

STEFAN KOSSAKOWSKI, MARIA ŻUK
Puławy

Opóźniona neurotoksyczność pestycydów fosforoorganicznych

Związki fosforoorganiczne są stosowane od wielu lat w weterynarii i rolnictwie do zwalczania pasożytów. Znane jest również ich zastosowanie w leczeniu niektórych schorzeń mięśni (*myastenia gravis*) i oczu (jaskra). Odrebną grupę stanowią fosforoorganiczne środki trujące produkowane w celach militarnych.

Mechanizm działania związków FO polegający głównie na unieczynnianiu cholinesterazy (ChE) — enzymu rozkładającego acetylocholinę (AChE), która jest mediatorem w przenoszeniu impulsów nerwowych, jest dobrze znany i opisany w wielu publikacjach i monografiach (np. 17, 49, 62). W wyniku nagromadzenia się w organizmie endogennej AChE rozwijają się charakterystyczne objawy zatrucia określane jako muskaryno- i nikotynopodobne wraz z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Klinika zatrucia ze strony związków FO została wszechstronnie przedstawiona w wielu pracach (np. 31, 48, 63).

Oprócz tych typowych zatruc wiele związków FO może wywoływać odmienne objawy zatrucia nie korelujące z unieczynnianiem ChE, które określono jako opóźnioną neurotoksyczność (23). Przypadki opóźnionej neurotoksyczności zostały po raz pierwszy zauważone u ludzi. Na przypadki sporadycznie występujące u leczonych pochodnymi kwasu fosforowego i fenoli nie zwracano większej uwagi i dopiero późniejsze zatrucia tego typu u ludzi ujawniły w pełni groźbę jak i powagę zagadnienia.

W 1930 r. u około 15 000 osób wystąpiły po wypiciu nielegalnie wyprodukowanego rumu objawy zatrucia charakteryzujące się porażeniem kończyn dolnych. Szczegółowe badania wykazały, że czynnikiem toksycznym był fosforan trój-o-krezylu (TOCP), który nieuczciwi producenci dodawali do rumu celem nadania mu odpowiedniej konsystencji i koloru (43). Kolejne masowe zatrucia z porażeniami kończyn wystąpiło u około 10 000 osób w 1959 r. w Maroku. Epidemię tę uważano początkowo za bliżej nieokreśloną infekcją wirusową, jednak późniejsza analiza toksykologiczna wykazała, że czynnikiem toksycznym był olej sałatkowy, do którego dodano znacznie tańszy olej samochodowy zawierający TOCP (60). Prócz tych masowych zatruc odnotowywano również zatrucia pojedyncze u pracowników zatrudnionych przy syntezie nowych pestycydów FO np. Mipafoxu (N,N'-dwiizopropylodwuamido fluorofosforan), Leptofosu (0-/4-bromo 2,5-dwuchlorofenylo/0-metylo fenylotiofosforan) (7). Przypadki tego rodzaju zatruc

stwierdzano też u osób zatrudnionych przy stosowaniu pestycydów FO w zwalczaniu szkodników np. trichlorfonu (0,0-dwumetylofosfonian 2,2,2-trójchloro-1-hydroksylenu) znanego również jako Metrifonat, Chlorfos, Neguvon, Dipterex i Foschlor. Miały one miejsce w ZSRR, Rumunii, Polsce i Japonii (34). Powyższe toksykoepidemie jak i zatrucia o mniejszym zakresie przyczyniły się do podjęcia intensywnych badań nad neurotoksycznym działaniem TOCP i innych związków FO.

