerek, początkowo pobudza, a później poraża ośrodkowy układ nerwowy. Wywołuje zaburzenia w krążeniu i hemolizę krwi. Klinicznie można wyróżnić trzy postaci zatrucia: postać nerwową,

żołądkową i skórą. Jednym z pierwszych objawów zatrucia jest wzrost temperatury ciała. W postaci nerwowej (zwykle o przebiegu gwałtownym) obserwuje się depresję, zmniejszenie wrażliwości na bodźce zewnętrzne, osłabienie, porażenia i zaburzenia krążenia i oddychania. W postaci żołądkowej dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego tj. brak apetytu, ślinotok, wymioty, biegunki, bóle kolkowe. Postać skórna charakteryzuje się zmianami na skórze (głowy, kończyn, brzucha, wymienia, nasady ogona, stawów) oraz silnym świądem.

Postępowanie lecznicze jest nieswoiste i polega na eliminacji trucizny oraz niwelowaniu objawów.

10.2. Glikozydy

Są to związki organiczne składające się z cukrów prostych połączonych hydroksylowymi składnikami niecukrowymi. Glikozydy roślinne mają charakterystyczny smak, zapach i barwę. Wśród tej grupy związków znaczenie toksykologiczne dla zwierząt przedstawiają głównie glikozydy nasercowe oraz cyjanotwórcze.

Glikozydy nasercowe (np. digitoksyna, digoksyna, digitalina, lanatozydy, konwalatoksyna) występują w roślinach z rodziny trędownikowatych (*Scrophulariaceae*) np. naparstnicy purpurowej (*Digitalis purpurea*), naparstnicy wełnistej (*Digitalis lanata*), naparstnicy zwyczajnej (*Digitalis grandiflora*), a także z rodziny liliowatych (*Liliaceae*) np. konwalii majowej (*Convallaria majalis*), a także jaskrowatych (*Ranunculaceae*) np. miłku wiosennym (*Adonis vernalis*) i toinowatych (*Apocynaceae*) np. oleandrze pospolitym (*Nerium oleander*). Glikozydy nasercowe dobrze i szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Część z nich wydalana jest do żółci, po czym dochodzi do ponownego ich wchłaniania. Dlatego też toksyczne działanie tych związków może być wydłużone. Glikozydy nasercowe hamują działanie pompy sodowo-potasowej w błonie komórkowej mięśnia sercowego, powodując zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia sodu i wapnia, zwiększają siłę skurczów i pojemność wyrzutową serca. Zablokowanie pompy sodowo-potasowej prowadzi do wzrostu potencjału błonowego, zwolnienia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i bloku serca. Objawy zatrucia pojawiają się stopniowo. Początkowo występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, posmutnienie, następnie zaburzenia pracy serca (bradykardia, bloki), zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków, skurcze dodatkowe). W ciężkich zatruciach dochodzi do konwulsji i zatrzymania pracy serca.

Leczenie polega na jak najszybszym usunięciu trucizny z przewodu pokarmowego, podawaniu środków przeciwyrtmicznych (fentyoina, lignokaina, propranolol). W przypadku wystąpienia bradykardii stosowana jest atropina.

Glikozydy cyjanogenne (np. amigdalina, duryna, linamaryna, wicjanina) znajdują się w roślinach należących do różnych rodzin np. różowatych (*Rosaceae*), motylkowatych (*Papilionaceae*), lnowatych (*Linaceae*), traw (*Gramineae*). Działanie toksyczne tych glikozydów polega na uwalnianiu cyjanowodoru. Przebieg zatrucia został przedstawiony w rozdziale 7.2.3.

10.3. Saponiny

Saponiny to heterozydy złożone z cukrów i sapogeniny, występujące w wielu roślinach np. kąkol polnym (*Agrostema githago*), wiciokrzewie (*Lonicera*), kasztanowcu zwyczajnym (*Aesculus hippocastanum*), cyklamenie (*Cyclamen*), bluszczu pospolitym (*Hedera helix*). Najczęściej zawarte są w korzeniach, kłączach oraz korze. Saponiny odznaczające się dużą toksycznością określane są jako spotoksyny. Posiadają właściwości zmniejszania napięcia powierzchniowego. Działają silnie drażniąco na błony śluzowe oraz depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i krążenia. Chociaż same trudno wchłaniają się z nieuszkodzonego przewodu pokarmowego, to jednak ułatwiają wchłanianie innych substancji (np. glikozydów nasercowych). Po przedostaniu się do krwiobiegu saponiny wywołują hemolizę i obniżają ciśnienie krwi. Wywołują stany zapalne jamy ustnej i gardła, zapalenie spojówek, łzawienie, biegunkę. Na skutek antagonizmu z witaminą D mogą być przyczyną osteomalacji. W przypadku ciężkich zatrucí dochodzi do porażení i zaburzeń w oddychaniu. Kontakt ze skórą może spowodować zmiany uczuleniowe.

Leczenie zatrucia polega głównie na zabiegach powodujących eliminację trucizny oraz nawadnianiu.

10.4. Toksoalbuminy

Toksoalbuminy są białkami roślinnymi i nazywane bywają fitotoksynami. Są złożonymi organicznymi połączeniami białkowymi, przypominającymi enzymy. Charakteryzują się silnym oddziaływaniem na organizm, nawet w minimalnych dawkach.

Rycyna to toksoalbumina zawarta w rączniku pospolitym (*Ricinus communis*). Wszystkie części rośliny są trujące, ale największe stężenie rycyny występuje w nasionach. Rycyna działa drażniąco na błonę śluzową przewodu pokarmowego oraz toksycznie na wątrobę i nerki. Powoduje aglutynację i hemolizę krwinek czerwonych oraz wytrąca fibrynę do krwi. Nie wykazuje bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Objawy zatrucia pojawiają się po 1-2 dniach od narażenia i obejmują silne wymioty, biegunkę (często krwawą), bóle kolkowe, duszność, krwimocz. Śmierć następuje szybko, najczęściej w ciągu 36 godzin od zjedzenia rośliny lub nasion.

Leczenie polega na możliwie szybkiej eliminacji trucizny z przewodu pokarmowego, uzupełnianiu płynów i ewentualnym podaniu leków przeciwwstrząsowych.

Inne niebezpieczne dla zwierząt toksoalbuminy to np. krotyna z krotonu (*Codiaeum*).

10.5. Kwasy roślinne

Największe znaczenie toksyczne ma kwas szczawiowy, który w stosunkowo dużych ilościach występuje w szczawiu (*Rumex L.*), rdeście (*Polygonum L.*), berberysie (*Berberis L.*) oraz w roślinach z rodziny obrazkowatych (*Araceae*). Kwas

szczawiowy po spożyciu działa silnie drażniąco. Obserwuje się nadżerki, pęcherze, a następnie martwicę w obrębie jamy ustnej i gardła oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Po wchłonięciu, na skutek powstawania nierozpuszczalnego szczawianu wapnia, może dojść do zaburzeń w gospodarce wapniowej (np. tężyczki i zaburzeń sercowo-naczyniowych).

Nierozpuszczalne szczawiany znajdują się także w wielu roślinach ozdobnych: obrazkowcu trującym (*Diffenbachia*), kaladium (*Caladium spp.*), rafidoforze złocistej (*Raphidophora aurea*), skrzydłokwiacie (*Spathiphyllum spp.*), filodendronie (*Philodendron*) i in. Działanie toksyczne tych roślin wynika z silnie drażniącego soku, zawierającego nierozpuszczalne szczawiany w postaci igieł. Powodują one bolesne podrażnienie błon śluzowych oraz ich opuchnięcie. Po zjedzeniu liści mogą pojawić się silne bóle brzucha i biegunka. U kotów zatrucie filodendronem ma zdecydowanie cięższy przebieg. Obserwuje się ogólne osłabienie, silne podrażnienie błon śluzowych i ślinotok. Mogą wystąpić drżenia mięśni, podwyższenie temperatury ciała oraz w krótkim czasie uszkodzenie nerek.

