

PATOLOGIA I TERAPIA

MICHAŁ MAZURKIEWICZ, JANUSZ A. MADEJ*, TADEUSZ HARENZA**, ALINA WIELICZKO

Wpływ tiamuliny zastosowanej równocześnie z kokcydiostatykami jonoforowymi na kurczęta rzeźne

Katedra Epizootologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Wydziału Weterynaryjnego AR, Pl. Grunwaldzki 45, 50-366 Wrocław
 * Katedra Anatomii Patologicznej i Weterynarii Sądowej Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław
 ** Centralne Laboratorium Przemysłu Paszowego w Lublinie z/s w Snopkowie, 20-950 Lublin

W piśmiennictwie weterynaryjnym znane są przypadki interakcji negatywnej przy równoczesnym zastosowaniu monenzyny sodowej i tiamuliny u kurcząt (1, 3, 5, 10, 16), indyków (7, 8, 17) i świń (2, 12, 13). Opisano również tego typu zjawisko u kurcząt otrzymujących tiamulinę oraz narazyne lub salinomycynę (3). Wskutek obniżonego pod wpływem tiamuliny metabolizmu tych kokcydiostatyków w organizmie dochodzi do wystąpienia klinicznych objawów zatrucia, wzrostu liczby padnięć ptaków oraz wykształcenia się zmian wstecznych w mięśniach szkieletowych (10, 16).

Niniejsze opracowanie przedstawia wyniki badań nad wpływem tiamuliny zastosowanej u kurcząt rzeźnych łącznie z dostępnymi na rynku kokcydiostatykami jonoforowymi na organizm ptaków. Stanowi też próbę określenia patomechanizmu zachodzącej interakcji negatywnej przy łącznym zastosowaniu tych preparatów.

Materiał i metody

Badania wykonano na 7 grupach (podzielone na 3 równe liczebnie podgrupy), liczących po 36 czterytygodniowych kogutków rzeźnych. Pięć grup ptaków otrzymywało w skarmianej paszy dostępne na rynku kokcydiostatyki jonoforowe: Avatec (Lasalocid — 75 ppm; grupa I) *) Cygro (Maduramycyna amonu — 5 ppm; grupa II), Elancoban (Monenzyna sodowa — 100 ppm; grupa III), Monteban (Narazyne — 70 ppm; grupa IV), Sacox (Salinomycyna — 60 ppm; grupa V). Natomiast 2 pozostałe grupy (VI i VII) służyły jako kontrola i nie otrzymywały kokcydiostatyków. Ptakom grup I—VI podawano przez 3 kolejne dni tiamulinę (preparat o nazwie handlowej — Dynamutlin, produkcji firmy Squibb) jako 0,025% roztwór wody pitnej. Natomiast grupa VII otrzymywała wodę bez dodatku tiamuliny. Przez 23 dni prowadzono obserwacje kliniczne ptaków, kontrolę spożycia paszy i wody z zawartą w niej tiamuliną oraz przyrostów masy ciała. W 1, 5, 12 i 20 dniu po podaniu tiamuliny wybierano losowo z każdej grupy po 6 ptaków do badań anatomo-patologicznych. Do badań histologicznych pobierano wycinki z wątroby, nerek, śledziony, trzustki, grasicy, mięśnia sercowego, torby Fabrycjusza, dwunastnicy i mięśni szkieletowych (lewy mięsień piersiowy i udowy). Skrawki parafinowe narządów barwiono hematoksyliną i eozyną.

Ptaki przez cały czas eksperymentu przebywały w klatkach metalowych. Paszę (mieszanka DKA-Fi-

nischer) i wodę otrzymywały *ad libitum*. Uzyskane w badaniach dane liczbowe opracowano statystycznie przy użyciu metod analizy wariancji oraz nowego wielokrotnego testu rozstępu.