Istotnym zagadnieniem w badaniach nad neurotoksycznością związków FO był wybór odpowiedniego modelu zwierzęcia laboratoryjnego. Wkrótce po stwierdzeniu opóźnionej neurotoksyczności po pestycydach FO u ludzi zarejestrowano również przypadkowe tego rodzaju zatrucia u kur, a następnie u wodnych bawołów (6). Z kolei odpowiednie badania wykazały, że niektóre inne gatunki zwierząt jak psy (14), koty (27), cielęta (18), owce (19), kaczki (13) są wrażliwe na neurotoksyczne działanie pestycydów FO, podczas gdy króliki, świnki morskie (33), szczury (7) i myszy (29) nie są wrażliwe. Młode zwierzęta są bardziej odporne na neurotoksyczne działanie pestycydów FO aniżeli osobniki dorosłe, natomiast możliwości wyzdrowienia, bardzo powolne, są bardziej prawdopodobne u dorosłych. Na podstawie dalszych szczegółowych badań ustalono, że najwłaściwymi zwierzętami testowymi, z uwagi na szczególną wrażliwość na związki neurotoksyczne, są dorosłe kury. Kurczęta w wieku 55—70 dni, a nawet według niektórych do 100 dni nie są wrażliwe na neurotoksyczne działanie związków FO (11, 39). Istniejące różnice we wrażliwości różnych gatunków zwierząt na tego rodzaju działanie związków FO tłumaczą badania przeprowadzone przy użyciu Leptofosu. Stwierdzono mianowicie, że u zwierząt niewrażliwych (szczur, mysz) insektycyd ten był szybko metabolizowany, a produkty jego degradacji były wydalane głównie z moczem (32, 66). U kur zaś retencja tego insektycydu w organizmie jest znacznie dłuższa — okres półtrwania wynosi 11,5 dni (1), co jak wykazano (4) wiąże się ze znacznie mniejszym udziałem Leptofosu w procesach metabolicznych.

Jeśli idzie o genezę neuropatii wywoływanej przez TOCP, to już w 1931 r. określano ją (64) jako „specyficzną chorobę demielinizacyjną” z uwagi na stwierdzoną histologicznie demielinizację włókien nerwowych.

Późniejsze badania (20) wykazały rozległe uszkodzenia w nerwie kulszowym, rdzeniu kręgowym i rdzeniu przedłużonym, lecz nie

w mózgu. Następnie uważano, że neurotoksyczne związki FO działają w pierwszej kolejności na distalne odcinki aksonów, a w rdzeniu kręgowym na górne odcinki gałązek nerwowych zstępujących i dolne gałązek wstępujących. W efekcie powstają zaburzenia czynnościowe neuronu, prowadzące następnie do uszkodzeń strukturalnych. Uszkodzenie więc osłonki mielinowej i komórek Swanna jest wtórnym zjawiskiem, które nazwano „zamierający krzyż” (gying back) (22).

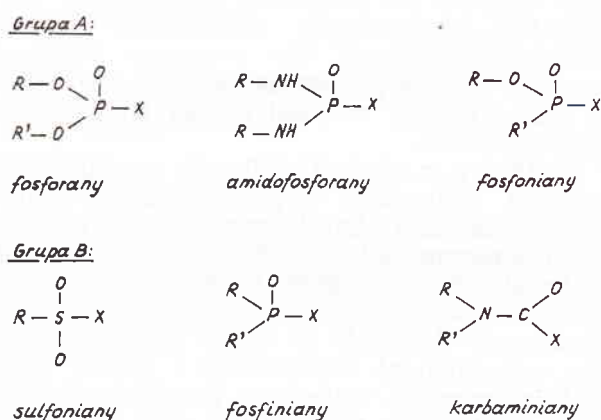
Badano również współzależność pomiędzy opóźnioną neurotoksycznością a przemianą lipidów w nerwach normalnych i zmienionych oraz w normalnych i dotkniętych demielinizacją tkankach (10, 52). Stwierdzono występowanie dwóch faz degradacji fosfolipidów w nerwach obwodowych, pierwszą jako wczesną odpowiedź na neurotoksyczne działanie i drugą w okresie ataksji. Nie stwierdzono jednak żadnej zależności pomiędzy metabolizmem lipidów i fosfolipidów a neurotoksycznością (60).

Występowanie zmian w nerwach obwodowych wiązano początkowo (30) z inhibicją acetylocholinoesterazy i cholinoesterazy. Przeprowadzone badania nie wykazały zależności pomiędzy inhibicją cholinoesteraz przez związki FO a neurotoksycznością tych związków (8, 28, 57). Rozważano też możliwość udziału kwaśnej fosfatazy w powstawaniu opóźnionej neuropatii po zatruciu związkami FO. Badania histochemiczne (30) wykazały w tkance nerwowej kur po zatruciu TOCP wczesny wzrost aktywności tego enzymu wskazujący na nietrwałość błon lizosomalnych. Pogląd ten podważa jednak fakt, że wzrost fosfatazy kwaśnej może być efektem zmian w mitochondriach; zmiany te występują bezpośrednio po intoksykacji neurotoksycznymi związkami FO (21).

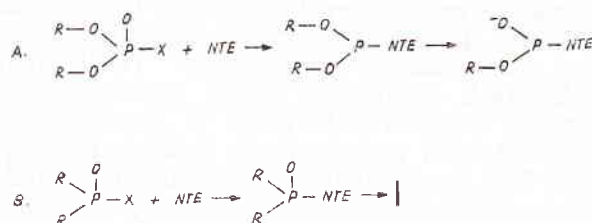
Stosunkowo niedawno wysunięto sugestię, że podstawowym warunkiem powstawania objawów opóźnionej neurotoksyczności jest fosforylacja białka w ośrodkowym układzie nerwowym. Słuszność tej koncepcji potwierdziły badania przeprowadzone w Medical Research Council Laboratories w Carshalton (Anglia). Udowodniono mianowicie (35, 36), że zjawisko opóźnionej neurotoksyczności pozostaje w związku z unieczynnieniem specyficznego białka, które nazwano „białkiem neurotoksycznym”. Równocześnie ustalono, że efekty neurotoksyczne występują wówczas, gdy ulegnie fosforylacji wkrótce po zatruciu 80% neurotoksycznego białka. Proces ten zachodzi w ciągu 1—36 godzin od zatrucia. Dalsze badania (42) wykazały, że białko to odznacza się właściwościami esteratycznymi i dlatego nazwano je „neurotoksyczną esterazą” (NTE). Następnie ustalono (51), że aktywność NTE w mózgu u ludzi jest podobna jak u kur. Rozmieszczenie NTE w mózgu jest inne aniżeli

AChE. Aktywność AChE jest największa w jądrze ogoniastym, zaś aktywność NTE jest największa w części korowej mózgu, mniejsza w mózdzku (1/2) i w rdzeniu kręgowym (1/3).

Z kolei wyłoniło się bardzo ważne teoretyczne i praktyczne zagadnienie neurotoksyczności karbaminianów. Stwierdzono mianowicie (37), że karbaminiany również unieczynnają NTE, z tym, że inhibicja ta nie jest trwała i stosunkowo szybko powraca aktywność enzymu. Nawet powtarzane stosowanie karbaminianów nie wywołuje opóźnionej neuropatii (38). Okazało się również, że niektóre fosfiniany i fluorosiarczany tworzą z NTE sfosfinowany i zsulfonywany kompleks, lecz nie działają neurotoksycznie (38, 40). Następnie stwierdzono, że gdy NTE jest *in vivo* sfosfinowany lub sulfonywany, to podanie wówczas DFP (dwuizopropylodifluorofosforan) lub innego estru neurotoksycznego nie wywołuje efektu neurotoksycznego (38, 40). Również inhibicja NTE przez karbaminiany działa ochronnie (32). Na tej podstawie dokonano (41) podziału inhibitorów NTE na 2 grupy A i B (ryc. 1). Związki w grupie A są neurotoksyczne, podczas gdy związki grupy B nie tylko nie są neurotoksyczne, ale czynnie zabezpieczają zwierzęta przed neurotoksycznym działaniem związków grupy A. Istotą różnic w działaniu tych związków jest proces starzenia się (aging) kompleksu enzym-inhibitor (ryc. 2), który występuje również przy unieczynnianiu cholinoesteraz. Godny przy tym uwagi jest fakt, że pH nie wpływa na proces



Ryc. 1. Porównanie struktur inhibitorów NTE



Ryc. 2. Inhibicja NTE przez związki grupy A i B

starzenie się kompleksu inhibitor-NTE w przeciwieństwie do procesu starzenia się kompleksu inhibitor-AChE (24). Różnice te wskazują, że mechanizm procesów starzenia się jest w obu przypadkach nieco odmienny.

W badaniach nad neurotoksycznością związków FO niektórzy autorzy (3, 58) nawiązują ostatnio do wcześniejszych sugestii (30) dotyczących znaczenia lizosomów i zawartej w nich kwaśnej fosfatazy w patogenezie neuropatii. Do ciekawszych w tym zakresie należy zaliczyć badania na kurach, które wykazały, że Leptofos powoduje zwiększenie poziomu kwaśnej fosfatazy w surowicy krwi (58). Autorzy uważają, że jest to efektem zmian w błonach lizosomalnych prowadzących do upośledzenia o około 40—50% przewodnictwa aksonalnego, w tym też normalnego przepływu podstawowych składników metabolicznych (m.in. enzymów oksydacyjnych) od neuronu do distalnej części aksonu. W konsekwencji może nastąpić zniszczenie błon lizosomalnych z odsłanianiem osłonek mielinowych. Proces ten nazywa się „ostrą aksonopatią” (59). Powyższy pogląd, nie negujący znaczenia inhibicji NTE, może stanowić wyjaśnienie procesu degeneracji nerwu, rzutuującej na typowe objawy kliniczne.

Przedstawione powyżej wyniki badań nad mechanizmem neurotoksycznego działania związków FO wskazują, że dotychczas nie zostały w pełni wyjaśnione odpowiednie procesy biochemiczne zachodzące w organizmie po inhibicji NTE (po 1—36 godzin od zatrucia) a wystąpieniem ataksji (po 7—14 dniach), co w poważnym stopniu rzutuje na możliwości lecznicze tych neuropatii.

Opóźniona neurotoksyczność wywołana przez niektóre związki FO występuje po 7—14 dniach od ostrego zatrucia i zależy od wielkości stosowanych dawek tych związków. Schorzenie to charakteryzują następujące cechy: a) rozwija się w asymptomatycznym okresie po zatruciu ostrym, b) nie dotyczy w równym stopniu wszystkich zwierząt ciepłokrwistych, c) podobne zmiany mogą wywołać zarówno niektóre związki FO, jak również inne środki chemiczne.

W poznaniu kliniki neuropatii wywołanej przez TOCP i inne związki FO istotne znaczenie posiada fakt, że zaburzenia te u kur są stałe i odtwarzalne (15). Dzięki temu ustalono, że minimalna jednorazowa toksyczna dawka TOCP wynosi 250 mg/kg c.c., a dawki wyższe od 2000 mg/kg nie zmieniają w istotny sposób przebiegu schorzenia z wyjątkiem nasilonego porażenia kończyn (19). Efekt neurotoksyczny mogą wywołać również małe subneurotoksyczne dawki TOCP podawane doustnie przez dłuższy okres czasu (35) lub długotrwałe stosowanie naskórnice (5). W tych przypadkach stosowanie dawek dziesięciokrot-

nie niższych od minimalnej powoduje jedynie wydłużenie czasu trwania ataksji i słabiej wyrażone porażenia. Stosowanie długotrwałe dawek około 5 mg/kg c.c. nie wywoływało u kur efektu neurotoksycznego (25).

Jednorazowa toksyczna dawka doustna TOCP nie powoduje u kur widocznych objawów zatrucia przez 10—14 dni. Po upływie tego okresu pierwszym objawem neurotoksycznego działania tego preparatu jest zmniejszenie się ruchliwości, zwierzęta pozostają głównie w pozycji siedzącej.

Stwierdza się również nagle przerwanie nieśności i resorpcję niedojrzałych jaj. Następnie rozwija się ogólne osłabienie i niezdolność ruchowa, objawy typowe dla ataksji. Po upływie 15—20 dni od podania preparatu następuje porażenie nóg i wyraźne osłabienie skrzydeł. W przypadku stosowania małych dawek TOCP obserwuje się początkowo spadek ciężaru ciała, który z upływem czasu wraca do normy i z reguły ptaki wracają do zdrowia, lecz nie osiągają pełnej sprawności użytkowej. Po dużych dawkach zwierzęta nie przyjmują pokarmu i zejście śmiertelne następuje wskutek znacznego spadku ciężaru ciała i porażenia kończyn.