Postępowanie lecznicze polega na przemywaniu błony śluzowej jamy ustnej wodą lub roztworem dwuwęglanu sodu, prowokowaniu wymiotów lub wykonaniu płukania żołądka. W ciężkich przypadkach stosuje się leki antyhistaminowe lub kortykosterydy.

10.6. Związki diterpenowe

Diterpeny są tetramerami izoprenu. Należą do nich zarówno alkaloidy, glikozydy jak i niektóre witaminy oraz gibereliny. Szkodliwe dla zwierząt związki diterpenowe (oprócz opisanych wcześniej alkaloidów) znajdują się m.in. w roślinach z rodziny wilczomleczowatych (*Euphorbiaceae*) np. wilczomlecz sosnka (*Euphorbia cyparissias*), wilczomlecz ogrodowy (*E. peplus*), wilczomlecz piękny (*E. pulcherrima*) oraz wrzosowatych (*Ericaceae*) np. różanecznik (azalia) (*Rhododendron spp.*).

Związki diterpenowe zawarte w roślinach wilczomleczowatych wykazują działanie drażniące na skórę i błony śluzowe. U zatrutych zwierząt obserwuje się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ślinienie, wymioty.

Diterpeny znajdujące się w różanecznikach i azaliach nazywane są grajanotoksyną. W jej skład wchodzi andromedotoksyna, acetylandromedol i rodotoksyna. Grajanotoksyna jest wiązana do białek kanałów sodowych w błonach komórkowych i uniemożliwia ich zamknięcie. W ten sposób komórki pobudliwe (nerwowe i mięśniowe) są w stanie depolaryzacji, co z kolei umożliwia dostęp jonów wapnia do komórek. Utrzymujący się ciągły stan depolaryzacji powoduje pobudzenie komórek nerwowych i mięśniowych. Jako pierwsze, w ciągu kilku godzin od zjedzenia rośliny, pojawiają się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ślinotok, a następnie drżenia mięśni, zaburzenia pracy serca, depresja ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia krwi.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku zatrucia związkami diterpenowymi jest objawowe (prowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, nawadnianie, leki nasercowe).

10.7. Związki poliacetylenowe (poliiny)

Poliiny są pochodnymi wyższych kwasów tłuszczowych, które powstają po ich odwodorowaniu i dekarboksylacji oraz przyłączeniu do cząsteczki tlenu lub siarkowodoru. W toksykologii weterynaryjnej największe znaczenie mają cykutotoksyna oraz cykutol znajdujące się w szaleju jadowitym (*Cicuta virosa*). Związki te występują w całej roślinie, szczególnie w soku w dolnej części łodygi i kłęczach. Należą do silnych trucizn wykazujących strychninopodobne działanie drgawkowe, porażających ośrodkowy układ nerwowy (głównie rdzeń przedłużony) i ośrodek oddechowy. Cykutotoksyna bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Pierwsze objawy mogą pojawić się po kilkunastu minutach. Głównymi objawami zatrucia są przede wszystkim uogólnione, pojawiające się falami drgawki toniczne. Ponadto u zwierząt obserwuje się, ślinotok, bóle brzucha, wymioty, żucie na pusto, znaczne rozszerzenie źrenic. Szybko dochodzi do zaburzeń oddychania i utraty przytomności. Śmierć następuje na skutek porażenia ośrodka oddechowego. Na zatrucie cykutotoksyną szczególnie wrażliwe są koty.

W przypadku zatruc szalejem konieczna jest szybka interwencja lekarska polegająca na wielokrotnym płukaniu żołądka, podaniu węgla aktywowanego, leków przeciwdrgawkowych, podtrzymujących krążenie i oddychanie.

10.8. Olejki eteryczne

Olejki eteryczne są fizjologicznymi wydzielinami roślin. Są to substancje o charakterze lipofilnym, lotne, o silnym zapachu i różnej budowie chemicznej. Dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego oraz przez skórę i płuca. Są szybko rozprowadzane i wydalane w postaci niezmienionej lub po połączeniu z kwasem glukuronowym i siarkowym. Wydalane są z moczem, kałem i wydychanym powietrzem. Niektóre z nich zawierają toksyczne składniki np. tujon, betatujon, tujol, sabitol, santaninę. Tujon występuje w wielu rodzajach roślin np. żywotniku (*Thuja*), bylicy (*Artemisia*), wrotyczu (*Tanacetum*), jałowcu (*Juniperus*). Wywiera silne działanie drażniące miejscowo na błony śluzowe i skórę oraz ogólnoustrojowe i systemowe. Pobudza, a następnie poraża ośrodkowy układ nerwowy, uszkadza narządy mięsiste (np. wątrobę, nerki). Wpływa depresyjnie na serce. Powoduje także skurcze mięśniówki macicy. Objawami zatrucia są miejscowe reakcje uczuleniowe, świąd, ślinotok, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W ciężkich zatruciach mogą wystąpić drżenia mięśniowe i drgawki, nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność serca, obrzęk płuc.

Leczenie polega na usunięciu trucizny z organizmu, podaniu węgla aktywowanego, leków podtrzymujących krążenie i oddychanie oraz przeciwdrgawkowych.

10.9. Pochodne antracenu (antrazwiązki)

Są pochodnymi antracenu i stanowią dużą grupę substancji biologicznie czynnych (anatrachinonów, antronów, antranoli i diantronów). Posiadają jedną lub kilka grup hydroksylowych i często tworzą połączenia z cukrami prostymi. Mają również łatwość szybkiego, stopniowego utleniania się, co prowadzi do zmniejszenia ich aktywności biologicznej. Występują w niektórych roślinach np. aloesie (*Aloë spp.*). Zagęszczony sok z mięsistych łodyg tzw. alona, zawiera antraglikozydy. W zależności od gatunku są to: aloina A i B (barbaloina), aloinozydy A i B, aloemodyna, aloerezyina, homonataloina i pochodne chromonu. Antraglikozydy mają właściwości przeczyszczające. Drażnią śródścienny splot nerwowy, powodując skurcze jelita grubego, hamują wchłanianie wody, zwiększają wydzielanie wody i śluzu, zapobiegając tym samym zagęszczeniu kału. Ze względu na działanie przeczyszczające, długotrwałe narażenie na alonę może prowadzić do zaburzeń gospodarki elektrolitowej organizmu, co z kolei powoduje zaburzenia rytmu serca i pracy mięśni gładkich. Niekorzystnym działaniem ubocznym jest także możliwość wystąpienia bolesnych skurczów jelita grubego oraz macicy (u zwierząt ciężarnych może wywołać poronienie). Najczęściej jednak zatrucie aloesem objawia się średnio nasilonymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Leczenie polega na podawaniu płynów w celu przywrócenia równowagi wodno-elektrolitowej.

10.10. Substancje fotouczulające (fotosensybilizujące)

Do substancji wykazujących działanie uczulające na światło słoneczne zaliczane są również niektóre pochodne antrazwiązków tzw. diantrony. Wśród nich na uwagę zasługują hiperycyna, występująca w dużych ilościach w dziurawcu zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) oraz fagopiryne znajdująca się w rdestowatych (*Polygonaceae*). Hiperycyna, w odróżnieniu od innych diantronów, nie wykazuje właściwości przeczyszczających. Przyczyną zatruc substancjami fotouczulającymi jest jednostronne żywienie zwierząt takimi roślinami, jak koniczyna szwedzka (*Trifolium hybridum*), lucerna siewna (*Medicago sativa*), wyka siewna (*Vicia sativa*), gryka siewna (*Fagopyrum esculentum*), jak również obecność na pastwisku takich roślin, jak dziurawiec (*Hypericum L.*) i rdest (*Polygonum L.*). Niekiedy karmienie sianem z lucerny, pośladami zawierającymi nasiona wyki, podawanie słomy lub nasion gryki może również powodować uczulenie. Mechanizm procesu fotosensybilizacji jest zróżnicowany. Możliwe jest bezpośrednie uczulenie na promienie słoneczne po spożyciu roślin zawierających substancje fotodynamiczne (np. lucerna, gryka, dziurawiec) lub też uczulenie wtórne, powstające po uszkodzeniu wątroby substancjami toksycznymi zawartymi w takich roślinach, jak koniczyna szwedzka, wyka, rdest. W tych przypadkach produkt rozpadu chlorofilu — filoerytryna dostaje się z krwią do skóry i wywołuje objawy uczulenia na promienie słoneczne. Zachorowania zwierząt występują po pewnym czasie od spożycia roślin. Obserwuje się utratę apetytu, stany

zapalne błon śluzowych, świąd oraz zmiany skórne występujące głównie w miejscach niepigmentowanych. Skóra jest zaczerwieniona, gorąca, obrzękła i bolesna. Po pewnym czasie pojawia się wyprysk. Zmiany te mogą ustąpić po kilkunastu dniach. W przebiegu ciężkich zatruc zwierzęta są osłabione, występuje przyspieszenie tętna i oddechów, wodnista biegunka oraz ciemne zabarwienie moczu.

