

MEDYCYNĄ WETERYNARYJNĄ

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CZASOPISMO POŚWIĘCONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE
WYDAWANE Z POMOCĄ FINANSOWĄ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr hab. Ryszard BADURA,
prof. dr hab. Stanisław WOŁOSZYN

Sekretarz naukowy: doc. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. Henryk BALBIERZ, prof. dr hab. Stanisław CAKAŁA, prof. dr hab. Zygmunt CYGAN, prof. dr hab. Zygmunt EWY, prof. dr hab. Tomasz JANOWSKI, prof. dr hab. Lech JASKOWSKI, prof. dr hab. Teodor JUSZKIEWICZ, prof. dr hab. Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr hab. Zdzisław LARSKI, dr hab. Henryk LIS, doc. dr hab. Władysław LUTYŃSKI, prof. dr hab. Kazimierz MARKIEWICZ, prof. dr hab. Michał MAZURKIEWICZ, prof. dr hab. Edward PINKIEWICZ, prof. dr hab. Kazimierz ROŚLANOWSKI, prof. dr hab. Zbigniew SAMBORSKI, prof. dr hab. Abdon STRYSZAK, prof. dr hab. Tadeusz STUŻYŃSKI, prof. dr hab. Eustachy SZELIGOWSKI, prof. dr hab. Marcin SZULC, doc. dr hab. Krzysztof SWIEŻYŃSKI, prof. dr hab. Stefan TARCZYŃSKI, prof. dr hab. Marian TISCHNER, doc. dr hab. Jan TROPIĘŁO, prof. dr hab. Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr hab. Janusz WAWRZKIEWICZ, prof. dr hab. Jerzy WIŚNIEWSKI

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

KRYSTYNA WAWRZKIEWICZ
Lublin

Mikotoksyny i mikotoksykozy. II. Toksyny nefrotoksyczne, neurotoksyczne, estrogenne oraz trychoteceny

Żywsze zainteresowanie mikotoksynami i intensywne badania mikotoksykoz w aspekcie mikologicznym, toksykologicznym czy epidemiologicznym to plon ostatniego dwudziestolecia. Okazało się bowiem, że jakkolwiek największe skażenie środowiska toksynami grzybowymi występuje w krajach strefy tropikalnej, to jednak również kraje innych obszarów geograficznych nie są wolne od mikotoksykoz. Niewłaściwe zagospodarowywanie rodzimych pól rolnych stwarza korzystne warunki dla rozwoju grzybów saprofitycznych i produkcji toksyn. Z drugiej strony szeroki import środków spożywczych, surowców i komponentów paszowych niesie ze sobą niebezpieczeństwo wprowadzania na rynki krajowe produktów o znacznej zawartości różnych mikotoksyn.

Wśród kilkuset wyisobnionych toksyn grzybowych najlepiej przebadana jest hepatotoksyczna aflatoksyna B₁, jakkolwiek ciągle jeszcze istnieje wiele niejasności związanych z biometabolizmem i mechanizmem toksycznego jej działania. Znacznie mniej wiadomo na temat innych aktywnych biologicznie mikotoksyn

wpływających niekiedy w bardzo specyficzny sposób na ustrój zwierząt lub człowieka.

Toksyny nefrotoksyczne

Ochratoksyny. Ochratoksyny są syntetyzowane przez grzyby rodzaju *Aspergillus* i *Penicillium*, głównie *A. ochraceus* i *P. viridicatum*, namnażające się na ziarnach zbóż, a zwłaszcza śrutach zbożowych (116), produktach spożywczych i w glebie. Jakkolwiek optymalna temperatura dla produkcji toksyn oscyluje wokół 25°C, to np. *P. viridicatum* rośnie i tworzy ochratoksynę A nawet przy temperaturze 4°C (65, 87). Zasadniczy komponent toksyczny stanowi ochratoksyna A, pochodna dwuhydroizokumaryny. Mniej toksyczna jest ochratoksyna C, a ochratoksyna B, odchlorowana pochodna toksyny A, jest niemal zupełnie nieszkodliwa. Tak znaczne różnice w aktywności biologicznej mogą być spowodowane m. in. odmiennym stopniem rozpadu ochratoksyn do nietoksycznych składników (22). Najmniej bowiem toksyczna ochratoksyna B jest równocześnie najbardziej

podatna na działanie proteolitycznego enzymu karboksypeptydazy A. Można również sądzić, że atom chloru obecny w cząsteczce ochratoksyny A odgrywa istotną rolę w indukcji jej toksyczności.