Leczenie opóźnionej neuropatii jest trudne i w cięższych przypadkach nie daje zadowalających efektów. Nieskuteczne okazało się stosowanie atropiny i innych reaktywatorów ChE, klasycznych obecnie środków w leczeniu ostrych zatruc (cholinergicznymi) związkami FO (13). W poszukiwaniu specyficznych środków w leczeniu opóźnionej neurotoksyczności stosowano kwas nikotynowy (19), tiaminę, tokoferol, kortizon (13), lipidy i białka (61) oraz metale (47), jednakże żaden z tych związków nie spełnił oczekiwanych nadziei.

Bardzo ograniczone możliwości postępowania leczniczego przy neuropatiach wywołanych przez związki fosforoorganiczne zmuszają do podejmowania przedsięwzięć umożliwiających wczesną kontrolę neurotoksyczności preparatów FO. W 1975 r. zalecono (65) badania nad neurotoksycznością związków FO na 3—5 dniowych kulturach mieszanym komórek nerwowych w grzbietowych zwojach kręgowych zarodków kurzych. Cytotoksyczna odpowiedź wyraża się zmniejszeniem ilości i długości włókien nerwowych i zwiększoną wakuolizacją komórek neurogliowych. Dzięki poznaniu mechanizmu działania neurotoksycznych związków FO wprowadzono dogodniejszą i precyzyjniejszą metodę badań, polegającą na oznaczaniu *in vitro* inhibicji NTE przez związek FO, względnie oznaczaniu aktywności NTE w mózgu zwierząt zatrutowanych związkiem FO. Metodyka tych badań została szczegółowo opracowana i opisana (36, 43), a następnie ulepszona i uproszczona (44). Za pomocą tych metod zbadano zależność aktywności NTE od struktury około 200 związków

FO (41). Ostatnio wykazano (45), że badania skreeningowe związków FO w kierunku opóźnionej neurotoksyczności nie mogą opierać się tylko na badaniach *in vitro*, ponieważ nie uwzględniają one takich zasadniczych czynników, jak: absorpcja, metabolizm, kumulacja i eliminacja testowanych związków. Wykazano również (46), że niektóre dwumetylofosforany zachowują się w wyżej wymienionych testach „nienormalnie”, a mianowicie mimo wysokiej inhibicji NTE w mózgu nie wywołują ataksji. Związki te powodują mniejszą inhibicję NTE w rdzeniu niż w mózgu, podczas gdy np. DFP powodował jednakową inhibicję w mózgu i rdzeniu kręgowym. Gdy zaś podano dwumetylofosforan wzrosła inhibicja NTE w rdzeniu kręgowym i u kur wystąpiła ataksja. Na podstawie tych danych autor wnioskuje, że ataksja powstaje wskutek inhibicji NTE w rdzeniu kręgowym, i że wobec tego oznaczanie inhibicji NTE tylko w mózgu przy ocenie około 200 preparatów FO nie było dokładnym wskaźnikiem biochemicznym. Niektórzy autorzy (53, 54) zwracają również uwagę, że w przypadkach wysokiej inhibicji AChE przy małej inhibicji NTE jest konieczne badanie związków FO stosowanych w dużych dawkach na kurach atropinizowanych. W ocenie związków FO na neurotoksyczność istotne praktyczne znaczenie mogą mieć badania nad poziomem NTE w limfocytach (26). Stwierdzono mianowicie, że krzywa inhibicji NTE w limfocytach krwi obwodowej kształtuje się podobnie jak inhibicja NTE w mózgu. Wskazuje to, że oznaczanie aktywności NTE w limfocytach może być wykorzystywane do oceny ekspozycji na neurotoksyczne związki FO, a tym samym umożliwia przewidywanie neurotoksycznego zagrożenia. Wartość tego testu maleje przy stosowaniu powtarzanych dawek związków FO (50).

Opóźniona neurotoksyczność związków FO jest uznana przez WHO za problem bardzo ważny, wymagający zdecydowanych działań (67). Dowodem tego może być decyzja Agencji Ochrony Środowiska w USA o cofnięciu dotychczasowych ustaleń w zakresie dopuszczalnych pozostałości Leptofosu w żywności (19). Wprowadzono też obowiązek testowania na neurotoksyczność wszystkich stosowanych obecnie pestycydów. W świetle powyższych danych nieodzowne są kontrolne badania na neurotoksyczność wszystkich stosowanych w kraju pestycydów FO. Dotyczy to również odtwarzanych preparatów zagranicznych, które w oryginalnej postaci nie zostały uznane za neurotoksyczne, ponieważ jak wynika z badań (34) nad Metrifonatem i jego odpowiednikami Chlorfosem i Foschlorem nieznaczne nawet zmiany technologiczne mogą być powodem bliżej nieokreślonych zanieczyszczeń, powodujących neurotoksyczność tych związków.

Piśmiennictwo

1. Abou-Donia M. B.: Arch. Toxic. 36, 103, 1976.
2. Abou-Donia M. B., Preissig S.: Toxic. appl. Pharmac. 38, 595, 1976.
3. Abou-Donia M. B.: Toxic. appl. Pharmac. 41, 169, 1977.
4. Abou-Donia M. B., Ashry M. A.: Fed. Proc. Amer. Soc. Exp. Biol. 37, 504, 1978.
5. Abou-Donia M. B., Graham D. G.: Toxic. appl. Pharmac. 46, 199, 1978.
6. Abou-Donia M. B.: Science 205, 713, 1979.
7. Abou-Donia M. B., Graham D. J., Ashry M. A., Timmons P. R.: Toxic. appl. Pharmac. 53, 150, 1980.
8. Aldridge W. N., Barnes J. M.: Biochem. Pharmac. 6, 177, 1961.
9. Aldridge W. N., Barnes J. M.: Neurotoxicity of drugs. In: Proc. Europ. Soc. for the study of drug toxicity. t. 8, s. 162. Intern. Cong. Ser. No 118, 1967.
10. Austin L.: Br. J. Pharmac. 12, 356, 1957.
11. Barnes J. M., Denz F. A.: J. Path. Bact. 65, 597, 1953.
12. Barnes J. M.: Br. med. Bull. 31, 196, 1975.
13. Baron R. L., Casida J. E.: Biochem. Pharmac. 11, 1129, 1962.
14. Baron R. L., Johnson K.: Br. J. Pharmac. 23, 295, 1964.
15. Baron R. L.: Ann. Rev. Entom. 26, 29, 1981.
16. Bidstrup P. L., Bonnel J. A., Becket A. G.: Br. med. J. 1, 1068, 1953.
17. O'Brien R. D.: Toxic. phosphorus esters. London, 1960.
18. Casida J. E., Baron R. L., Eto M., Engel J. L.: Biochem. Pharmac. 12, 73, 1963.
19. Casida J. E., Eto M., Baron R. L.: Pesticide Inhanced Delayed Neurotoxicity. Proc. Conf. s. 7-23/US. Environ. Prot. Ag. No 600(1-76-025), 1976.
20. Cavanagh J. B.: Neurol. Neurosurg. Psychiat. 17, 163, 1954.
21. Cavanagh J. B.: J. Path. Bact. 87, 365, 1964.
22. Cavanagh J. B.: Ind. Rev. exp. Path. 3, 219, 1964.
23. Cavanagh J. B.: CRC Crit. Rev. Toxic. 2, 365, 1975.
24. Clothier B., Johnson M. K.: Biochem. J. 177, 549, 1979.
25. Davies D. R., Holland P.: Biochem. Pharmac. 21, 3145, 1972.
26. Dudek B. R., Barth M., Gephart L., Huggins J., Richardson R. J.: Toxic. appl. Pharmac. 48, A198, 1979.