Postępowanie lecznicze jest typowo objawowe. Chore zwierzęta powinny przebywać w ciemnych pomieszczeniach.

11. ZATRUCIA GRZYBAMI NIŻSZYMI (MIKOTOKSYKOZY)

Nazwą mikotoksykoza określa się ostre lub przewlekłe zatrucie wywołane spożyciem toksyn grzybowych. Mikotoksyny są to wtórne metabolity syntetyzowane po zakończeniu zasadniczej fazy namnażania niektórych grzybów niższych z rodzaju *Penicillium*, *Aspergillus* i *Fusarium*, przy zapewnieniu odpowiednich warunków środowiska. Uważa się, że biosynteza toksyn zachodzi głównie w czasie przechowywania pasz, chociaż znane są doniesienia o tworzeniu się toksyn w czasie wegetacji lub bezpośrednio po zbiorach. Jednak nie wszystkie grzyby z wymienionych rodzajów produkują mikotoksyny. Tylko 45 gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus*, 75 z rodzaju *Penicillium* i 25 z rodzaju *Fusarium* jest zdolnych do produkcji mikotoksyn.

Mikotoksyny mają bardzo silne własności toksyczne. Do organizmu dostają się głównie drogą pokarmową, ale także aerogenną oraz przez skórę. W wysokich dawkach powodują zatrucia ostre, natomiast przy niższych, obserwuje się różne reakcje organizmu, prowadzące jednak w większości do pogorszenia kondycji.

Na zatrucie mikotoksynami wrażliwe są wszystkie gatunki zwierząt, ale najbardziej monogastryczne, głównie świnie, konie, mięsożerne i ptaki. Przeżuwacze ze względu na odmienną fizjologię trawienia mają zdolność rozkładu mikotoksyn do związków mniej toksycznych.

W zależności od wpływu na organizm i poszczególne narządy mikotoksyny można podzielić na:

- hepatotoksyny (aflatoksyny)
- nefrotoksyny (ochratoksyna A)
- kardiotoksyny (moniliformina)
- neurotoksyny – (fumonizyna B1)
- pulmotoksyny (fumonizyna B1)
- dermatotoksyny (T-2 toksyna i inne trichoteceny)

Jako oddzielne grupy wyróżnia się ponadto:

- związki kancerogenne – przyczyniają się do powstawania nowotworów (aflatoksyny, fumonizyny, ochratoksyny)
- mikhormony – działają na regulację hormonalną (zearalenon i jego pochodne)
- immunotoksyny – wpływają negatywnie na odporność organizmu (trichoteceny i szereg innych mikotoksyn)

Należy jednak pamiętać, że podział ten nie jest sztywny, gdyż np. metabolity grzybów z rodzaju *Fusarium* występują we wszystkich wymienionych wyżej podziałach.

Znanych jest ponad 400 mikotoksyn. Do mikotoksyn aktualnie uznanych za istotne ekonomicznie i toksykologicznie w Polsce należą: ochratoksyna A, trichoteceny (głównie deoksyniwalenol), zearalenon i fumonizyny. Nie oznacza to jednak, że

pasze w których nie stwierdzono najczęściej spotykanych mikotoksyn nie zawierają ich w ogóle. Istnieje szereg mikotoksyn, które są bardziej toksyczne, ale występują rzadziej (ważny jest region świata z którego pochodzi surowiec) i w badaniach rutynowych nie są diagnozowane (np. NIV, T-2, HT-2).

11.1. Aflatoksyny

Aflatosyny produkowane są przez niektóre grzyby z rodzaju *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. parasiticus*), które rozwijają się na kukurydzy, ryżu, pszenicy i nasionach bawełny. Wytwarzają one sześć różnych aflatoksyn oznaczanych jako: B1, B2, G1, G2, M1 i M2. Aktywny metabolit toksyny B1, tj. AFB1, uważany jest za najbardziej toksyczny i kancerogeny czynnik tej grupy mikotoksyn. Aflatoksyny mogą wywoływać szereg chorób wątroby, w tym nowotwory, chroniczne zapalenie wątroby, żółtaczkę oraz marskość. Niektóre z nich mogą również powodować mutacje genów w komórkach ludzkich i zwierzęcych. W zatruciach aflatoksynami obserwuje się spadek apetytu, zmniejszenie wykorzystania paszy, osłabienie tempa wzrostu i produkcji, anemię, wybroczynowość, zaburzenia krzepnięcia, żółtaczkę, zaburzenia oddychania.

11.2. Ochratoksyna A (OTA)

Wytwarzana jest przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* (*A. ochraceus*) i *Penicillium* (*P. verrucosum*) podczas przechowywania ziaren zbóż (pszenicy, owsa, jęczmienia) lub ziaren fasoli. Na zatrucie tą mikotoksyną najbardziej wrażliwe są ptaki, zwierzęta monogastryczne (świnia, pies) oraz człowiek. Działa głównie nefrotoksycznie powodując nieodwracalne uszkodzenie nefronów. Objawy zatrucia obejmują przede wszystkim spadek wagi i zmniejszenie tempa wzrostu oraz wzmożone pragnienie, które w skrajnych przypadkach prowadzi nawet do śmierci. Ochratoksyny wykazują również działanie immunosupresyjne, teratogenne, kancerogenne i hepatotoksyczne. Oprócz ochratoksyny A w paszach często obecna jest również inna nefrotoksyna – cytrynina (wytwarzana również przez *Penicillium citrinum*)

11.3. Zearalenon (ZEA)

Jest mikotoksyną o działaniu estrogennym, produkowaną przez różne grzyby z rodzaju *Fusarium* (głównie *F. graminearum*, *F. culmorum*). Najczęściej atakuje kukurydzę i owies, zaatakowane mogą być również sianio i sianokiszonka. Na ogół zearalenon charakteryzuje się stosunkowo niską toksycznością ostrą. Ze zwierząt domowych na zatrucie najbardziej wrażliwe są świny. Wysoka zawartość ZEA w paszy ma niekorzystny wpływ na zapłodnienie, owulację i zagnieżdżenie się jaja. Może być również przerwany rozwój błony łożyska i płodu, co powoduje zmniejszoną wielkość miotu i żywotność nowonarodzonych prosiąt. W przypadku bydła toksyczne właściwości tego związku są częściowo niwelowane przez drobnoustroje rozwijające się w przewodzie pokarmowym.