Wyniki i omówienie

W grupach ptaków otrzymujących kokcydiostatyki jonoforowe: Elancoban, Monteban i Sacox już po 24—48 h wystąpiły objawy zatrucia manifestujące się osowieniem, nastroszeniem piór, siedzeniem na skokach, utrudnionym poruszaniem, mierną dusznością i nieznaczną biegunką. Poza objawami klinicznymi w grupach ptaków otrzymujących Elancoban, Monteban i Sacox bardzo znaczne było obniżenie masy ciała (tab. 1), jak też spożycia paszy i wody z zawartą w niej tiamuliną (tab. 2). Obniżonemu spożyciu przez ptaki tiamuliny i kokcydiostatyków (poza Avatekiem i Cygro) prawdopodobnie należy zawdzięczać fakt, że nie odnotowano w tym eksperymencie, podawanych w piśmiennictwie (1, 5, 8, 10, 17) zwiększonych padnięć ptaków.

Niezależnie od zużytego w paszy kokcydiostatyku wykazano we wszystkich grupach ptaków, z wyjątkiem kontrolnych, zmiany morfologiczne w mięśniach szkieletowych piersi i uda. Manifestowały się one obrzękiem podścieliska z obecnością dużej ilości płynu surowiczego w przestrzeniach między włóknami mięśniowymi. Niekiedy zespoły włókien mięśniowych ulegały zwyrodnieniu mięszowemu oraz spotykano w nich ziarnisty rozpad cytoplazmy (ryc. 1). W piątym dniu od podania tiamuliny włókna mięśniowe traciły poprzeczne prążkowanie i obok zwyrodnienia mięszowego cechowały się zwyrodnieniem szklistym. Włókna mięśniowe ulegały postrzępieniu i poprzecznemu rozpadowi na jednorodne grudki, a także rozpoczynającej się lub zaawansowanej martwicy woskowej, dotyczącej niektórych grup miocytów. Czasem martwica obejmowała znaczne partie włókienek mięśniowych, co prowadziło do ich fragmentacji i segmentacji. W końcu miało miejsce całkowite rozpuszczenie sarkoplazmy i substancji kurczliwej, a jądra miocytów ulegały kariolitycznej i kariopyknotycznej martwicy. Rozpadowi włókienek towarzyszyło pojawienie się w ich wnętrzu hi-

*) w nawiasie podano nazwę aktywnego związku oraz zalecaną dawkę.

Tab. 1. Masa ciała (g) kurcząt rzeźnych otrzymujących w paszy kokcydiostatyki jonoforowe oraz przez 3 dni w wodzie pitnej (0,25% roztwór) tiamulinę ($\bar{x} \pm s$)

Dzień po podaniu tiamuliny	Grupa ptaków i zastosowane preparaty						
	I Avatec + tiamulina	II Cygro + tiamulina	III Elancoban + tiamulina	IV Monteban + tiamulina	V Sacox + tiamulina	VI Tiamulina	VII Kontrola
0	521±22	514±19	514±20	525±14	526±21	521±18	528±21
1	667±17A	630±25Ab	556±45C	608±34B	598±42B	677±19Aa	685±20Aa
5	849±15A	814±24Ab	619±27C	680±30B	631±40B	882±21Aa	895±22Aa
12	1146±40A	1105±27Ab	884±27C	970±26B	937±36B	1192±19Aa	1201±25Aa
20	1460±39A	1433±30A	1272±37B	1325±34B	1282±40B	1465±29A	1474±28A

Objaśnienia: A, B, C — różnica statystycznie istotna przy $P < 0,01$, a, b — różnica statystycznie istotna przy $p < 0,05$.

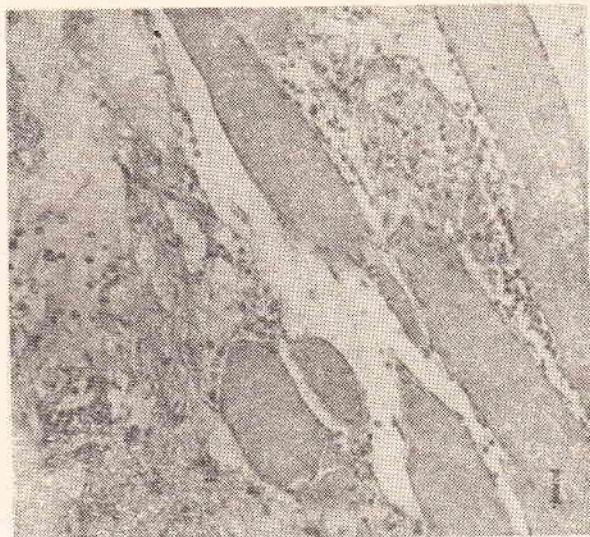
Tab. 2. Spożycie wody i paszy przez kurczęta rzeźne otrzymujące w paszy kokcydiostatyki jonoforowe oraz przez 3 dni w wodzie pitnej (0,025% roztwór) tiamulinę ($\bar{x} \pm s$)