Działanie ochratoksyny A jest głównie nefrotoksyczne, w mniejszym zaś stopniu hepatotoksyczne. Za najistotniejsze zmiany w nerkach, zachodzące pod wpływem ochratoksyn, należy uznać zanik kanalików nerkowych, zwłóknienie śródmiąższowe kory nerki, a w późniejszym stadium postępującą atrofię kłębuszków nerkowych (67). Klinicznie objawia się to wzrostem zapotrzebowania na płyny, zwiększonym wydzieleniem moczu, a następnie zahamowaniem wzrostu zwierząt. Zmiany w wątrobie polegają na hialinowym zwyrodnieniu i tłuszczowym nacieczeniu komórek miąższu (62). Jednym z dodatkowych efektów działania ochratoksyny A jest obserwowane najczęściej u drobiu (11, 129) zapalenie żołądka i jelit z towarzyszącą niekiedy martwicą węzłów chłonnych jelit cienkich.

Nie jest jeszcze ostatecznie rozstrzygnięta sprawa właściwości karcynogennych ochratoksyny A. Większości autorów nie udało się indukować u doświadczalnych myszy i szczurów procesu nowotworzenia mimo długotrwałego stosowania toksyny (74, 98). Niemniej jednak nowsze publikacje donoszą o powstawaniu nowotworów w nerkach i wątrobie myszy (szczep ddY) karmionych przez okres 45 tygodni paszą z dodatkiem 40 mg/kg ochratoksyny A (58). Również Imaida i wsp. (54) obserwują u myszy formowanie się w wątrobie i nerkach guzów pod wpływem ochratoksyny A. Przypuszcza się przy tym, że w procesie karcynogenezy zachodzi współdziałanie z aflatoksyną B₁ (58).

Ochratoksyna A i jej pośrednie metabolity wykazują silne właściwości immunosupresyjne: hamują pierwotną i wtórną odpowiedź immunologiczną u myszy (19, 42), powodują wyraźną depresję immunoglobulin w narządach limfoidalnych kurcząt, a także redukują ogólny poziom immunoglobulin w surowicy (23, 24).

Toksyna posiada również właściwości teratogenne, co wykazano na zarodkach kurzych wprowadzając do zależonych jaj ochratoksynę A w dawce 0,0005—0,007 mg/jajko (36).

W warunkach naturalnych ochratoksykoza dotyczy przede wszystkim trzody chlewnej i drobiu, w nieznacznym zaś stopniu przeżuwaaczy, u których toksyna w obrębie żywca łatwo ulega hydrolizie (100).

Występowanie nefropatii ochratoksynowej u trzody chlewnej wiąże się ściśle z warunkami klimatycznymi panującymi podczas zbiorów i w trakcie przechowywania pasz i ich komponentów. Morski, wilgotny klimat ułatwiający namnażanie się grzybów, sprzyja endemicznemu występowaniu nefropatii u trzody chlewnej. Obecność w paszy ochratoksyny A na poziomie 200 µg/kg powoduje w ciągu 3—4 miesięcznego tuczu narastające objawy uszkodzenia funkcji

nerek; między innymi wielomocz oraz nadmierne wydzielanie z moczem glukozy, aminopeptydazy leucyny i białka (64). Wyższe stężenia toksyny nasilają proces do tego stopnia, że zmiany w nerkach zachodzą już w ciągu paru dni.

Badania krajowe mierzące do określenia potencjalnego zagrożenia mikotoksynami zdrowia zwierząt, a pośrednio również ludzi wykazały, że pewien odsetek pasz (3—19%) zawiera ochratoksynę A w ilościach mających znaczenie toksykologiczne (18, 38, 39, 56, 57). Ochratoksyna może kumulować się w nerkach (6, 25, 34, 70), w wątrobie, w tkance tłuszczowej i mięśniach (63, 67, 68), przy czym u sztuk z nefropatią ochratoksynową zawartość toksyny w surowicy jest kilkadziesiąt razy wyższa niż w nerkach (6). Wycofanie toksyny z paszy powoduje usunięcie jej w ciągu 2 tygodni z tkanki mięśniowej i tłuszczowej, w ciągu 3 tygodni z wątroby i po miesiącu z nerek (63, 67, 68).