11.4. Trichoteceny

Obejmują one ponad 100 rodzajów mikotoksyn, wytwarzanych przez pleśnie z rodzaju *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. crookwellense*, *F. sporotrichioides*, *F. poae*, *F. acuminatum*). Posiadają szerokie działanie biologiczne: fitotoksyczne, owadobójcze, przeciwwirusowe i cytotoksyczne. Trichoteceny podzielono na 4 grupy: A, B, C i D. Metabolity grupy A (toksyna T-2, toksyna HT-2, diacetoksyscirpenol, neosolaniol i inne pochodne) należą do najbardziej toksycznych. Charakteryzują się one zdolnością do wywoływania zapaleń skóry. Związki z grupy B (niwalenol, fuzarenon, deoksyniwalenol, diacetyloniwalenol) są mniej toksyczne od związków z grupy A. Nie powodują stanów zapalnych skóry, ale działają silnie wymiotnie. Do trichotecenów grupy C należą werukaryny, rorydyny i satratoksyny (z odpowiednimi oznaczeniami literowymi). Grupa D obejmuje trichoteceny dwuepoksydowe np. krotecynę. Najsilniejszymi toksynami wśród trichotecenów są toksyna T-2 i deoksyniwalenol. Toksyna T-2 występuje w zanieczyszczonych ziarnach zbóż (np. pszenica, jęczmień, owies). Na zatrucie wrażliwe są wszystkie gatunki zwierząt i ptaki. Toksyna ta hamuje syntezę kwasów nukleinowych oraz podział komórek, w wyniku czego upośledzona jest synteza białek. Działa także immunosupresyjnie oraz posiada zdolność hemolizy krwinek czerwonych u większości gatunków zwierząt (na właściwości hemolityczne są odporne przeżuwacze). Deoksyniwalenol (DON=womitoksyna) produkowany jest przez pleśnie *F. graminearum* i *F. culmorum* na ziarnach pszenicy, kukurydzy, owsa i jęczmienia. Spożycie przez zwierzęta zanieczyszczonych pasz może przyczyniać się do powstawania wymiotów, biegunki, osłabienia apetytu, stanów zapalnych przewodu pokarmowego oraz wielu innych dolegliwości.

11.5. Fumonizyny

Produkowane są one najczęściej przez grzyby z rodzaju *Fusarium* (głównie *F. verticillioides*, *F. napiforme* oraz *F. proliferatum*), występujących przede wszystkim na kukurydzy. Chociaż są o wiele mniej toksyczne niż inne mikotoksyny, to znajdują się jednak często w o wiele większych ilościach. Do chwili obecnej poznano ponad 15 analogów tych związków, z których największe znaczenie mają fumolizyna B1, B2 i B3. Fumolizyna B1 jest uważana za jedną z najsilniejszych toksyn, niebezpieczną głównie dla koni i świń. Fumolizyny zaliczane są do neurotoksyn uszkadzających biosyntezę sfingozyny (wchodzącej w skład mózgu i tkanki nerwowej). Powodują również uszkodzenie nerek, wątroby, obrzęk płuc oraz mogą też działać kancerogennie.

11.6. Rozpoznawanie, leczenie i zapobieganie zatruciom

W zdecydowanej większości mikotoksyny oddziałują poprzez długotrwałą ekspozycję. Zatrucie mikotoksynami powinno być brane pod uwagę zawsze w każdym przypadku chorobowym o nietypowym przebiegu, gdzie klasyczne leczenie

nie jest skuteczne (np. spadek spożycia paszy z jednoczesnym spadkiem wydajności mlecznej, stany patologiczne dotyczące przedżołądków i jelit, zaburzeń rozrodu, wtórnej ketozy, zapalenia tworzywa racicowego, stanów zapalnych gruczołu mlekowego). Mikotoksykozy mogą być również sugerowane w przypadku wzrastającej liczby osobników charłacznych, zwiększonej podatności na zakażenia (obraz kliniczny i sekcyjny nie będzie zwykle jednorodny), zwiększonego brakowania, itp.

Najczęstszą formą negatywnego wpływu mikotoksyn na produkcję zwierzęcą jest immunosupresja oraz wywoływanie podklinicznych stanów nieżytowych przewodu pokarmowego (często w synergistycznym działaniu z wirusami, bakteriami, innymi mikotoksynami itp.). Początkowo mogą pojawiać się przejściowe zwiększenie zużycia paszy na kg/przyrostu, a przy dłuższym oddziaływaniu dochodzi do uporczywego rozluźnienia kału, a nawet biegunki (w tym krwawej), które trudno poddają się terapii. Następstwem są zwykle zakażenia oportunistyczne, dysbakterioza, charłaczenia i brakowania.

Rozpoznanie zatrucia mikotoksynami opiera się na wynikach badań laboratoryjnych np. badań hematologicznych, biochemicznych lub badaniu zawartości mikotoksyn w surowicy krwi. Najwyższy poziom mikotoksyn w surowicy osiągany jest trzeciego dnia skarmiania paszy, która je zawiera. Niekiedy jeszcze w 3 tygodniu po zakończeniu podawania paszy zawierającej mikotoksyny stwierdza się je w surowicy jednak na poziomie nie przekraczającym 10% wartości maksymalnej początkowej (OTA). Zearalenon stwierdzany jest do 4-6 dnia po skarmieniu, jego poziom ulega wahaniom z uwagi na wchłanianie wrotne.

W celu stwierdzenia stopnia zanieczyszczenia pasz mikotoksynami coraz częściej wykonuje się badanie zawartości tych związków w paszy (np. testem ELISA, technikami kinetycznymi lub za pomocą metod chromatograficznych). Warto jest również przeprowadzić badanie na obecność ergosterolu. Jest to substancja mająca bezpośrednie przełożenie na biomasę grzybów (nie ich spor jak w przypadku badania mikologicznego). Ergosterol można wykryć nawet w przypadku zabicia grzybni i spor (badania mikologiczne jałowe).

Aby ograniczyć możliwość wystąpienia zatruc, należy ograniczyć wzrost grzybów w okresie polowym oraz późniejszym jak również podczas przechowywania. Do tego celu wykorzystywane są odpowiednie zabiegi agrotechniczne, metody fizyczne, biologiczne i chemiczne. Istotna jest bieżąca kontrola warunków składowania poszczególnych składników dawki pokarmowej i zwracania uwagi na to, aby nigdy nie podawać zwierzętom zapleśniałych pasz. Ważna jest również znajomość warunków, które potęgują rozwój grzybów.

Po stwierdzeniu zatrucia mikotoksynami należy przede wszystkim wyeliminować toksyny z paszy. Leczenie zwierząt jest trudne ze względu na brak swoistej odtrutki, a stosowanie chemioterapeutyków – nieskuteczne. Dlatego też postępowanie terapeutyczne jest nieswoiste i opiera się przede wszystkim na podawaniu łatwostrawnej diety o niskiej zawartości tłuszczu i wysokiej białka, ze zbilansowanym

składem aminokwasowym, witamin K₁, A, E, B, prekursorów glutationu, cysteiny, Se, choliny, betainy.

W celu zapobiegania mikotoksykozom, zwierzętom podaje się do paszy dodatki żywieniowe ograniczające niekorzystny wpływ mikotoksyn na organizm np. bentonit, zeolit, krzemian glinu, glinokrzemian wielowarstwowy, biopolimery chityny.

12. PRZYCZYNY SZKODLIWOŚCI PASZ (WYBRANE ZAGADNIENIA)

Jakość podawanej paszy odgrywa istotną rolę w procesach trawienia i przemiany materii, dlatego też w żywieniu zwierząt bardzo duże znaczenie ma m.in. stan fizyczny, postać (stan rozdrobnienia), obecność zanieczyszczeń. Często przyczyną zaburzeń pokarmowych są pasze zepsute (nadgniłe, spleśniałe), zbyt zimne lub zmarznięte. Szkodliwe dla zwierząt są również pasze zanieczyszczone ziemią, obornikiem, olejami silnikowymi, chemicznymi środkami ochrony roślin. Pasze nadmiernie rozdrobnione wywołują zaleganie, gnicie i fermentację treści, podczas gdy mało rozdrobnione lub zdrewniałe mogą powodować rozszerzenie żołądka jak również jego niedowład i wzdęcia.

W przypadku nagłych i znacznych zmian w rodzaju podawanych pasz może dochodzić do zahamowania lub zaburzeń w trawieniu i przemianach substancji w przewodzie pokarmowym. Jest to szczególnie niebezpieczne w wielkostadnych hodowlach. Zatrucia paszami zanieczyszczonymi roślinami trującymi, mocznikiem, azotynami i azotanami, solą kuchenną omówiono w poprzednich rozdziałach.