Analizowane wskaźniki	Grupa ptaków i zastosowane preparaty						
	I Avatec + tiamulina	II Cygro + tiamulina	III Elancoban + tiamulina	IV Monteban + tiamulina	V Sacox + tiamulina	VI Tiamulina	VII Kontrola
Srednie spożycie wody w czasie podawania tiamuliny ml/ptaka/dzień	146,3±4,5A	129,7±9,3A	55,3±2,1B	63,7±7,0Ba	51,3±1,5Bb	146,5±2,0A	150,0±1,0A
Srednie pobranie przez ptaki tiamuliny: mg/ptaka/dzień	36,5±1,1A	32,4±2,3A	13,8±0,6B	15,9±1,8Ba	12,8±0,4Bb	36,5±0,6A	—
mg/kg m.c.	70,1±4,8A	63,0±6,0A	26,9±2,0B	30,4±3,3B	23,8±0,4B	70,0±0,8A	—
Srednie spożycie paszy w czasie podawania tiamuliny g/ptaka/dzień	93,3±4,0B	93,3±5,0B	45,3±0,6B	45,7±1,2B	37,0±2,0C	95,3±4,0A	93,3±2,1Ab
Relatywne w odniesieniu do normy pobranie kokcydiostatyku (%)	105,3	100,0	48,6	49,0	39,6	—	—

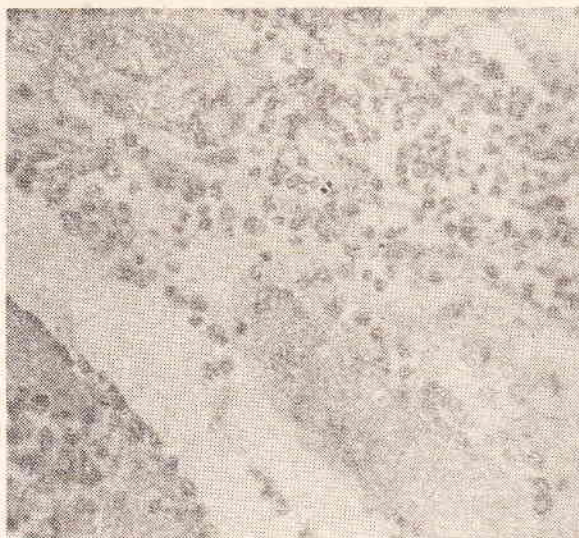
Objaśnienia: A, B — różnica statystycznie istotna przy $p < 0,01$, a, b — różnica statystycznie istotna przy $p < 0,05$.

stiocytów, limfocytów i makrofagów. Był to typowy obraz martwicy mięśni z fagocytozą. Tkanka łączna ulegała surowiczemu obrzękowi i spotykano w niej obfity naciek zapalny złożony z komórek limfocytarnych, histiocytów, nielicznych plazmo- i eozynocytów, jak również wynaczynionych i częściowo zhemolizowanych erytrocytów (ryc. 2 i 3). Zmiany te utrzymywały się jeszcze w 12 dniu po podaniu