Dla drobiu, zdaniem niektórych autorów, ochratoksyna A jest związkem bardziej niebezpiecznym niż aflatoksyna B₁ (51, 52). U jednodniowych piskląt i kacząt choroba ma charakter ostry ze znaczną śmiertelnością; obserwuje się biegunkę, a na sekcji krwawe wybroczyny w wątrobie i nerkach. O zaburzeniach w wydzielniczej funkcji nerek świadczy podwyższony wyraźnie poziom kwasu moczowego w surowicy piskląt (71). Brojlery karmione od wyklucia przez okres 20 dni paszą z dodatkiem 4 µg/kg ochratoksyny wykazywały około 2-krotne powiększenie nerek i wątroby przy wyraźnym zmniejszeniu grasicy i torebki Fabrycjusza. Histologicznie stwierdzano rozszerzenie i powiększenie kłębków nerkowych oraz zgrubienie błony podstawnej. W hepatocytach występowała wakuolizacja i gromadzenie się glikogenu (23). Toksyna hamuje bowiem proces fosforylacji oraz blokuje enzymy katalizujące rozpad glikogenu do ufosforylowanej glukozy (88). W odróżnieniu więc od aflatoksyn mechanizm działania ochratoksyny A dotyczy przede wszystkim metabolizmu węglowodanów i białek.

Huff i wsp. (52) obserwowali u kurcząt synergistyczne działanie ochratoksyny A i aflatoksyny B₁, przy czym skutki toksycznego wpływu ochratoksyny utrzymywały się przez znacznie dłuższy okres czasu niż efekty aflatoksyny.

U starszego drobiu proces chroniczny cechuje się skazą moczanową (postać trzewna) i ostrą nerczycą; zmiany w wątrobie występują rzadziej i dotyczą wakuolizacji hepatocytów. Stwierdza się uszkodzenie funkcji szpiku kostnego, a śledziona i torebka Fabrycjusza wykazują wyczerpanie elementów limfoidalnych (94). Dramatyczny spadek liczby limfocytów, charakterystyczny dla doświadczalnej ochratoksykozy drobiu może stanowić czułą metodę diagnostyczną (51). Analogiczne zjawisko wy

daje się być również symptomatyczne dla ochratoksykozy trzody chlewnej (123).

Kury nioski tracą na wadze, ulega także znacznemu obniżeniu produkcja jaj (126). Ponadto jaja od takich sztuk cechuje niska zdolność wylęgowa, a rozwój piskląt przez pierwsze dwa tygodnie życia jest wyraźnie opóźniony (41). Ochratoksyna A łatwo przenika u ptaków z przewodu pokarmowego do krwi, a stąd do narządów wewnętrznych, tkanek i jaj. U przepiórek japońskich po dowolowym podaniu toksyny w dawkach 1,5 i 20 mg/kg masy ciała wykrywa się ją w jajach przez okres 3 do 8 dni przy braku jakichkolwiek klinicznych objawów zatrucia (97).

Wyjątkowo wrażliwe na działanie ochratoksyny A są psy, u których dawka 0,3 mg/kg masy ciała powoduje ostrą mikotoksykozę (122).

U bydła dorosłego rzadko mają miejsce ostre zatrucia ochratoksyną, znacznie częściej występują intoksykacje o przebiegu chronicznym. Letalna dawka ochratoksyny A po podaniu *per os* wynosi około 13 mg/kg masy ciała dla krów i około 3 mg/kg u kóz (100). Toksynę stwierdza się w mleku i moczu jedynie w przypadkach silnych zatruc. Bardzo słabo penetruje ona również przez łożysko przeżuwaczy, nie wywołuje więc ronień, ani zamierania płodów. Ciężarne owce otrzymujące dożylnie ochratoksynę w dawce 1 mg/kg masy ciała padają w ciągu 24 godzin, jednakże w płynie owodniowym nie wykrywa się toksyny, a stężenie jej w tkankach płodu stanowi zaledwie 1/1000 poziomu toksyny zawartej we krwi matki (89). U gryzoni, u których odmienny typ łożyska pozwala na przenikanie toksyny do płodu stwierdza się efekt teratogeny (36, 47, 84).

Na rolniczych terenach Bułgarii, Rumunii i Jugosławii występuje u ludzi chroniczne śmiertelne schorzenie nerek — tak zwana bałkańska endemiczna nefropatia. Równocześnie na terenach tych, znacznie częściej niż w innych rejonach świata, wykrywana jest w produktach spożywczych i ziarnach zbóż ochratoksyna A (69, 93). Dane te, jak również znaczne podobieństwo objawów klinicznych i zmian patologicznych między bałkańską endemiczną nefropatią i ochratoksynową nefropatią u trzody chlewnej sugerują, że w obydwu jednostkach chorobowych czynnikiem etiologicznym jest ochratoksyna A. Jednakże kliniczne zmiany endemicznej nefropatii rzadko ujawniają się przed 20 rokiem życia, co wskazuje, że okres ekspozycji czynnika toksycznego musi w tym przypadku trwać wiele lat.

Niektórzy autorzy dopatrują się również związku pomiędzy częstym pojawianiem się nowotworów układu moczowo-płciowego u ludzi na terenie Bułgarii i Jugosławii a występowaniem na tych obszarach bałkańskiej endemicznej nefropatii (21).

Cytrynina. Cytryninę izolowano po raz

pierwszy z *Penicillium citrinum*, ale później okazało się, że głównym producentem jest *P. viridicatum*, grzyb syntetyzujący również ochratoksynę A. Obie mikotoksyny mogą być uzyskiwane z tych samych szczepów i działają synergistycznie zwłaszcza w indukowaniu mikotoksycznej nefropatii u świń (111, 112, 121).

Cytrynina podana *per os*, jak wykazały badania doświadczalne na szczurach (66), królikach (53), świnkach morskich, indykach (82) i trzodzie chlewnej (33), działa przede wszystkim nefrotoksycznie. Pojedyncza dawka toksyny odpowiadająca LD₅₀ wywołuje u 7-dniowych kurcząt biegunkę i zwiększone zapotrzebowanie na wodę (80). Zmiany histopatologiczne najsilniej zaznaczone w nerkach obejmują degenerację i martwicę komórek nabłonkowych kanalików nerkowych. Dodatkowo stwierdza się stany krwotoczne jelit i charakterystyczną „marmurkowatość” wątroby. Torebka Fabrycjusza, grasicca, śledziona i węzły chłonne jelita ślepego są w dużym stopniu pozbawione elementów limfoidalnych (103). Niskie dawki cytryniny stosowane przez okres 3 tygodni stymulują u kurcząt charakterystyczne objawy kliniczne mikotoksykozy, ale na sekcji, poza powiększeniem nerek, brak innych zmian patologicznych (80). Szczególnie wrażliwe na toksynę są młode indyki i kacząta, z których większość pada w ciągu 4—12 godzin po dawce cytryniny wahaającej się od 30—110 mg/kg masy ciała. W próbkach krwi pobranych w tym okresie od ptaków stwierdza się znacznie podwyższone stężenia jonów potasu i metaboliczną kwasicę (81). Nasilenie procesów mitotycznych komórek nabłonkowych nerek i trzustki u piskląt może sugerować rakotwórczy charakter toksyny (102).

Toksyny neurotoksyczne

Cyt re o w i r y d y n a. Cyt re o w i r y d y n a jest jednym z toksycznych metabolitów grzyba *Penicillium citreo-viridae*, wytwarzanym najintensywniej w ziarnach łuskanego ryżu. Zarówno etanolowe ekstrakty spleśniałego ryżu, jak i oczyszczona toksyna powodują uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego zwłaszcza u kotów i psów, a także szczurów, świnek morskich, gołębi i małą (60).

Neurotoksyna po podaniu dootrzewnowym, podskórnym czy doustnym indukuje ostre objawy chorobowe. LD₅₀ dla myszy po iniekcji dootrzewnowej wynosi 7,5 mg/kg, po podskórnej około 11 mg/kg i około 30 mg/kg po podaniu doustnym (128).

Cyt re o w i r y d y n a aplikowana podskórnie szczurom bardzo szybko absorbuje się, co wyjaśnia gwałtowność pojawiania się klinicznie uchwytanych zmian zatrucia. Niska wykrywalność toksyny w tkankach i wydalinach wskazuje na łatwą jej degradację w ustroju.

Zatrucie cyt re o w i r y d y n a wywołuje charakte-

rystyczne objawy porażenia typu wstępującego, zaczynającego się od tylnych kończyn i ogona, spadek temperatury ciała poniżej normy, wymioty, a w końcowym stadium porażenie układu oddechowego. Ponadto dochodzi do zaburzeń akcji serca i układu krążenia. Rozwój choroby zależy od warunków żywienia zwierząt; dodatek do paszy witaminy B₁ i C działa ochronnie, redukując w pewnym stopniu ostrość intoksykacji. Na ogół objawy kliniczne u zwierząt przypominają w znacznej mierze sercową postać beriberi u ludzi (127).