12.1. Pasze białkowe

Przy nadmiernej ilości białka w paszy tylko jego część zostaje wykorzystana. Nadmiar niezasymilowanych aminokwasów wydalany jest przez nerki i może powodować ich przerost. Żywienie tego rodzaju jest szczególnie niebezpieczne dla zwierząt ze schorzeniami wątroby i nerek. W wyniku nadmiernego wytwarzania białek i zaburzeń w ich wydalaniu występuje u zwierząt azotemia (hiperazotemia) polegająca na zwiększonej zawartości we krwi azotu resztkowego, pozabiałkowego (mocznika, kwasu moczowego, kreatyny). Oznacza to zatrucie i ciężkie objawy prowadzące często do śmierci. Pasze białkowe szczególnie niebezpieczne są dla bydła. Zarówno białka pokarmu jak i niebiałkowe związki azotowe są rozkładane w żwaczu przez enzymy bakteryjne do amoniaku, który służy bakteriom i pierwotniakom zwłaszcza do syntezy ich własnych białek. Nadmiar amoniaku nie jest wykorzystywany do żwaczowej syntezy białek, a wchłonięty przez błonę śluzową przedostaje się do krwi, przekształca w wątrobie w mocznik, który następnie zostaje usunięty z moczem.

Objawy kliniczne dotyczą głównie przewodu pokarmowego i układu nerwowego. U zwierząt występuje upośledzenie łaknienia, przeżuwania i motoryki przewodu pokarmowego, biegunka. Niekiedy obserwuje się objawy podobne do porażenia (chwiejny chód, pokładanie) oraz niepokój, ślinotok i nadmierną ruchliwość. Sekcyjnie stwierdza się zapalenie błony śluzowej pokarmowego, ogniskowe zwyrodnienie wątroby, powiększenie i uszkodzenie nerek, obrzęk płuc.

Rozpoznanie zatrucia opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych i chemicznej analizie paszy oraz badaniu treści żwacza.

Leczenie polega głównie na zmniejszeniu ilości podawanego w dawce pokarmowej białka i niebiałkowych związków azotowych, przy jednoczesnym zwiększeniu udziału w niej składników bogatych w skrobię (np. śruta zbożowa, kiszonka z kukurydzy). W celu unormowania procesów trawiennych w żwaczu dodaje się do paszy propionian sodu lub wapnia. W celu obniżenia pH żwacza stosuje się kwas octowy, winny lub glutaminowy.

12.2. Pasze węglowodanowe

Węglowodany należą do głównych substancji energetycznych w organizmie. U większości gatunków zwierząt pochodzą one ze składników paszy. Szczególnie niebezpieczne są u przeżuwaczy, przy jednocześnie niskiej zawartości włókien strukturalnych w paszy. W przypadku podawania karmy o wysokiej zawartości łatwostrawnych węglowodanów dochodzi do zmniejszenia się produkcji śliny, a co za tym idzie, dopływu do przedżołądków substancji buforujących, produkcji lotnych kwasów tłuszczowych i do nadmiernej syntezy kwasu mlekowego. Procesy fermentacji w żwaczu przesuwają się w kierunku fermentacji mleczanowej, a pH treści żwacza obniża się do wartości 5.0 lub niższej (kwasica metaboliczna).

Obraz kliniczny zależy od stopnia zakwaszenia treści pokarmowej. U zwierząt stwierdza się przejściowy brak apetytu, zmniejszenie intensywności i częstotliwości skurczów żwacza, cuchnące biegunki. W cięższych przypadkach zwierzęta są apatyczne, wykazują skłonność do pokładania się, stękają, zgrzytają zębami, dochodzi do wstrzymania produkcji mleka. Mogą występować objawy niepokoju, drżenia mięśniowe, zlewne poty, parcie na kał, pokładanie się i przetaczanie zwierząt po podłożu. Oddechy są przyśpieszone i pogłębione. Znacznie zmniejsza się ilość oddawanego moczu. Dochodzi także do zaburzeń w składzie mikroflory.

Sekcyjnie stwierdza się stany zapalne błony śluzowej żołądka i jelit, obrzmienie wątroby i nerek, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, wybroczyny krwawe pod sierdziem i nasierdziem, przekrwienie mózgu.

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie żywieniowym, badaniu klinicznym i badaniu treści żwacza.

Leczenie polega przede wszystkim na zmianie paszy. Należy odstawić lub zmniejszyć ilość karmy, która powoduje zakwaszenie żwacza oraz zwiększyć ilość podawanej paszy strukturalnej i zapewnić zwierzęciu wolny dostęp do wody. Można zastosować substancje buforujące w postaci wodorowęglanu sodu lub węglanu wapnia. Skuteczne jest również wprowadzenie przy użyciu sondy świeżo pobranej od zdrowych zwierząt płynnej treści żwacza (rumenotomia). W celu wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych podaje się izotoniczne płyny elektrolitowe i izotoniczny roztwór soli fizjologicznej. W leczeniu wspomagającym stosuje się dichlorek tiaminy i glukonian wapnia lub magnezu.

12.3. Tłuszcze

Pasze zawierające tłuszcze jadalne mają duży wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Są przede wszystkim źródłem energii dla tkanek i narządów, zapasową formą gromadzenia energii oraz dostarczają niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Oleje o dużej zawartości nienasyconych kwasów tłuszczowych odznaczają się dużą podatnością na utlenianie. Zakres przemian oksydacyjnych w olejach zależy od warunków przechowywania (czynniki zewnętrzne) np. temperatury, dostępu tlenu i światła. W wyniku tych procesów powstają pierwotne produkty utleniania (np. wodorotlenki i nadtlenki), które przekształcają się w nieszkodliwe hydroksykwasy. Zagrożenia dla zdrowia organizmu stanowią przede wszystkim wtórne produkty oksydacji tj. aldehydy, ketony, kwasy, które odznaczają się dużą aktywnością biologiczną. Powodują one uszkodzenie błon komórkowych oraz struktur wewnątrzkomórkowych, hamują aktywność enzymów, działają cytotoksycznie oraz nasilają procesy prowadzące do zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Podczas przetwarzania tłuszczów roślinnych utleniane są również fitosterole. Produkty utleniania steroli powodują zaburzenia w funkcjonowaniu błon komórkowych, zahamowanie syntezy DNA, zwiększają tempo utleniania cholesterolu. Wykazują działanie mutagenne, kancerogenne, cytotoksyczne, immunosupresyjne.

Objawy zatrucia obserwowano u bydła, świń, drobiu i lisów. U zwierząt stwierdzano brak apetytu, biegunki, łuszczenie się naskórka, wypadanie włosów, śluzowy lub śluzowo-ropny wypływ z oczu i nozdrzy, zaburzenia w oddychaniu, żółtaczkę, wychudzenie. U kur występował spadek nieśności i wylęgu.

Sekcyjnie stwierdza się nieżyt przewodu pokarmowego, zwyrodnienie mięszone z ogniskami martwiczymi w wątrobie, zwyrodnienie mięśnia sercowego, wysięk w jamie brzusznej i worku osierdziowym.

Leczenie polega na zmianie sposobu karmienia zwierząt. Do produktów paszowych dodaje się syntetyczne przeciwutleniacze, które spowolniają procesy oksydacji np. BHT (2,6-dwu-tert-butylo-4-metylofenol), BHA (butylohydroksyanizol (3-tert-butylo-4-hydroksyanizol) lub etoxyquin (2,2,4-trójmetylo, 1,2-dwuhydro,6-etoksyncholina). Ponadto stosuje się zwiększoną suplementację witaminami C i E w karmie, co pozwala na wykorzystanie ich działania przeciwutleniającego, zabezpieczającego komórki przed uszkodzeniem.

12.4. Makuchy

Jest to produkt uboczny otrzymywany z nasion roślin oleistych po wytlóczeniu lub ekstrakcji z nich tłuszczu. Stanowi wartościową paszę treściwą o dużej zawartości związków azotowych, głównie białka i związków mineralnych. W zależności od gatunku rośliny, z której pozyskuje się olej, wyróżniamy makuch rzepakowy, bawełniany i lniany.