27. Earl J. C., Thompson R. H. S.: Br. J. Pharmac. 7, 261, 1952.
28. Earl J. C., Thompson R. H. S.: Br. J. Pharmac. 7, 635, 1952.
29. Guines T. B.: Toxic. appl. Pharmac. 14, 515, 1969.
30. Gleebs P.: jak poz. 9, 136.
31. Golikow S. N., Rosengart W. J.: Farmakologia i toksikologia fosforoorganicznych sojedinenij. Leningrad 1960.
32. Hassan A., Abdel-Hamid F. M., Mohammed S. J.: Arch. envir. Toxic. 6, 447, 1977.
33. Hierons R., Johnson M. K.: Arch. Toxic. 40, 279, 1978.
34. Holmstedt B., Nordgren J., Sandoz M., Sundwall A.: Arch. Toxic. 41, 3, 1978.
35. Johnson M. K.: Biochem. J. 111, 487, 1969.
36. Johnson M. K.: Biochem. J. 114, 711, 1969.
37. Johnson M. K., Lauweyrs R.: Nature 222, 1066, 1969.
38. Johnson M. K.: Biochem. J. 120, 523, 1970.
39. Johnson M. K., Barnes J. M.: Biochem. Pharmac. 19, 3045, 1970.
40. Johnson M. K.: J. Neurochem. 23, 785, 1974.
41. Johnson M. K.: Arch. Toxic. 34, 259, 1975.
42. Johnson M. K.: Biochem. Pharmac. 24, 797, 1975.
43. Johnson M. K.: CRC Crit. Rev. Toxic. 3, 289, 1975.
44. Johnson M. K.: Arch. Toxic. 37, 113, 1977.
45. Johnson M. K., Lott M.: Toxic. Lett. 5, 99, 1980.
46. Johnson M. K.: Arch. Toxic. 41, 107, 1978.
47. Kimmmerle G., Lower E.: Environ. Anal. Saf. 3, 173, 1974.
48. Kossakowski S., Kujawski J.: Medycyna Wet. 21, 513, 1965.
49. Kossakowski S.: Medycyna Wet. 30, 400, 1974.
50. Lott M., Johnson M. K.: Arch. Toxic. 45, 263, 1980.
51. Lott M., Johnson M. K.: Toxic. appl. Pharmac. 48, A198, 1979.
52. Morazain R., Rosenberg P.: Toxic. appl. Pharmac. 16, 461, 1970.
53. Okkawa H., Mikami N., Okumo J., Miyamoto J.: Bull. envir. Contam. Toxic. 18, 534, 1977.
54. Okkawa H., Oshita H., Miyamoto J.: Biochem. Pharmac. 29, 2721, 1980.
55. Olajos E. J., De Caprio A. P., Rosenblum J.: Ecotoxic. Environ. Safety 2, 383, 1978.
56. Porcellati R., Baron R. L.: Ann. Rev. Entom. 26, 29, 1981.
57. Poulsen E., Aldridge W. N.: Biochem. J. 90, 182, 1964.
58. Reichert B. L., Abou-Donia M. B.: Molecular Pharmac. 17, 56, 1980.
59. Schammberg H. H., Spencer P. S.: Neurology 29, 429, 1979.
60. Smith H. V., Spalding J. M. K.: Lancet 2, 1019, 1959.
61. Stern P., Tomic S.: Arch. Toxic. 31, 89, 1973.
62. Supniewski J.: Post. Hig. 7, 80, 1953.
63. Szezechykowski W., Brzozowski J., Wolański J., Berbec W.: Pol. Tyg. Lek. 20, 310, 1965.
64. Smith M. J., Lillie R. D.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 26, 976, 1931.
65. Watanabe P. G., Sharma R. P.: J. comp. Path. 85, 373, 1975.
66. Whitacre D. M., Badie M., Schwammer B. A., Diaz L. J.: Bull. envir. Contam. Toxic. 6, 447, 1977.
67. WHO Rep. ser. No 592 and FAO Plant Growth Prot. ser. No 1 s. 11-13, 1976.

Adres autora: prof. dr Stefan Kossakowski, ul. Wojska Polskiego 5 m. 3, 24-100 Puławy.