Patulina. Patulina izolowana w 1942 r. z *Penicillium claviforme* (16), a później z *P. patulum* (7), *P. expansum* (2) i wielu innych gatunków rodzaju *Penicillium* budziła przede wszystkim zainteresowanie ze względu na silne właściwości antybiotyczne w stosunku do bakterii, przewyższające niekiedy działanie penicyliny (49). W ogóle patulinę cechuje bardzo szerokie spektrum aktywności; hamuje ona m.in. wzrost wielu gatunków grzybów patogennych dla roślin, zwierząt i ludzi (75, 114, 125), wywiera efekt inhibicyjny na pierwotniaki, a nawet wirusy bakterii (115).

Jednakże silne działanie toksyczne, zwłaszcza na układ nerwowy, wątrobę i nerki, wyklucza możliwość stosowania patuliny jako leku, jakkolwiek są sporadyczne doniesienia o pozytywnych wynikach leczenia brucelozą bydła, a nawet niektórych schorzeń u ludzi (108).

Toksyczność patuliny w znacznym stopniu zależy od drogi podania. Podskórna lub dootrzewnowa aplikacja wywołuje silniejszy efekt niż iniekcje dożylnie, co wiąże się prawdopodobnie z inhibicyjnym działaniem surowicy, a ściślej mówiąc jej frakcji albuminowej.

Doświadczalnie mikotoksykozy wywoływano u myszy (46), szczurów, kurcząt (85), królików, kotów i psów (31, 99). U szczurów przy długotrwałym stosowaniu patuliny podskórnie, można w miejscu iniekcji indukować nowotwory (20, 30).

Istnieją wyraźne analogie we właściwościach chemicznych i biologicznych między patuliną a kwasem penicylinowym (113). Obie substancje tworzą połączenia z cysteiną, glutationem lub wolnymi grupami aminowymi białek, powodując szybką inhibicję zarówno białek, jak i kwasów nukleinowych.

Toksyna estrogenna

Zearalenon (toksyna F-2). Wśród wielu gatunków rodzaju *Fusarium* Pier i wsp. (96) wyróżniają dwie zasadnicze grupy: grupę *roseum* — obejmującą grzyby syntetyzujące zearalenon i grupę *sporotrichiella* z gatunkami *F. tricinctum*, *F. poae* i *F. sporotrichiella* wytwarzającymi toksyny trychotecenowe. Grzyby rodzaju *Fusarium* namnażają się szczególnie łatwo na magazynowanym ziarnie przy wilgotności powyżej 23%, a także w produktach spożywczych,

stad często obecność toksyny F-2 w paszach i pokarmach dla ludzi (13, 72).

Zearalenon stanowi specyficzny hormon (132) regulujący rozmnażanie płciowe *Giberella zeae* (płciowe stadium *Fusarium graminearum* — *roseum*) i należy do związków o silnych właściwościach estrogennych. Przy iniekcjach podskórnych działa na układ rozrodczy wrażliwych zwierząt podobnie jak estradiol czy dietylstilbestrol (45).

W warunkach naturalnych najbardziej wrażliwa jest trzoda chlewna, a przede wszystkim osobniki przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Zespół hiperestrogenny charakteryzuje się u osobników żeńskich rozpułchnieniem i obrzękiem sromu, powiększeniem macicy, sutek i brodawek sutkowych, a niekiedy wypadnięciem pochwy i odbytu, co prowadzi zwykle do zejść śmiertelnych (9). U osobników męskich następuje obrzęk napletka i atrofia jąder. Maciory otrzymujące oczyszczony zearalenon w okresie przed wystąpieniem rui, lub podczas ciąży, wykazują szereg zaburzeń związanych z rozrodem. Obejmują one permanentną ruję, pozorną ciążę, jałowosć lub ograniczoną płodność oraz obniżoną liczbę urodzonych i niekiedy zniekształconych płodów (17, 26). Objawy te ustępują wraz z wycofaniem z paszy toksycznego metabolitu.

Pewne dane sugerują, że toksyna F-2 w połączeniu z innymi kokarcynogenami może powodować nowotwory narządów rodnych svin (79). Niewykluczony jest również udział estrogennej toksyny zawartej w produktach spożywczych, w indukcji raka szyjki macicy u kobiet na obszarze południowej Afryki (79).

Odpowiedź estrogenna można wywołać także u drobiu. U gasiarów obserwuje się m.in. libido i zaburzenia w spermatogenezie (5), a u indyków i kurcząt „rozchwianie” cyklu płciowego. Niezależnie od efektu estrogennego, oddziaływanie zearalenonu nosi znamiona toksyczności, co objawia się spadkiem masy ciała i nieśności ptaków (83, 117, 118).

Bvdło jest na ogół mniej wrażliwe na toksynę F-2, ale notowane są przypadki zapalenia sromu i pochwy oraz obniżenie płodności (13, 86, 106).

U szczurów, niezależnie od aktywności estrogennej, toksyna F-2 wpływa na organogenezę płodową, powodując zaburzenia rozwojowe szkieletu (109).

W obrębie makroorganizmu zearalenon łatwo ulega rozpadowi i w formie zmetabolizowanej (2- lub 4-glukuronid oraz 2,4-bis-glukuronid) pojawia się głównie w kale a także moczu i mleku. Metabolity te nie stwierdzano również w wątrobie prosiąt urodzonych z objawami hiperestrogenizmu (5).

Trychoteceny

Trychoteceny zaliczane do półteraterpenów

(seskwiterpeny) czyli węglowodorów o 15 atomach węgla, stanowią grupę biologicznie aktywnych metabolitów grzybów z rodzaju *Fusarium*, *Trichoderma*, *Myrothecium*, *Trichothecium*, *Cephalosporium* i *Stachybotrys*, z których najważniejszym producentem jest *Fusarium*. Fakt, że grzyby syntetyzujące te toksyny są szczególnie szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, a tym samym w pokarmach ludzi i zwierząt, sprawia iż uznaje się je za potencjalnie najistotniejsze czynniki mikotoksykoz.

Trychoteceny cechuje znaczna termooporność, a toksyczność próbek zakażonych grzybami nie spada przez okres 6—7 lat przetrzymywania w laboratorium.

Pierwotnie trychoteceny budziły zainteresowanie ze względu na aktywność antygrzybową i antybakteryjną (3, 14). Później jednak zwrócono uwagę przede wszystkim na ich cytotoksyczność.

Spośród kilkudziesięciu znanych toksyn trychotecenowych kilkanaście jest wytwarzanych przez grzyby rodzaju *Fusarium*, z których najważniejszą stanowi toksyna T-2.

Toksyna T-2. Trychoteceny powodują intoksykacje u wszystkich zwierząt domowych, laboratoryjnych i człowieka. Szczególnie wrażliwe na toksyczny metabolit T-2 są konie (76), drób (96), trzoda chlewna i bydło (4, 50, 95). U bydła toksyna T-2 przenika do mleka (104).

Reakcje zwierząt na różne trychoteceny są podobne i mają charakter zarówno ogólny, jak i miejscowy. Miejscowa odpowiedź cechuje się stanem zapalnym i postępującą martwicą w miejscu aplikacji toksyny (59, 131). Charakterystycznym jednak dla działania toksyn jest uszkodzenie hematopoezy, ostra degeneracja narządów wewnętrznych i tzw. syndrom krwotoczny (28, 95). Ponadto koty, psy i kurczęta mogą wykazywać kliniczne objawy porażenia ośrodkowego układu nerwowego. Maciory na toksynę T-2 reagują atrofią macicy i śródmacicza, a w konsekwencji nieplodnością (37).

Trychoteceny u ludzi wywołują alimentarną toksyczną aleukię (ATA), tj. ostre schorzenie kończące się w większości przypadków zejściem śmiertelnym. Toksyny absorbowane w przewodzie pokarmowym wywierają skumulowany efekt przede wszystkim na układ siateczkowo-śródbłonkowy i krwiotwórczy, prowadząc do niedokrwistości i skrajnej leukopenii. Występują krwawe wybroczyny na tułowi, kończynach i twarzy; węzły chłonne są silnie powiększone. Analogiczne objawy można indukować u kotów i małp (1). Wielu autorów podkreśla, że charakter zmian wywołanych przez trychoteceny przypomina zmiany powstałe w wyniku nadpromieniowania (61, 110, 124). Wydaje się, że toksyny nie posiadają cech karcynogennych, wywierają natomiast efekt teratogeny (48, 120).

Badania nad rozmieszczeniem toksyn w tkan-

kach myszy i sposobem ich usuwania z organizmu wykazały, że zwierzęta szybko wydalały toksyny głównie z moczem, narządem zaś pierwotnej, chociaż krótkotrwałej kumulacji jest wątroba. Gentry i wsp. (35) na podstawie zachowania się charakterystycznych enzymów w surowicy cieląt otrzymujących dożylnie toksynę T-2 konkludują, że wątroba nie stanowi zasadniczego narządu toksycznego działania metabolitu.

Mechanizm działania tej grupy mikotoksyn nie jest jeszcze dokładnie wyjaśniony. Niemniej jednak przypuszcza się, że trychoteceny nie wymagają jakiegokolwiek uprzedniej aktywacji do ujawnienia swych toksycznych właściwości. Liczne badania prowadzone *in vitro* w hodowlach komórek roślin i zwierząt (43, 119) oraz *in vivo* na zwierzętach i kiełkujących nasionach (15, 78) podkreślają szczególną rolę toksyn w supresji podziałów komórkowych. Helgeson i wsp. (43) wykazali np, że toksyna T-2 w stężeniu 5×10^{-8} M kompletnie hamuje podział komórek tytoniu.

Na poziomie molekularnym inhibicji ulega przede wszystkim synteza białka i w mniejszym stopniu DNA; synteza RNA przebiega prawidłowo (73). Jest to, jak się wydaje, rezultat bezpośredniego niszczenia przez toksynę struktury polisomów.

W związku z uszkodzeniem przez toksynę T-2 komórek szpiku kostnego, śledziony, grasicy i węzłów chłonnych (12, 55, 101) dochodzi do wyraźnych zaburzeń funkcji układu immunologicznego. U myszy np. obserwuje się depresję odpowiedzi typu komórkowego, zahamowanie produkcji przeciwciał przeciwko erytrocytom (27, 107) i zwiększoną podatność na zakażenie m. in. wirusem opryszczki (*Herpesvirus hominis*) (32). Uważa się, że w tym przypadku immunosupresyjne oddziaływanie toksyny jest silniejsze niż cyklofosfamidu.

Duże dawki toksyny T-2 indukują u kurcząt synergistyczne interakcje z bakteriami rodzaju *Salmonella* podwyższając stopień śmiertelności ptaków (12). Brojlery (15-dniowe) karmione paszą z dodatkiem toksyny T-2 przez okres 6 tygodni wykazują zanik grasicy i torebki Fabrycjusza (8).

U cieląt efekt subklinicznych dawek toksyny manifestuje się spadkiem ogólnej liczby leukocytów, a zwłaszcza granulocytów obojętnochłonnych (35), obniżeniem stężenia większości frakcji białkowych w surowicy i komponentu C₃ dopełniacza (76, 77).

Satratoksyny. Satratoksyny C, F, G i H stanowią toksyczne metabolity grzyba *Stachybotrys alternans syn. S. atra* (90) i należą do grupy związków trychotecenowych. Używane dawniej określenie stachybotriotoksyna jest obecnie wycofywane lub traktowane tylko jako zbiorowe pojęcie dla całości toksycznych substancji grzyba.

Pierwsze przypadki zachorowań zaobserwowano u koni w 1931 r., następnie w latach 1958/59 masowe już zatrucia wystąpiły zarówno u koni, jak i bydła (29). Przyczyną intoksykacji okazały się metabolity *S. atra* obecne w znacznym stężeniu w słomie i sianie, które stanowiły paszę dla zwierząt.

Jakkolwiek zatrucia w warunkach naturalnych mogą dotyczyć bydła (130), owiec, trzody chlewnej, drobiu (90), a nawet hipopotamów i bizonów, to jednak konie chorują najczęściej i najciężej. Choroba zależnie od ilości spożytej toksyny przebiega w dwóch formach. Pierwsza z nich to postać ostra, atypowa (wysoka dawka toksyny) cechuje się objawami neurologicznymi i kończy zwykle zejściem śmiertelnym.

Dla postaci chronicznej symptomatyczne są zmiany martwicze i owrzodzenia błon śluzowych jamy gębowej i gardła, leukopenia oraz temperatura ciała sięgająca 41,5°C. Toksyny uszkadzają układ krwiotwórczy, naczyniowy i ośrodkowy układ nerwowy (91). U jagniąt znane są przypadki równoczesnego występowania zatruc satratoksynami i ostrej systemowej pasterelezy (40). Przypuszcza się, że immunosupresyjne działanie toksyn stanowi bezpośrednią przyczynę ujawnienia chorobotwórczej roli *Pasteurella haemolytica* (T₃) normalnie przebywającej w migdałkach jagniąt.

Intoksykacja występuje także u drobiu, przy czym podkreśla się, że u kurcząt może przypominać dyfteroidalną formę ospy ptasiej (91). Niewykluczone również, że tzw. „influenza gęsi” może niekiedy być wynikiem działania toksycznych metabolitów *S. alternans* (92).

Notowane są przypadki zachorowań u ludzi szczególnie narażonych na ekspozycję toksyn, które wnikać bezpośrednio przez skórę, ewentualnie drogą aerogenną, powodują zmiany

miejscowe lub poważne zaburzenia ogólne (44, 105).

Użycie jednowarstwowej hodowli komórek nerki cielęcej pozwoliło wykazać cytotoksyczny wpływ satratoksyn, cechujący się spadkiem ilości komórkowego RNA, granulacją chromatywną jądrową i pojawieniem się komórek dwu- lub wielojądrzastych (10).

Problem mikotoksyn posiada daleko idące implikacje natury medycznej, weterynaryjnej i ekonomicznej. Zagadnienie to nabiera specjalnego znaczenia w okresie, kiedy występujący na świecie deficyt białka usiłuje się częściowo zniwelować wzbogacaniem pasz w wysoko energetyczne komponenty pochodzenia roślinnego, jak: orzeszki ziemne, nasiona, bawełny, soi czy kukurydzy — stanowiące szczególnie dogodnie podłoże do rozwoju grzybów toksynotwórczych.

Ze względu na brak skutecznych metod wybiórczej inaktywacji toksyn zanieczyszczających produkty spożywcze i pasze, konieczne wydaje się zaostrzenie środków prewencyjnych, zmierzających do zminimalizowania możliwości namnażania się grzybów na płodach rolnych. Chodzi tu głównie o ulepszenie metod zbioru, procesów suszenia, przechowywania i transportu w kontrolowanych warunkach temperatury i wilgotności.

Poza trudnościami z unieczynnianiem mikotoksyn, nie mniejszy problem stanowi zagospodarowywanie soseńskich płodów rolnych. Zarówno bowiem karmienie nimi zwierząt, jak i użyznianie gleby jest niedopuszczalne, gdyż w obydwu przypadkach toksyczne metabolity grzybów okrężną drogą włączają się w łańcuch żywienia człowieka.

Adres autora: prof. dr habil. Krystyna Wawrzkiwicz, ul. B. Chrobrego 1/19, 20-611 Lublin

Piśmiennictwo w ilości 132 pozycji u autora.

BROGDEN K. A., CUTLIP R. C., LEHMKUHL H. D.: Porównanie działania ochronnego indukowanego u jagniąt po stosowaniu szczepionki z pełnych komórek i komponent ściany komórkowej *Corynebacterium pseudotuberculosis*. (Comparison of protection induced in lambs by *Corynebacterium pseudotuberculosis* whole cell and cell wall vaccines). Am. J. vet. Res. 45, 2393—2395, 1984 (11).

Jagnięta pozbawione siary zaszczepiono w wieku 5 tygodni życia szczepionką zawierającą całe komórki *C. pseudotuberculosis* (WC) względnie szczepionką zawierającą składniki ściany komórkowej tej bakterii (CW). Szczepionkę podano dwukrotnie w odstępach 4 tygodniowych w formie iniekcji domięśniowych. Po 18 dniach po szczepieniu jagnięta zakażono 3,1 × 10⁴ cfu *C. pseudotuberculosis* dożylnie. Logarytmiczne mian swoistych przeciwciał w surowicy jagniąt szczepionych wnosilo przed zakażeniem u jagniąt szczepionych CW 26858, WC 20837, w grupie kontrolnej 14214. U jagniąt szczepionych po zakażeniu występowała w płucach mniejsza ilość rojni w porównaniu do kontroli. W każdym przypadku lepsze efekty uzyskiwano ze szczepionką CW.

G.

VERHOEFF J., VAN NIEUWSTADT A. P. K. M. I.: Zapobieganie zakażeniu syncycjalnym wirusem układu oddechowego bydła i postaci klinicznej tej choroby przez szczepienia. (Prevention of bovine respiratory syncytial virus infection and clinical disease by vaccination). Vet. Rec. 115, 492—492, 1984 (19).

Badania ze szczepionką zawierającą żywy atenuowany wirus syncycjalny układu oddechowego bydła (BRV) przeprowadzono na 570 cielętach w wieku 2—10 miesięcy w 27 fermach krów, gdzie poprzedniego roku występowały zakażenia tym wirusem. W 9 fermach poddano szczepieniu wszystkie cielęta, w pozostałych zastosowano placebo. Szczepionkę podano dwukrotnie domięśniowo w odstępach 4—5 tygodni. Szczepienie indukowało pojawienie się przeciwciał wiążących dopełniacz i przeciwciał neutralizujących wirus w niskich mianach u cieląt niezakażonych i w mianach wysokich u zakażonych cieląt. Zakażenia wystąpiły w 6 z 8 stad niezaszczepionych i w 9 z 10 stad w których zaszczepiono połowę поголовья cieląt i tylko w 2 z 9 stad w których zaszczepiono wszystkie cielęta.

G.