Makuch rzepakowy. Substancjami toksycznymi, które mogą spowodować zatrucia są glukozynolany, z których uwalniane są olejki allilowo-gorzyczne. Olejki te drażnią miejscowo błonę śluzową przewodu pokarmowego, a wydalając się przez nerki i płuca uszkadzają te narządy.

Objawy zatrucia uwiadcniają się po kilkunastu godzinach po spożyciu. Pojawiają się utrata łaknienia, brak przeżuwania, spadek młeczości, wzmożone pragnienie, ślinotok, wzdęcia, kolka. Może wystąpić biegunka (niekiedy krwawa), częstomocz, tachykardia, a czasami drgawki, niedowłady i częściowe porażenia.

Sekcyjnie można stwierdzić przekrwienie błon śluzowych przewodu pokarmowego, galaretowate nacieki w ścianach żwacza i jelit, zwyrodnienie mięsaszowe wątroby i mięśnia sercowego, przekrwienie nerek. Płuca są obrzękłe i przekrwione.

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych oraz badaniach botanicznych treści przewodu pokarmowego i podawanych pasz.

Leczenie polega na zastosowaniu środków osłaniających i przeczyszczających, natychmiastowym odstawieniu paszy, a jednocześnie podaniu siana i pasz treściwych oraz dodatków mineralnych zawierających fosforany. Zwierzętom aplikuje się płyny elektrolitowe i glukozę. Ponadto stosuje się witaminę B₁, leki nasercowe i podtrzymujące oddychanie.

Makuch bawełniany. Zawiera on gossypol w nasionach. Na zatrucia szczególnie wrażliwe są młode zwierzęta, świnie i drób. Główną ich przyczyną jest jednostronne karmienie dużymi ilościami makucha. Gossypol działa drażniaco na przewód pokarmowy, początkowo pobudza, a później poraża OUN, uszkadza naczynia włosowate i wątrobę, osłabia serce, ma właściwości hemolityczne. Objawy pojawiają się po kilku tygodniach. U zwierząt obserwuje się brak apetytu i przeżuwania, wzdęcia, zaparcia (kał pokryty śluzem lub krwią), później biegunka. Występuje wzrost wrażliwości na bodźce zewnętrzne, bojaźliwość, silna duszność. Zwierzęta dużo leżą i niechętnie się poruszają. W późniejszym okresie zatrucia pojawiają się drgawki, skurcze, żółtaczka. Przy dłuższym trwającym procesie zwierzęta chudną.

Sekcyjnie stwierdza się nieżyłowe lub krwotoczne zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wątroba jest zwyrodniała z ogniskami martwiczymi. Mięsień sercowy i nerki są zwyrodniałe tłuszczowo, a płuca przekrwione i obrzękłe. W jamach ciała gromadzi się płyn przesączynowy.

Rozpoznanie zatrucia opiera się na wywiadzie żywieniowym, objawach klinicznych oraz badaniach botanicznych treści przewodu pokarmowego i podawanych pasz.

Leczenie polega na zaprzestaniu żywienia zwierząt makuchem, podaniu pasz lekkostrawnych oraz środków adsorbujących (np. węgla aktywowanego), środków przeczyszczających oraz podtrzymujących krążenie i oddychanie.

Makuch lniany. Zawiera cyjanogeny glukozyd linamarynę, a czynnikiem powodującym zatrucie jest szybkie uwalnianie cyjanowodoru. Objawy pojawiają się w ciągu kilkunastu do kilkudziesięciu minut od spożycia. Obraz zatrucia oraz leczenie został opisany w rozdziale 7.2.3.

12.5. Wywar gorzelniany

Jest produktem ubocznym przemysłu fermentacyjnego i powstaje przy produkcji spirytusu z surowców zbożowo-ziemniaczanych. Charakteryzuje się zawartością białka o wysokiej wartości biologicznej oraz niewielką zawartością związków mineralnych, zwłaszcza wapnia. Ponadto zawiera witaminy z grupy B i kwasy cytrynowy, jabłkowy, bursztynowy. Wywar stanowi paszę przede wszystkim dla przeżuwaczy i w niewielkich ilościach dla koni roboczych. Do zatrucia dochodzi głównie w wyniku skarmiania zwierząt jego nadmiarem, przy jednocześnie małej ilości paszy objętościowej. Może wywoływać zaburzenia przewodzenia pokarmowego, a u bydła i koni tzw. grudę ziemniaczaną („wyprysk ziemniaczany”). Umiejscawia się ona w skórze palców kończyn tylnych, rzadziej przednich, a w cięższych przypadkach na skórze wymienia i brzucha. Skóra jest obrzękła, zaczerwieniona. Pojawiają się na niej pęcherzyki, z których po pęknięciu wydostaje się surowicza zawartość. Po pewnym czasie zawartość zasycha i powstają szaro-brunatne strupy oraz popękane bruzdy. Włos początkowo jest nastroszony, a później wypada. Kończyny ulegają zgrubieniu. Róg racic oddziela się, a wskutek wtórnych zakażeń bakteryjnych dochodzi do ropnego zapalenia tworzywa i silnej kulawizny. Zwierzęta niechętnie się poruszają, najczęściej leżą. Występuje biegunka i spada produkcja mleka. Często dochodzi do wtórnych zakażeń bakteryjnych, których następstwem jest powstawanie ropni, ropowicy, rozległej martwicy skóry.

Rozpoznanie zatrucia opiera się na wywiadzie oraz stwierdzeniu charakterystycznych, typowych zmian skórnych.

Leczenie polega na zmianie paszy i zapewnieniu zwierzętom higienicznych warunków przebywania. Skórę przemywa się ciepłą wodą z dodatkiem mydła lub środka antyseptycznego. Po usunięciu strupów i osuszeniu powleka się ją maścią wspomagającą tworzenie naskórka. W celu zapobieżenia wtórnym infekcjom bakteryjnych stosuje się miejscowo i ogólnie terapię antybiotykową.

13. PIŚMIENNICTWO

- Adriano D.C. Trace elements in terrestrial environments: biogeochemistry, bioavailability and risk of metals (2nd ed.). Springer Verlag, 2001.
- Aposhian H.V. 1983. DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 23: 193-215.
- Atkinson D. Toxicological properties of glyphosate – a summary. In: Grossbard E., The Herbicide. Glyphosate. Butterworths, London 1985.
- Audi J., Belson M., Patel M., Schier J. 2005. Ricin poisoning. A comprehensive review. *J.A.M.A.*, 249: 2342-2351.
- Bernhoft R.A. 2013. Cadmium toxicity and treatment: a review article. *Sci. World J.*, 2013:394652. doi: 10.1155/2013/394652.
- Berny P., Caloni F., Croubels S., Sachana M., Vandembroucke V., Davanzo F., Guitart R. 2010. Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Vet. J.*, 183: 255-259.
- Biziuk M. (Praca zbiorowa). Pestycydy – występowanie, oznaczanie i unieszkodliwianie. WNT, Warszawa 2001.
- Boffetta P., Mundt K.A., Adami H.O., Cole P., Mandel J.S. 2011. TCDD and cancer: a critical review of epidemiologic studies. *Crit. Rev. Toxicol.*, 41: 622-636.
- Bogdanik T. Toksykologia kliniczna. PZWL, Warszawa 1988.
- Bohosiewicz M. Toksykologia weterynaryjna. PWRiL, Warszawa, 1979.
- Borja J., Taleon D.M., Auresenia J., Gallardo S. 2005. Polychlorinated biphenyls and their biodegradation. *Process Biochem.*, 40: 1999-2013.
- Brzeski Z. 2011. Dioksyny i furany w środowisku i ich wpływ na organizm. *M.O. N.Z.*, 17: 161-164.
- Bubień Z. Ćwiczenia z toksykologii weterynaryjnej. PWN, Warszawa, 1984.
- Bukowska B., Chajdys A., Duda W., Duchnowicz P. 2000. Effect of phenoxyherbicides and their metabolites on the activity of catalase in the human erythrocyte. *Cell. Biol. Int.*, 24: 705-711.
- Burda P. Zatrucia ostre grzybami i roślinami wyższymi. PWN, Warszawa, 1998.
- Bursian S. Polychlorinated biphenyls, polybrominated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R. C. (Ed.), 1st ed.: 640-659, Elsevier, New York 2007.
- Całkosiński I., Rosińczuk-Tonderys J., Szopa M., Dobrzyński M., Gamian A. 2011. Zastosowanie wysokich dawek tokoferolu w prewencji i potencjalizacji działania dioksyn w doświadczalnym zapaleniu. *Post. Hig. Med. Dosw.*, 65: 143-157.

