

w organizmie owcy. Owce wypasane na takim pastwisku podnoszą wysoko magazynowanie miedzi i stają się predysponowanymi do chronicznego zatrucia miedzią. Pokarm zawierający jednostajnie niski poziom miedzi, ale bez molibdeny może na skutek akumulacji miedzi w wątrobie stwarzać stan wyjściowy do zatrucia miedzią.

3. Uszkodzenia wątroby naruszającego metabolizm miedzi.

Podstawowymi objawami zatrucia miedzią są: kryzys hemolityczny z klinicznymi symptomami hemoglobinemii, hemoglobinurii i żółtaczką oraz nienaturalne zabarwienie wątroby (3).

To krótkie przedstawienie roli i metabolizmu miedzi być może ułatwi zrozumienie części eksperymentalnej, która zostanie przedstawiona w następnym doniesieniu.

Piśmiennictwo

1. Baranowski T.: Podręcznik biochemii, PZWL 1969.
2. Blaxter K. L., Sharman G. A., McDonald A. M.: J. Nutr. 11, 234, 1957.
3. Buck W. B., Sharma R. M.: Iowa S. Univ. Vet.; 31, 4, 1969.

4. Carbon R. H., Swenson M. J., Ward G. M., Booth N. H.: J. Am. vet. med. Ass., 139, 457, 1961.
5. Control of Losses in Young Farm Animals, O.E.E.C., Paris, 1957.
6. Górski M.: Chemia rolnicza, PWRiL, 1964.
7. Gubler C. J., Lahey M. E., Ashenbrucker Helen, Cartwright G. E., Wintrobe M. M.: J. biol. Chem., 196, 209, 1952.
8. Gürtler H., Schützler H.: Mh. Vet.-Med., 26, 255, 1971.
9. Holz R. C., Perry T. W., Beeson W. M.: J. Anim. Sci., 20, 445, 1961.
10. Jurkowska H.: Wszechświat, 174, 1950.
11. Matrone G., Conley C., Wise G. H., Waugh R. K.: J. Dairy Sci.: 40, 1437, 1957.
12. Radomiński W., Kondracki M.: Bull. vet. Inst. Puławy, 13, 31, 1969.
13. Radomiński W.: Fortpfl. Besam. Haustiere, 6, 280, 1970.
14. Rice R. W., Nelms G. E., Schoonover C. O.: J. Anim. Sci., 26, 613, 1967.
15. Ross D. B.: Res. vet. Sci., 11, 295, 1970.
16. Rumowski J.: Praca doktorska, Bibliot. Akademii Med., Lublin, 1971.
17. Ryś R., Groblewska S., Styczyński H.: Roczn. Nauk roln., 69-B 365, 1955.
13. Ryś R., Łazarska B.: Roczn. Nauk roln., 70-B, 1, 1955.
19. Ryś R., Groblewska S., Styczyński H.: Roczn. Nauk roln., 71-B, 1, 1957.
20. Schreiber R.: Tierärztl. Umsch., 26, 1, 1971.
21. Swenson M. J., Underbjerg G. K. L., Bartley E. E., Jones W. G.: J. Dairy Sci., 40, 1525, 1957.
22. Szwabowicz A.: Prz. hod. 23, 37, 1965.
23. Todd J. R., Milne A. A., How B. F.: Vet. Rec., 81, 653, 1967.
24. Wojtczak L.: Wszechświat, 1, 1955.

Adres autora: Jan Zmudziński, Puławy, Al. Partyzantów 57.

ZOFIA RAKALSKA, ADAM DZIERŻAWSKI

Elektrokardiograficzna ocena toksyczności 3,3'-dwuchloro-5,5'-dwunitro-0,0'-dwufenolu (Distolon, Bay 9015)

Zakład Farmakologii i Toksykologii Instytutu Weterynarii w Puławach
Kierownik: prof. dr T. JUSZKIEWICZ

Motylica, pasożyt wątrobowy z rodzaju *Fasciola*, wywołuje u bydła i owiec często spotykaną chorobę, powodującą duże straty w hodowli zwierząt. Stanowi to poważny problem ekonomiczny w wielu krajach i dlatego środki chemiczne do zwalczania motyliki znajdują bardzo szerokie zastosowanie w praktyce weterynaryjnej. Bywają one jednak nie rzadko przyczyną zatruc u zwierząt i u ludzi.

W latach ostatnich, jednym z bardziej polecanych do zwalczania motyliki i stosowanym w wielu krajach jest produkt firmy Bayer: Bay 9015, którego substancją czynną jest 3,3'-dwuchloro-5,5'-dwunitro-0,0'-dwufenol (DDB). W Polsce jest on znany pod nazwą „Distolon” i uchodzi wśród lekarzy weterynaryjnych za preparat raczej mało toksyczny. Jednakże znane są przypadki zatruc Distolonem u zwierząt i opisano również u nas w kraju zatrucia tym związkami u ludzi (2, 7). Przy zatruciu Distolonem stwierdzano makro- i mikroskopowo, zarówno u zwierząt jak i u ludzi, przede wszystkim zmiany zwyrodnieniowe wątroby i serca; we krwi występował wzrost poziomu enzymów typowych dla zmian wstecznych w tych narządach (2, 6, 7). Według Panitza i wsp. (4) Distolon hamuje dehydrogenazę bursztynianową pa-

sożyta *Fasciola hepatica*, ale nie wpływa na esterazy cholinowe.

Według wyników badań przeprowadzonych w naszym Zakładzie, DL₅₀ dla większości zwierząt laboratoryjnych waha się w granicach 20—60 mg/kg, przy podaniu Distolonu *per os* w 5% roztworze wodnym żelatyny. Dla samców chomików złocistych DL₅₀ wynosiło 50 mg/kg. Doświadczenia przeprowadzone na ciężarnych samicach chomika złocistego wykazały, że Distolon wprowadzony *per os* w 8. dniu ciąży może wywołać wady rozwojowe płodów (3).

Mając na uwadze przytoczone wyżej dane z piśmiennictwa wskazujące m.in. na występowanie zmian w sercu pod wpływem zatrucia Distolonem, postanowiono z kolei sprawdzić za pomocą elektrokardiografii toksyczność Distolonu.

Materiał i metody

Doświadczenie przeprowadzono na 12 królikach samcach o ciężarze ciała 2,30 — 3,20 kg, które podzielono na dwie grupy po 6 zwierząt. U wszystkich królików wykonano kilkakrotnie zapisy elektrokardiograficzne (EKG) w różnych porach dnia przed podaniem badanego preparatu, stosując 3 odprowadzenia standardowe. Następnie, jednej grupie zwierząt wprowadzono sondą żołądkową jednorazowo 5 mg/kg dwu-

chlorodwunitedrodwufenolu (Bay 9015, Distolon) i powtórzono zapisy EKG po upływie 12, 24, 48 i 72 godzin oraz po 1 tygodniu od wprowadzenia Distolonu. Królikom drugiej grupy podano trzykrotnie po 5 mg/kg przez trzy kolejne dni i zapisywano EKG po upływie 24, 48, 72, 96 godzin od wprowadzenia pierwszej dawki leku oraz po 1 tygodniu od wprowadzenia dawki trzeciej.

Distolon stosowano w zawieszynie z tragakantą. Roztwór 0,2% tragakanty sporządzono wg wzoru: *Tragacanthae* 0,5, *Glycerini* 5,0, *Aqua dest.* ad 50,0, a zawieszynę Distolonu przygotowano tak, aby każdy królik otrzymał jednorazową dawkę preparatu w 10 ml płynu.

Sposób zapisywania EKG u królików podano w poprzednich pracach (1, 5). Posłużono się elektrokardiografem 6-kanalowym „Chirocard” produkcji czeskiej, stosując prędkość przesuwania papieru 50 mm/sek i napięcie 1 mV = 10 mm.

Wyniki

Objawy kliniczne działania Distolonu

Nie zaobserwowano wyraźnych objawów działania Distolonu zarówno u królików które otrzymały jednorazową dawkę 5 mg/kg jak i u tych którym wprowadzono tę dawkę trzykrotnie. Wyjątek stanowi jeden królik w grupie I, u którego w kilka godzin po wprowadzeniu 5 mg/kg Distolonu zauważono bezwład kończyn tylnych i ciągłe oddawanie moczu. Stan ten nie uległ poprawie w ciągu następnych dni i jak się wydaje, był wynikiem wcześniej rozwijającej się choroby, a nie efektem jednorazowego podania Distolonu.

Zmiany elektrokardiograficzne

Po jednorazowej dawce 5 mg/kg Distolonu, zapisy EKG przeprowadzone po upływie 24 godzin wykazywały w porównaniu do EKG tych samych zwierząt przed podaniem preparatu, niewielkie zmiany amplitudy załamek. Zano- towano głównie obniżenie R_1 i wzrost R_3 u 3 królików (50%), ale u niektórych odwrotnie, zaznaczył się wzrost R_1 . Prócz tego w pojedynczych przypadkach stwierdzono zmniejszenie amplitudy S_3 i wzrost T_1 . Część z tych zmian zaznaczała się również po 48 i 72 godzinach oraz w mniejszym stopniu po tygodniu od wprowadzenia królikom Distolonu.

W drugiej grupie doświadczalnej, elektrokardiogramy królików zarejestrowane w 24 godziny po pierwszym wprowadzeniu Distolonu w dawce 5 mg/kg, wykazywały u części zwierząt (50%): obniżenie R_1 lub wzrost R_2 , bądź wzrost T_1 . Po upływie 48 godzin od pierwszej dawki tj. w 24 godziny po powtórnym wprowadzeniu 5 mg/kg Distolonu, liczba zwierząt ze zmianami EKG wzrosła do pięciu (83%), a w 24 godz. po trzeciej (72 godz. po pierwszej) dawce preparatu liczba ta wzrosła do sześciu (100%). Równocześnie jednak dało się zauważyć większą różnorodność odchyleń w obrazie EKG: oprócz zmian amplitudy załamek R i T, zanotowano spłaszczenie P_1 u 4 królików (66%), zmniejszenie załamek $S_{1,2}$ lub $S_{2,3}$ u 3 króli-

ków (50%), pogłębienie $Q_{1,2}$ u 1 królika (16%). Ponadto stopień zmian amplitudy załamek wzmagal się niekiedy po drugiej i trzeciej dawce Distolonu. We wszystkich elektrokardiogramach badanych królików stwierdzano rytm zatokowy miarowy; częstotliwość skurczów serca na minutę przed podaniem preparatu wahała się w granicach 238—251/min., a w różnym czasie po podaniu Distolonu 226—244/min.

Omówienie

Z przedstawionej analizy elektrokardiogramów wynika, że jednorazowe wprowadzenie *per os* Distolonu w dawce 5 mg/kg nie wywołuje istotnych zmian w obrazie EKG u królika. Natomiast przy trzykrotnym stosowaniu tej dawki, jak w opisanym układzie doświadczalnym, można by dopartywać się narastania zmian w przebiegu fali pobudzenia w drugim i trzecim dniu po podaniu królikom Distolonu, oraz ustępowania ich po upływie tygodnia od wprowadzenia ostatniej dawki preparatu.

Należy jednak zaznaczyć, że zanotowane zmiany EKG nie stanowiły poważniejszego odchylenia od normy, bowiem jak wykazały zapisy EKG przeprowadzone u królików trzykrotnie przed zastosowaniem badanego leku, pewna zmienność amplitudy załamek i częstotliwość skurczów serca zdarza się również, choć może w mniejszym stopniu, w warunkach fizjologicznych np. w zależności od pory dnia.

Tak więc w zastosowanym układzie doświadczalnym nie stwierdzono dość wyraźnych zmian EKG, przemawiających za toksycznym działaniem Distolonu na serce królika. Uzyskane wyniki badań elektrokardiograficznych nie potwierdziły danych z piśmiennictwa o szkodliwym wpływie Distolonu na serce (2, 6, 7). Jednakże bardziej miarodajna ocena elektrokardiograficzna toksyczności tego preparatu wymagałaby badań dodatkowych również na innych gatunkach zwierząt, z zastosowaniem różnych układów doświadczalnych.

Piśmiennictwo

1. d'Alché P., Rakalska Z.: C. R. Soc. Biol. 163, 86, 1969.
2. Józwiak T., Molenda R.: Pol. Tyg. Lek. 23, 1486, 1968.
3. Juszkievicz T., Rakalska Z., Dzierżawski A.: Europ. J. Toxicol. (w druku).
4. Panitz E., Knapp S. E.: Am. J. Vet. Res. 31, 763, 1970.
5. Rakalska Z., Dzierżawski A.: Zbl. Vet. Med. A, 18, 423, 1971.
6. Starek A.: Przegl. Lek. 29, 329, 1971.
7. Zabiński J.: Przegl. Lek. 26, 397, 1970.

Adres autora: dr med. Zofia Rakalska, Puławy, ul. Partyzantów 57, Instytut Weterynarii.

Ракальска З., Державски А. — Электрокардиографическая оценка токсичности 3,3'-двухло-ро-5,5-двунигро-0,0'-двуфенола (Distolon, Bay 9015).

Электрокардиограммы (ЭКГ) записали у 12 кроликов самцов несколько раз до и в 12, 24, 48, 72 и 96 часов, а также и в 1 неделю после введения *per os* антифасциозного препарата Distolon. I группа (6 кроликов) получила препарат 1 × 5 мг/кг ж.в., а II группа (6 кроликов) 3 × 5 мг/кг ж.в. (т.е. в три очередные дни по 5 мл). В I группе существенных изменений в электрокардиограммах

не наблюдали; в II группе — отмечали разные изменения амплитуды записи, которые однако не представляли собой существенного отклонения от нормы. Авторы приходят к выводу, что в условиях эксперимента Distolon не вызывает изменений в ЭКГ указывающих на токсическое для сердца кролика действие препарата.

Rakalska Z., Dzierżawski A. — **Electrocardiographic evaluation of the toxicity of the 3,3'-dichloro-5,5'-dinitro-0,0'-biphenyl, (Bay 9015, Distolon).**

Electrocardiograms (ECG) of three standard leads were recorded in 12 male rabbits before and subse-

quently 12, 24, 48, 72, 96 and 168 hours after the oral administration of the Bayer anti-fluke agent 3,3'-dichloro-5,5'-dinitro-0,0'-biphenyl (Bay 9015, Distolon). The compound was given either in a single dose of 5 mg/kg six rabbits of the group I, or for three consecutive days of 5 mg/kg daily: six rabbits of the group II. The results indicated that Distolon had little or no effect in changing ECG in rabbits of the group I. In the group II some changes in the wave amplitudes were noted, which however did not represent any significant abnormal deviations. It may be concluded therefore that the experiments failed to demonstrate any significant influence of Distolon on ECG in rabbits under the above experimental conditions.

SZ. S. WARDAPIETIAN

Erewan

Eksperymentalna brodawczyca przełyku bydła i wyniki jej leczenia nasionami *Poterium polygamum*

Ormiański Instytut Naukowo-Badawczy Hodowli i Weterynarii

Z licznej grupy nowotworów duże znaczenie posiadają różnie zlokalizowane brodawczyce. Są one zasadniczo dobrotliwe ale niejednokrotnie ulegają przekształceniu w złośliwe, w związku z czym przez wielu klinicystów są uważane za formy przedrakowe.

W przełyku u bydła stosunkowo często występują papillomy w postaci małych, kosmkowych grudek lub też rozgałęzionych, osadzonych na jednej wspólnej nóżce miękkich, kalfiorowatych nowotworów, dochodzących do wielkości pięści. Dotknięte schorzeniem zwierzęta giną na skutek wyniszczenia i charłactwa.

Jeśli chodzi o leczenie to jedynym środkiem jest chirurgiczne usunięcie nowotworów znajdujących się w odcinku szyjnym przełyku, jednak w praktyce weterynaryjnej metoda ta jest prawie niewykonalna. Biorąc pod uwagę, że jak dotąd nie ma skutecznych środków pozwalających na leczenie brodawczycy przełyku, postanowiono wypróbować w tym celu nasiona *Poterium polygamum*, które okazały się b. skuteczne przy skórnej formie tego schorzenia (1, 2, 3, 4).

W warunkach terenowych obserwowano wielokrotnie brodawczyce błony śluzowej przełyku u bydła. Przy zastosowaniu doustnie nasion *Poterium polygamum* w dawce 150 mg na 1 kg c.c. nowotwory znikaly na 10—20 dzień. Ponieważ jednak zwierzęta chore na brodawczycę często wracają do zdrowia bez leczenia dalsze badania przeprowadzano na młodych zwierzętach doświadczalnie zakażonych. Rozrosty brodawczycowe skórne brano w tym celu od ok. 10 miesięcznych jałówek, rozcierano ze szklanym piaskiem, zawieszano w roztworze fizjologicznym 1:3 i zawiesinę sączono przez sączek Seitza. Zakażonym zwierzętom doświadczalnym wprowadzano najpierw do przewodu pokarmowego sondę żołądkową i przy pomocy drutu skaryfikowano błonę śluzową części szyj-

nej przełyku po czym wlewano tam przez sondę duże ilości filtratu brodawek. Doświadczenia wykonano na 10 ośmiomiesięcznych cielętach (w gospodarstwie Aczadzur w Ormiańskiej SSR). Wyniki zakażenia sprawdzano co 10 dni przy użyciu sondy przełykowej. Pojawienie się rozrostów brodawczycowych stwierdzono na 110—160 dzień po zakażeniu u 8 zarażonych zwierząt: w lewym rowku jarzmowym wystąpiło obrzmienie o zbitej konsystencji a wprowadzona sonda wykazywała w tym miejscu opór. Poza tym obserwowano trudności polykowe; łykanie wymagało wyraźnego wysiłku.

Działanie lecznicze nasion *Poterium polygamum* wypróbowano u 4 doświadczalnie zakażonych cieląt; pozostałe 4 zakażone cielęta służyły jako kontrolne.

Nasiona rozdrabniano i w postaci zawiesiny (w ilości 150 mg nasion na 1 kg c.c.) wprowadzano wprost do żwacza tak, aby wykluczyć możliwość zetknięcia się leku z nowotworami. Lek podawano jednokrotnie, po czym codziennie przeprowadzano badanie kliniczne i sondowanie. Badania te wykonywano zarówno w grupie doświadczalnej jak i kontrolnej.

Nowotwory brodawczycowe w grupie doświadczalnej znikły na 15—20 dzień po zastosowaniu leczenia, w grupie kontrolnej zachowały wielkość wyjściową.

Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń można zalecić służbie weterynaryjnej leczenie brodawczycy przewodu pokarmowego bydła przy pomocy nasion *Poterium polygamum*.

Piśmiennictwo

1. Wardapietian Sz. S., Aginien A. P.: Izwiestija Siel-Choz. Nauk Arm. SSR, 3, 1968.
2. Wardapietian Sz. S., Batojan N. P.: Molodoy Naucznyj Rabotnik. Erewan. Gos. Uniw. 2 (12), 1970.
3. Wardapietian Sz. S.: Mat. Naucz. Konf. Molodych Uczonych. Erewan. Gos. Uniw. 1971.
4. Wardapietian Sz. S.: Medycyna Wet. 27, 1971.

Tłumaczył: T. Jastrzębski