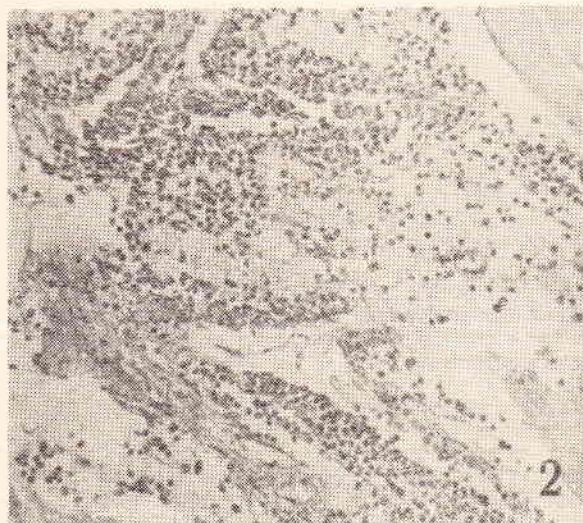
tiamuliny (ryc. 4). Natomiast w 20 dniu od podania ptakom tego antybiotyku w podścielisku łącznotkankowym dochodziło do rozplemu komórek przydanki naczyń włosowatych i histiocytów, które wnikały do otoczek mięśniowych (ryc. 5). Dochodziło zatem do powolnej odnowy niektórych komórek mięśniowych z zachowaniem jąder sarkoplazmy. Natomiast w pozostałych badanych narządach nie obserwowano zmian morfologicznych.



Ryc. 1. Obrzęk podścieliska łącznotkankowego oraz mięszkowe zwyrodnienie miocytów włókien mięśniowych. Barw. H+E, pow. ok. 220X



Ryc. 3. Surowiczy obrzęk tkanki łącznej oraz obfity naciek zapalny (limfocyty, histiocyty, plazmo- i eozynocyty oraz zhemolizowane erytrocyty). Barw. H+E, pow. ok. 360X



Ryc. 2. Surowiczy obrzęk tkanki łącznej oraz obfity naciek zapalny (limfocyty, histiocyty, plazmo- i eozynocyty oraz zhemolizowane erytrocyty). Barw. H+E, pow. ok. 220X



Ryc. 4. Rozległy naciek zapalny w tkance łącznej między włóknami mięśniowymi. Barw. H+E, pow. ok. 220X

Wykazany w badaniach własnych obraz zmian morfologicznych w mięśniach szkieletowych pokrywa się z opisem podanym przez Hanrahana i wsp. (4) przy zatruciu kur monenzyną, obserwacjami Tipolda i wsp. (14) poczynionymi na indykach otrzymujących równocześnie monenzynę i chloramfenikol, jak też opisem zmian morfologicznych u kurcząt po podaniu im monenzyny i tiamuliny (16). Zbliżone do tych wyniki uzyskano również u szczurów w przebiegu zatrucia monenzyną sodową (15).

W badaniach własnych, podobnie jak w eksperymencie Umemury i wsp. (16) wykazano u ptaków cechy regeneracji włókien mięśniowych. Ponadto cytowani autorzy spotykali w

obrazie ultrastrukturalnym proliferację mitochondrium, wzrost ilości polisomów i rybosomów oraz powiększenie aparatu Golgiego w obrębie sarkoplazmy zdegenerowanych miofibrilli.

U ptaków użytych do niniejszego doświadczenia nie stwierdzono zmian patologicznych w mięśniu sercowym. Fakt ten należy prawdopodobnie wiązać z obniżoną dawką pobranej przez kurczęta tiamuliny (dotyczy to zwłaszcza grup ptaków otrzymujących Elancoban, Monteban i Sacox), jak również wyższą, w porównaniu do serca, wrażliwością metaboliczną mięśni szkieletowych.

Patomechanizm wykazanych zmian morfologicznych w mięśniach szkieletowych wydaje się być bardzo złożony i wynika prawdopodobnie



Ryc. 5. Rozpłem komórek przydanki naczyń krwionośnych oraz histiocytów z wnikaniem ich do otoczki mięśni. Barw. H+E, pow. ok. 220X

nie z zaburzeń w przewodnictwie jonowym. Ze względu na różne właściwości jonów jedno- i dwuwartościowych ich transport przez błonę komórkową zachodzi w zasadzie w obrębie oddzielnych struktur komórkowych. Stąd też wyróżnia się jonofory, które ułatwiają lub hamują transport jonów Na^+ , K^+ i Ca^{++} (6).

Meyers i wsp. (11) uważają, że monenzyna powoduje rozpuszczanie jonów Na^+ i K^+ we frakcji lipidowej struktur komórkowych, szczególnie błon mitochondrialnych, przy czym wychodzenie jonu potasowego z komórki jest z reguły blokowane. Langston i wsp. (9) obserwowali przy zatruciu monenzyną zmniejszoną zawartość Na^+ i Ca^+ w przestrzeni międzykomórkowej z następowym wzrostem ciśnienia osmotycznego wewnątrz komórki. Nadmiar jonów sodowych zatrzymując wodę w komórkach prowadzi do obrzęku mitochondriów (18).

Wstępnym etapem nieodwracalnych zmian m.in. w miopatiach jest spadek zawartości ATP w komórce oraz wzrost ADP, AMP i nieorganicznych fosforanów, co powoduje stymulację glikolizy beztlenowej. Ta zaś zachodzi aż do wyczerpania się depot glikogenu, co zapewnia komórce przez pewien czas ATP, głównie dla funkcjonowania pompy $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ i Ca^+ (6). Z czasem pompa jonowa ulega zatrzymaniu wskutek braku ATP i do komórki napływa jon sodu i wapnia, a z komórki przechodzą do przestrzeni międzykomórkowej potas i magnez (6). Na tym etapie destrukcja komórki jest już spontaniczna, niezależnie od tego czy czynnik patogeny ustąpił, czy też nie.

Zachowanie się jonów jedno- i dwuwartościowych w narządach mięsnych (wątroba, serce) oraz w mięśniach szkieletowych u ptaków z miopatią powstałą wskutek zachodzącej interakcji negatywnej po podaniu tiamuliny i kokcydiostatyków jonoforowych zostanie

przedstawione w odrębnej publikacji.

Reasumując należy stwierdzić, że łączne podawanie ptakom tiamuliny (3 dni w formie 0,025% roztworu wody pitnej) i kokcydiostatyków jonoforowych (Avatec, Cygro, Elancoban, Monteban, Sacoх) prowadzi do wystąpienia zmian wstecznych oraz zapalenia mięśni szkieletowych. Ponadto przy jednoczesnym zastosowaniu tiamuliny oraz Elancobanu, Montebanu i Sacoх wykształca się u ptaków obraz kliniczny zatrucia.

Piśmiennictwo

1. Bencina D., Dorrer D.: Proc. XVII World's Poultry Cong., Helsinki 1984, s. 582.
2. Drake J.N.: Vet. Rec. 108, 219, 1981.
3. Frigg M., Broz J., Weber G.: Arch. Geflugelk. 47, 213, 1983.
4. Hanrahan L.H., Corrier D.E., Nagi S.A.: Vet. Path. 18, 665, 1981.
5. Horrox N.E.: Vet. Rec. 106, 278, 1980.
6. Kawiak J.: Podstawy cytofizjologii. PZWL, Warszawa, 1985.
7. Konecki A., Krasnodebska-Depta A., Jankowski J., Janowska I.: Medycyna Wet. 43, 604, 1987.
8. Konecki A., Kurowski A.: Zycie wet. 62, 393, 1987.
9. Langston V.C., Galey F., Lovell R., Buch W.B.: Rev. Vet. Med. 80, 75, 1979.
10. Meingassner J.G., Schmook F.P., Czok R., Mieth H.: Poultry Sci. 58, 308, 1985.
11. Meyers D. B., Todd G. C., Gibson W. R.: Am. Soc. Microbiol. Bethesda 1970, s. 91.
12. Pott J.M., Skov B.: Vet. Rec. 109, 545, 1981.
13. Stansfield D.G., Lamont M.H.: Vet. Rec. 109, 634, 1981.
14. Tipold A., Vasleek L., Schusser G.: Wien. tierarztl. Mschr. 75, 278, 1988.
15. Todd G.C., Meyers D.B., Pierce E.C., Worth H.M.: Am. Soc. Microbiol. Bethesda 1970, s. 361.
16. Umemura T., Nakamura H., Goryo M., Itakura C.: Avian Path. 13, 549, 1984.
17. Weisman Y., Shlosberg A., Egyed M.N.: Vet. Res. Com. 4, 231, 1980.
18. Van Vleet J.F., Ferrans V.J.: A. J. vet. Res. 44, 1629, 1983.

Adres autora: prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, ul. Popowicka 104/7, 54-238 Wrocław

Мазуркевич М., Мадей Я. А., Гаренза Т., Величко А. — Влияние тиамулина, примененного одновременно с ионофоровыми кокцидиостатиками, на мясных цыплят

Исследования провели на 4-недельных мясных петушках, находящихся под заслоном ионофоровых кокцидиостатиков: Avatec (ласалоцид — 75 ppm), Cygro (мадурамицин аммония — 5 ppm), Elancoban (монизин — 100 ppm), Monteban (нарасин — 70 ppm) и Sacoх (салиномицин — 60 ppm). Птицам 3 дня вводили в питьевой воде тиамулин (0,025% раствор). Через 24—48 часов у птиц, получавших Elancoban, Monteban и Sacoх, появились симптомы травления: вялость, взъерошивание перьев, сидение на цевках, затруднения в движениях, слабое удушье и незначительный понос. В период ввода тиамулина в группах птиц, получавших Elancoban, Monteban и Sacoх, отметили очень значительное понижение потребления воды и корма как и привесов. Не показали морфологических изменений во внутренних органах. Зато они появились в скелетных мышцах птиц всех групп. Показали регрессивные изменения (паренхиматозное и гиалиновое перерождение, восковой некроз), интерстициальную неспецифическую воспалительную реакцию и отек стромы. На 20 день после ввода тиамулина наблюдали уже медленную регенерацию некоторых миоцитов. Возникшие гистологические изменения связывают некоторые авторы с расстройством ионного транспорта (Na^+ , K^+) в миоцитах.

Mazurkiewicz M., Madej J. A., Harenza T., Wieliczko A. — The effect of tiamulin used simultaneously with ionophore coccidiostatics on slaughter chickens

The studies were performed on slaughter chickens

4 weeks old treated with ionophore coccidiostatics: Avatec (Lasalocid-75 ppm), Cygro (ammonium maduro-mycin — 5 ppm), Elancoban (Monensin-100 ppm), Mon-teban (Naresin-70 ppm) i Sacox (Salinomycin — 60 ppm). Birds were given tiamulin (0.025%) solution in a drinking water for 3 days. After 24—48 h in birds treated with Elancobani, Monteban and Sacox developed symptoms of Intoxication: dejection feathers bristling, sitting on legs, disturbances in movement,

respiratory disturbances of a mild intensity and faint diarrhoea. Water and food intake diminished. Lesions in the internal organs were not observed. Pathological lesions in the form of parenchymatous and vitreous degeneration and wax necrosis, nonspecific interstitial inflammation and interstitial oedema were noted in skeletal muscles. At day 20 after the use of tiamulin a slow regeneration of some myocytes was observed. The above lesions are the result of disturbances in ion (Na^+ , K^+) in myocytes.

KRYSTYNA RATAJSKA-MICHALCZAK

Krioaplikatory — powierzchniowy i grotowy — w kriodestrukcji guzów nowotworowych

Katedra Chirurgii Zwierząt z Kliniką Wydziału Weterynaryjnego SGGW-AR, ul. Grochowska 272, 03-849 Warszawa

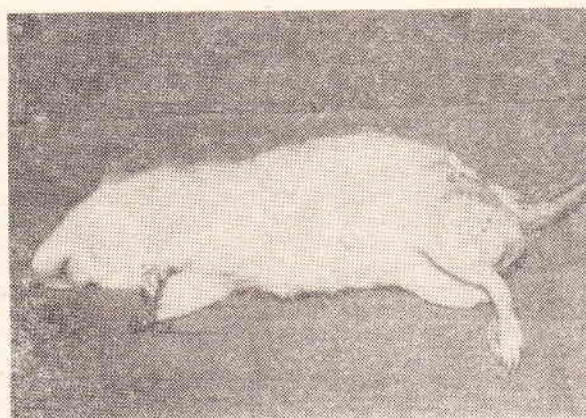
Jedną z aktualnie stosowanych metod terapii choroby nowotworowej jest kriodestrukcja. W medycynie od dawna stosowano niskie temperatury do znieczulania i przechowywania komórek, tkanek i narządów. Chirurgzy stosują krioterapię między innymi do zniszczenia tkanek. Jak z powyższego wynika różne są cele stosowania mrożenia. Od sposobu zamrażania i tajania zależy: a) czy komórki przeżyją i mogą być przechowywane, b) czy wywołamy zmiany strukturalne powodujące ich zniszczenie (13). W kriodestrukcji najlepsze efekty daje gwałtowne zamrażanie i powolne tajanie tkanek (5, 17). Pionierem stosowania chłodzenia do celów medycznych był James Arnott (1841 r.). Wykorzystał on obniżanie temperatury tkanek do anestezji oraz osiągnął efekt terapeutyczny stosując temperaturę -18°C przez 15—90 min. w leczeniu nowotworów. White w 1899 r. stosował ciekłe powietrze (-190°C) w leczeniu chorób skóry, w tym również nowotworowych. Fay i Henny w 1938 r. pierwsi stosowali zamknięty system kriochirurgiczny z różnym rodzajem krioaplikatorów w leczeniu nowotworów. W tym celu próbowano też obniżyć temperaturę całego ciała przez zanurzenie pacjenta w pojemniku z lodem. Uznano, że pożądanym efektem w leczeniu choroby nowotworowej uzyskuje się, jeżeli temperatura ciała obniżona zostanie poniżej 20°C (Neel) (15). Teoretyczną podstawę takiej terapii dały wyniki prac nad hodowlą komórek nowotworowych i zdrowych w niskich temperaturach. Wykazały one większą odporność komórek zdrowych na obniżenie temperatury. Na szerszą skalę krioterapię zaczęto stosować wówczas, gdy za źródło zimna uznano ciekły azot (Cooper i Lee w 1961 r.). Krioterapia obniża niebezpieczeństwo krwotoku, zmniejsza ból oraz daje szansę precyzyjnego niszczenia tkanek (4, 5). Współcześnie szeroko stosowana jest w dermatologii, okulistyce, chirurgii narządów mięszo-wych, neurologii, a szczególnie w onkologii (2, 3, 6, 8, 11, 16). Istnieje jeszcze szereg zagadnień

związanych ze stosowaniem tej metody, które wymagają rozwiązania. Są to między innymi problemy związane z doбором techniki mrożenia, czy zastosowania odpowiednich aplikatorów w odniesieniu do poszczególnych tkanek (3, 9, 10).

Celem badań było porównanie skuteczności mrożenia guza nowotworowego indukowanego niklem u szczurów za pomocą dwóch różnych aplikatorów (powierzchniowego i grotowego) przy mrożeniu pojedynczym i dwukrotnym.

Materiał i metody

Do doświadczenia użyto 280 szczurów szczepu Wistar, samic w wieku 2 miesięcy, którym wszczepiono strukturalnie czysty nikkel do mięśnia półścięgienego. U 70 uzyskano wzrost nowotworu (ryc. 1). Obecność komórek nowotworowych potwierdzono metodą punkcji cienkoigłowej. U 40 szczurów guzy poddane zostały kriodestrukcji: jednorazowej z użyciem aplikatora powierzchniowego (ryc. 2B) — grupa 1, dwukrotnej — grupa 2, oraz grotowego (ryc. 2A) z mrożeniem jednorazowym — grupa 3 i dwukrotnym — grupa 4. Każda z powyższych grup liczyła 10 szczurów. Do mrożenia zastosowano prototypowy aparat UK-10A (ryc. 3) wyprodukowany przez Centralny Ośrodek Techniki Medycznej — Zakład Niskich Temperatur w Warszawie, w którym źródłem zimna był azot



Ryc. 1. Guz nowotworowy w mięśniach kończyny tylnej u szczura