- Campbell A., Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Blackwell Science, London 2000.
- Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poison. Curtis D. Klaassen – 7th ed., 2007.
- Chełkowski J. 2012. Mikotoksyny, grzyby toksykotwórcze i mikotoksykozy. wersja on-line: www.cropnet.pl/mycotoxin.
- Chłopecka M. 2002. Zatrucia roślinami u psów i kotów. *Magazyn Wet.*, 11: 16-20.
- Chłopecka M., Dziekan N. 2010. Zatrucia psów i kotów wybranymi pestycydami, przebiegające z objawami neurologicznymi – algorytmy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Magazyn Wet.*, 19: 20-31.
- Chłopecka M., Dziekan N. 2010. Zatrucia psów i kotów wybranymi pestycydami, przebiegające z objawami neurologicznymi – algorytmy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Cz. II. *Magazyn Wet.*, 19: 156-160.
- Chłopecka M., Mendel M. 2008. Zatrucie ołowiem u małych zwierząt. Cz. 1. *Magazyn Wet.*, 17: 1232-1236.
- Chłopecka M., Mendel M. 2009. Zatrucie ołowiem u małych zwierząt. Cz. 2. Rozpoznanie i leczenie. *Magazyn Wet.*, 18: 84-86.
- Cichosz G., Czczot H. 2011. Stabilność oksydacyjna tłuszczów jadalnych – konsekwencje zdrowotne. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 44: 50–60.
- Cooper M.R., Johnson A.W. Poisonous plants and fungi in Britain: animal and human poisoning. Stationery Office Ltd, Publications Centre, London, 1998.
- Cortinovis C., Pizzo F., Spicer L.J., Caloni F. 2013. *Fusarium* mycotoxins: effects on reproductive function in domestic animals – a review. *Theriogenology*, 80: 557-564.
- Cybulski W. 2006. Postępowanie w zatruciach środkami gryzoniobójczymi u psów i kotów. *Biul. Lub. Izby Lek-Weter.*, 4: 27-31.
- Czerwiecki L. 2005. Rośliny jako naturalne źródło naturalnych substancji szkodliwych dla zdrowia. *Roczn. PZH*, 56: 215-227.
- D'Mello A.P.F., Macdonald A.M.C. 1997. Mycotoxins. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 69: 155-166.
- D'Mello J.P.F., Placinta C.M., Macdonald A.M.C. 1999. *Fusarium* mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 80: 183-205.
- DeClementi C. Prevention and treatment of poisoning. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R. C. (Ed.), 1st ed.: 1139-1158, Elsevier, New York 2007.
- Dilda P. J., Hogg P. J. 2007. Arsenical-based cancer drugs. *Cancer Treat. Rev.*, 33: 542–564.

- Dirksen G., Gründer H.D., Stöber M. Choroby wewnętrzne i chirurgia bydła. Galaktyka, Łódź 2007.
- Domingues A., Barbisan L.F., Martins P.R., Spinardi-Barbisan A.L. 2011. Diuron exposure induces systemic and organ-specific toxicity following acute and sub-chronic exposure in male Wistar rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 31: 387-396.
- el Bahri L., Romdane S. 1991. Arsenic poisoning in livestock. *Vet. Hum. Toxicol.*, 33: 259-264.
- Ensley S. Organochlorines. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 489-493, Elsevier, New York 2007.
- Ensley S. Pyrethrins and pyrethroids. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 494-498, Elsevier, New York 2007.
- Garland T. Arsenic. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 418-421, Elsevier, New York 2007.
- Garland T. Zinc. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 470-472, Elsevier, New York 2007.
- Garwacki S., Wiechetek. M. Weterynaryjna toksykologia ogólna. Wydawnictwo SGGW, Warszawa 1994.
- Goliński P., Waśkiewicz A., Gromadzka K. 2009. Mycotoxins and mycotoxicoses under climatic conditions of Poland. *Pol. J. Vet. Sci.*, 12: 581-588.
- Gonzalez F.J., Tukey R.H. Drug metabolism. In: Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11th ed.). New York, McGraw-Hill: Medical Publishing Division, 2006.
- Guitart R., Croubels S., Caloni F., Sachana M., Davanzo F., Vandenbroucke V., Berny P. 2010. Animal poisoning in Europe. Part 1: Farm livestock and poultry. *Vet. J.*, 183: 249-254.
- Gupta P.K. Toxicity of herbicides. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 567-586, Elsevier, New York 2007.
- Gupta P.K., Aggarwal M. Toxicity of fungicides. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 587-601, Elsevier, New York 2007.
- Gupta R.C. Aluminium. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 413-417, Elsevier, New York 2007.
- Gupta R.C. Ochratoxins and citrinin. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 997-1003, Elsevier, New York 2007.
- Gupta R.C. Organophosphates and carbamates. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 477-488, Elsevier, New York 2007.
- Hall J.O. Selenium. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 453-460, Elsevier, New York, 2007.

- Hooser S.B. Cadmium. In: Veterinary Toxicology. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 422-426, Elsevier, New York, 2007.
- Huntington G.B., Harmon D.L., Kristensen B.B., Hanson K.C., Spears J.W. 2006. Effects of a slow-release urea source on absorption of ammonia and endogenous production of urea by cattle. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 130: 225-241.
- Hussein S.H., Jeffrey M., Brasel J.M. 2001. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*, 167: 101-134.
- Ivie G.W. 1982. Chemical and biochemical aspects of photosensitization in livestock and poultry. *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 259-262.
- Jędra M., Starski A. 2010. Benzen w żywności i środowisku człowieka. *Roczn. PZH*, 61: 7-12.
- Kandyala R., Raghavenrda S.P., Rajasekharan S.T. 2010. Xylene: an overview of its health hazards and preventive measures. *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 14: 1-5.
- Klaassen C.D. *Toxicology: the basic science of poisons* (7th ed). Casarett & Doull's 2008.
- Langford S.D., Boor P.J. 1996. Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposure. *Toxicology*, 109: 1-13.
- Lopez T.A., Cid M.S., Bianchini M.L. 1999. Biochemistry of hemlock (*Conium maculatum* L.) alkaloids and their acute and chronic toxicity in livestock. A review. *Toxicon*, 37: 841-865.
- Lynn F.J. 1972. Oxalate toxicosis. *Clin. Toxicol.*, 5: 231-243.
- Marczuk J., Lutnicki K. 2010. Zatrucie mikotoksynami u bydła. Cz. I. Ogólna charakterystyka i objawy kliniczne mikotoksykoz. *Magazyn Wet. Monografia – Choroby bydła*: 1077-1080.
- Marczuk J., Lutnicki K., Karpińska T. 2010. Zatrucie mikotoksynami u bydła. Cz. II. Rozpoznawanie i leczenie mikotoksykoz. *Magazyn Wet.*, 20: 1324-1330.
- Marczuk J., Obremski K., Lutnicki K., Gajecka M., Gajecki M. 2012. Zearalenone and deoxynivalenol mycotoxicosis in dairy cattle herds. *Pol. J. Vet. Sci.*, 15: 365-372.
- Meerdink G.L. 1989. Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning in large animals. *Review. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 5: 375-389.
- Milczak A., Ławrynienko W., Abramowicz B. 2009. Zatrucie rodentycydami. Cz. I. *Magazyn Wet.*, 18: 93-96.
- Milczak A., Ławrynienko W., Abramowicz B. 2009. Zatrucie rodentycydami. Cz. II. Rozpoznanie i leczenie. *Magazyn Wet.*, 18: 308-310.
- Moluneux R.J., Panter K.E. 2009. Alkaloids toxic to livestock. *Alkaloids Chem. Biol.*, 67: 143-216.

- Mroczek I. 2009. Szkodliwość mykotoksyn w paszach dla świń. WODR Poznań. wersja on-line: <http://wodr.org>
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schafer-Korting M. Mutschler Farmakologia i Toksykologia, wyd. 2. MedPharm, Wrocław 2010.
- Naude T.W., Naidoo V. Oxalates-containing plants. In: Veterinary Toxicology. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 880-891, Elsevier, New York 2007.
- Nicholson S.S. Cyanogenic plants. In: Veterinary Toxicology. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 873-875, Elsevier, New York 2007.
- Nicpoń J., Zawadzki M., Niedźwiedz A., Kubiak K., Jankowski M, Magdalan J. 2007. Zatrucie rodentycydami antykoagulacyjnymi u psów. Medycyna Wet., 63: 1604-1606.
- Oruc H.H. Fungicides and their effects on animals. In: Fungicides. Carisse O. (Ed.), INTECH, Rijeka 2010.
- Patterson D.S.P. 1983. Aflatoxicosis in farm animals. Vet. Res. Commun., 7: 135-140.
- Phillips C.J.C., Pines M.K., Latter M., Muller T., Petherick J.C., Norman S.T., Gaughan J.B. 2012. Physiological and behavioral responses of sheep to gaseous ammonia. Anim. Sci., 90: 1562-1569.
- Piastowska A.W. 2005. Rośliny szkodliwe dla zwierząt gospodarskich. Magazyn Wet., 14: 45-50.
- Pieniążek D., Bukowska B., Duda W. 2003. Glifosat – nietoksyczny pestycyd? Medycyna Pracy, 54: 579-583.
- Placinta C.M., D’Mello J.P.F., Macdonald A.M.C. 1999. A review of worldwide contamination of cereal grains and animal feed with Fusarium mycotoxins. Anim. Feed Sci. Technol., 78: 21-37.
- Plumlee K.H. Clinical Veterinary Toxicology. Mosby, 2004.
- Pohjanvirta R., Tuomisto J. 1994. Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanism, and animal models. Pharmacol. Rev., 46: 483-549.
- Puschner B. Mushroom toxins. In: Veterinary Toxicology. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 915-925, Elsevier, New York, 2007.
- Puschner B., Holstege D.M., Lamberski N., Le T. 2001. Grayanotoxin poisoning in three goats. J.A.V.M.A., 218: 573-575.
- Radi Z.A., Miller D.L., Thompson L.J. 2003. Ethylene glycol toxicosis in chickens. Vet. Hum. Toxicol., 45: 36-37.
- Reynolda T. 2005. Hemlock alkaloid from Socrates to poison aloes. Phytochemistry, 66: 1399-1406.
- Roder J.D. Veterinary Toxicology. Butterworth Heinemann 2001.

- Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 5 marca 2002 roku w sprawie szczegółowych zasad wydawania zezwoleń na dopuszczenie środków ochrony roślin do obrotu i stosowania (Dz.U.2002.24.250).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lipca 2003 roku w sprawie metod przeprowadzania badań właściwości fizykochemicznych, toksyczności i ekotoksyczności substancji i preparatów chemicznych (Dz.U.2003.232.2343).
- Rozporządzenie Komisji (WE) NR 440/2008 z dnia 30 maja 2008 r. ustalające metody badań zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów REACH (Dz. Urz. UE L 142 z 31.05.2008)
- Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2009 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych (Dz.U.2009.43.353)
- Sachana M., Hargreaves A.J. Toxicological testing: *in vivo* and *in vitro* models. In: Veterinary Toxicology. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 51-66, Elsevier, New York 2007.
- Samanta S.K., Singh O.V., Jain R.K. 2002. Polycyclic aromatic hydrocarbons: environmental pollution and bioremediation. Trends Biotechnol., 20: 243-248.
- Sapota A. 2002. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (substancje smołowe rozpuszczalne w cykloheksanie). Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy, 2: 179-208.
- Seaman J.T. 1987. Pyrrolizidine alkaloid poisoning of sheep in New South Wales. Aust. Vet. J., 64: 164-167.
- Scoog D.A., West D.M., Holler F.J., Crouch S.R. Podstawy chemii analitycznej. Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2007.
- Seńczuk W. Toksykologia współczesna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
- Shupe J.L., Olson A.E., Sharma R.P. 1972. Fluoride toxicity in domestic and wild animals. Clin. Toxicol., 5: 195-213.
- Sitarek K. 2004. Karbendazym. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy, 1: 45-63.
- Smith G.W. Fumonisin. In: Veterinary Toxicology. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 983-996, Elsevier, New York 2007.
- Smith H.A. 1957. The pathology of gossypol poisoning. Am. J. Pathol., 33: 353-365.
- Soetan K.O., Olaiya C.O., Oyewole O.E. 2010. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. Afr. J. Food Sci., 4: 200-222.
- Sokołowski M. Dioksyny: ocena zagrożenia środowiska naturalnego oraz metody ich wykrywania. PIOŚ, "Warintech", Biblioteka Monitoringu Środowiska, Warszawa 1994.

- Spodniewska A. 2009. Zatrucia psów i kotów insektycydami fosforoorganicznymi i karbaminianami. *Magazyn Wet.*, 18: 112-115.
- Stec M., Kurzeja E., Kościołek A., Góral-Pawłowska K. 2012. Zagrożenia wynikające z narażenia na dioksyny i dioksynopodobne polichlorowane bifenyle. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 93: 639-646.
- Stępnowski P., Synak E., Szafranek B., Kaczyński Z. Techniki separacyjne. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 2010.
- Stuckey J.A., Ramirez C.J., Berent L.M., Kuroki K. 2012. Pathology in practice: ethylene glycol toxicosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 241: 1301-1303.
- Thompson L.J. Copper. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 427-429, Elsevier, New York 2007.
- Thompson L.J. Fluoride. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 430-432, Elsevier, New York 2007.
- Thompson L.J. Laed. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 438-441, Elsevier, New York 2007.
- Ustawa z dnia 21 stycznia 2005 roku o doświadczeniach na zwierzętach (Dz.U.2005.33.289).
- Valchev I., Binev R., Yordanova V., Nikolov Y. 2008. Anticoagulant rodenticide intoxication in animals – a review. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 32: 237-243.
- Vetter J. 2004. Poison hemlock (*Conium maculatum* L.). *Food Chem. Toxicol.*, 42: 1373-1382.
- Wachowiak R. 2001. Ocena toksykologiczna metod diagnostycznych stosowanych w zatruciach środkami psychoaktywnymi. *Przegląd Lekarski*, 58: 215-219.
- Wilber C.G. 1980. Toxicology of selenium: A review. *Clin. Toxicol.*, 14: 171-230.
- Wilson Ch.R., Hooser S.B. Toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. In: *Veterinary Toxicology*. Gupta R.C. (Ed.), 1st ed.: 929-935, Elsevier, New York, 2007.
- Witkiewicz Z. Podstawy chromatografii. Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa, 2005.
- Wu Q., Dohnal V., Kuca K., Yuan Z. 2013. Trichothecenes: structure-toxic activity relationships. *Curr. Drug Metab.*, 14: 641-660.
- Zahorodny P., Wiechetek M. 1997. Zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi u psów. *Życie weterynaryjne*, 4: 130-135.
- Zakrzewski S.F. Podstawy toksykologii środowiskowej. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997.
- Zasadowski A., Garwacki S. Weterynaryjne aspekty zatruc pestycydami. SGGW, Warszawa 1994.

ISBN 978-83-63503-16-1



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Publikacja współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego
Projekt: Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie