



**pokusni modeli**  
u biomedicini

*urednici:*

*Marko Radačić*

*Ivo Bašić*

*Damir Eljuga*



MEDICINSKA  
NAKLADA

*Zoran Janić*

**Marko Radačić, Ivan Bašić, Damir Eljuga**  
urednici

# **POKUSNI MODELI U BIOMEDICINI**



MEDICINSKA NAKLADA  
ZAGREB, 2000.

## Zmije kao pokusni objekti

Zoran Tadić

### Sažetak

Iako se ne smatraju standardnim laboratorijskim životinjama, većina se zmija može vrlo uspješno održavati u laboratorijskim uvjetima. Zmije se najčešće drže radi proučavanja ekologije, ponašanja, anatomije te fiziologije (primjerice, proučavanje funkcija bubrega). Mnoge tvrtke i instituti održavaju veće zbirke zmija otrovnica radi sakupljanja njihovog otrova. Zmije se lako mogu održavati u malom prostoru i ne zahtijevaju mnogo hrane. Posljednjih desetak godina mnogo se saznalo o biologiji zmija, pa su znatno poboljšani uvjeti njihovog održavanja. Također su znatno unapredovale naše spoznaje o bolestima zmija, te su razvijeni mnogi lijekovi i veterinarski postupci za liječenje bolesti.

Iako nisu "standardne" laboratorijske životinje, zmije se danas najviše upotrebljavaju u fiziološkim, ekološkim te psihološkim istraživanjima. Zmije su jednostavne životinje za održavanje i uzgoj u laboratorijskim uvjetima, a zbog svojeg posebnog metabolizma ne trebaju puno prostora ni hrane. Treba istaknuti da je laboratorijski rad sa zmijama u Europi slabo zastupljen; Europski znanstvenici, ako se i bave zmijama, najčešće istražuju zmije u prirodi, proučavajući njihovu ekologiju. Znanstvenici u SAD imaju potpuno drugačiji pristup biologiji zmija. Osim kvalitetnih istraživanja zmija u prirodi, postoji nekoliko vrlo jakih istraživačkih skupina koje upotrebljavaju zmije kao laboratorijske životinje, istražujući njihovu fiziologiju, ekologiju i ponašanje.

Među otprilike 3500 vrsta zmija u svijetu se kao laboratorijske životinje rabi samo nekoliko vrsta. Najčešće se u laboratorijima održavaju i uzgajaju sjevernoameričke zmije roda *Thamnophis*. Najzastupljenija je vrsta

*Thamnophis sirtalis*, ali se u istraživanjima rabe i neke druge vrste tog roda (primjerice *T. radix*, *T. elegans*, *T. marcianus*). Neki istraživači rabe zmije roda *Elaphe* i vodene zmije roda *Nerodia*. Među zmijama roda *Elaphe* posebno je zastupljena kukuruzna zmija (*Elaphe guttata*). Ona se u velikom broju uzgaja u svijetu, a u SAD je postala prava "laboratorijska" zmija.

Zmije otrovnice najčešće se drže radi stalnog dobivanja otrova za proizvodnju antiseruma, te istraživanja biokemije otrova. Međutim, katkada se otrovnice drže i radi proučavanja njihova ponašanja i/ili ekologije (1). Kobre se lako mogu nabaviti u nekim dijelovima svijeta, a zbog svoje veličine pokazale su se prikladnima za anatomska i biomedicinska istraživanja. Čegrtaše (rodovi *Crotalus* i *Sistrurus*) upotrebljavane su za neurološka istraživanja te istraživanja ponašanja (2). Održavanje zmija otrovnica zahtijeva posebne prostorije te dobro obučeno osoblje (3).

Sve ostale vrste zmija uglavnom se malo rabe za laboratorijski rad. To se posebice odnosi na tropske vrste (4). Takav je stav znanstvene zajednice vrlo čudan, jer se mnoge tropske vrste, posebice udavi i pitoni, vrlo uspješno uzgajaju u zatočeništvu.

Kao što sam spomenuo na početku ovog teksta, u laboratorijskom istraživanju zmija na prvome su mjestu SAD. U drugim je dijelovima svijeta, posebice u Europi, takav pristup radu sa zmijama potpuno nepoznat ili zapostavljen. Zapostavljanje laboratorijskog rada sa zmijama u Europi ima vjerojatno povijesne korijene. Europski su znanstvenici više usmjereni na etološka proučavanja životinja, a kako se zmije vrlo teško mogu promatrati u prirodi, ova su istraživanja bila usmjerena uglavnom na proučavanje ptica i sisavaca (5). Pioniri ovih istraživanja u Europi bili su K. Lorenz, N. Tinbergen i K. von Frisch. U SAD se razvijao drugačiji pristup istraživanju ponašanja životinja. Američki su istraživači bili usmjereni na proučavanje učenja u životinja rabeći pri tome strogo kontrolirane laboratorijske uvjete. Nositelji ovakvog pristupa bili su J. F. Skinner i J. Watson. U Texasu u SADje prije nekoliko godina osnovana prva velika uzgojna kolonija koja uzgaja zmije isključivo za znanstvene potrebe<sup>1</sup>

Koliko mi je poznato, u Europi ne postoji nijedna znanstvena skupina koja trajno održava i/ili uzgaja zmije za znanstvene potrebe.

Držanje i uzgoj zmija: Kako su zmije životinje s promjenjivom tjelesnom temperaturom, i uglavnom su inaktivne, to znatno olakšava njihovo održavanje. Prostorije u kojima se zmije čuvaju moraju imati dobru ventilaciju, a mora postojati i mogućnost kontrole temperature, te dana i noći. Istraživanja su pokazala da se u većine zmija razmnožavanje može potaknuti sezonskim promjenama temperature i duljine dana. Primjerice, Europske se zmije neće razmno-

žavati ako im ne osiguramo barem nekoliko mjeseci mirovanja u mraku na temperaturi od 7 do 12 stupnjeva Celzija. Takvim mirovanjem usklađuju se i podešavaju hormonski ciklusi koji dovode do uspješnog parenja (6).

Temperatura u kojima se drže zmije trebala bi biti oko 20-22 stupnja Celzija. U kavez je potrebno ugraditi i dodatni izvor topline (podni grijač ili slaba reflektorska žarulja) koji povećava temperaturu u dijelu kaveza do 32 stupnja Celzija. Time se u kavezu stvara temperaturni gradijent kojim se zmije same koriste i po želji reguliraju tjelesnu temperaturu. Pokazalo se da su životinje koje se drže na temperaturnim gradijentima otpornije i zdravije od životinja držanih na stalnoj temperaturi. Osim toga, prisutnost gradijenta omogućuje promatranje prirodne termoregulacije u razmjerno malom prostoru terarija. Kavezi za zmije ne moraju biti veliki. Primijećeno je da se zmije osjećaju bolje ako su smještene u manjim kavezima. Za to navodim primjer da već dulje vrijeme održavam četiri kraljevska pitona (duljina oko 80 cm, masa oko 900 g) zasebno u kavezima dimenzija 45 X 35 X 15 cm, bez ikakvih štetnih posljedica za njihovo zdravlje.

Premještanjem zmija u veće kaveze zmije su počele odbijati hranu i postale su vrlo nemirne. Londonski zoološki vrt, koji ima jednu od najvećih zbirki živih gmazova u svijetu, većinu zbirke zmija koja nije izložena održava u malim plastičnim posudama u kojima se zmije osjećaju sigurno i zaštićeno. Nepisano je pravilo da zmija duljine 1 m treba nešto manje od jednog kvadratnog metra prostora. Kako su zmije plašljive i tajnovite životinje, u kavez svakako treba staviti i kućicu u koju će se zmija zavući i u njoj provoditi većinu svog vremena. Kućica također treba biti mala; dobra je ona u kojoj se zmija jedva uvuče.

1 (<http://www.uttyl.edu/~biology/Ophidian.html>).

Kavezi za zmije trebaju biti građeni tako da **zmija iz njih ne može pobjeći!** Zmije su pravi umjetnici u provlačenju kroz najuže rupe i procjepe. Nekoliko sam puta i ja bio žrtvom tzv. sindroma praznog kaveza. Ako zmija i pobjegne, prostorija mora biti građena tako da zmija iz nje ne može izaći. Slobodna zmija, bila ona otrovnica ili netrovnica, pravi je izazivač panike, jer se većina ljudi užasava zmija.

Najbolja podloga u kavezu je novinski papir. On je jeftin, lako se mijenja, a na njemu se odmah mogu primijetiti promjene u konzistenciji fecesa - prvi znak crijevnih i želučanih poremećaja. Osim novina, mogu se rabiti i razne plastične podloge (engl. Astroturf) koje se lako čiste i peru. Ponegdje se rabe i drvene strugotine, mljeveni kukuruzni klipovi ili krupni treset. Zemljom se nikako ne valja koristiti, jer zadržava vlagu, a u njoj se lako mogu sakriti razni paraziti. Osnovna je greška držanje zmija u tzv. "prirodnim" uvjetima (na zemlji, u terariju s biljem i vodom, itd). Osim nekih specijaliziranih vrsta, sve zmije treba držati na suhoj, jednostavnoj podlozi. Ovo se posebno odnosi na tzv. "vodene" zmije koje žive u blizini vode (primjerice, naša bjelouška). Drže li se zmije u "prirodnim" uvjetima, one vrlo brzo dobiju brojna oštećenja kože koja teško zacjeljuju.

Zmije uvijek moraju imati svježu vodu. Posudu s vodom treba kontrolirati svaki dan i po potrebi mijenjati vodu. Vodene zmije mogu imati i mali bazenčić, ali i područje terarija koje je toplo i suho da se poslije kupanja mogu osušiti. Zmije, čak i ako su vrlo žedne, odbijaju piti staru, zagađenu vodu.

Svu hranu zmijama treba davati mrtvu. Zmije se, uz malo vježbe, lako daju priviknuti jedenju mrtvih glodavaca. Davanje živih glodavaca za hranu je opasno. Ako zmija nije gladna i glodavac ostane u terariju, on može opasno ozlijediti ili ubiti zmiju. Sve zmije treba prilagoditi da jedu glodavce. Davanje vodozemaca je opasno, jer su vodozemci često puni crijevnih parazita koji se mogu prenijeti na zmije. Najlakše se zmije može prilagoditi na glodavce tzv. prijeno-

som mirisa. Mrtvi se glodavac opere neutralnim sapunom i natrlja kožom žabe ili kožnom sluzi. Zmije koje jedu vodozemce gotovo uvijek prihvaćaju takvu hranu. Tijelo glodavca može se natrljati i nekim drugim gmazom, primjerice gušterom, ako zmija jede samo guštere. Manje se vrste zmija hrane u prosjeku svakih 7-10 dana, a veće svakih 20-30 dana.

### Zmije u znanstvenim istraživanjima

Prva istraživanja zmija bila usmjerena na proučavanje anatomije i fiziologije. Posebice su se proćavale hematologija i kemija krvi nekih vrsta ljutica (7). Iako su ova istraživanja i danas popularna, početkom 70-ih godina ovog stoljeća, počinje nova era u istraživanju anatomije i fiziologije zmija. Danas se zmije rabe kao modeli za proćavanje epilepsije, a neke vrste služe i kao modeli za maligne tumore. Zmijski se svlakovi rabe za proučavanje propusnosti stratum korneuma za neke spojeve važne u humanoj medicini (primjerice salicilne kiseline, indometacina i diklorfenaka) (8). Posebice je zanimljiva uporaba zmija za istraživanje adaptacija krvožilnog sustava na gravitaciju (9).

Posebnu skupinu istraživanja čine bioke-mijska istraživanja zmijskih otrova. Ova su istraživanja vrlo opsežna, a obuhvaćaju izolaciju aktivnih tvari iz otrova te njihovu karakterizaciju (8). Rezultat tih istraživanja je nastanak mnogih lijekova koji su se primjenjivali (ili se i danas primjenjuju) u humanoj medicini. Takvi su lijekovi "Capoten" (lijek za snižavanje krvnog tlaka) i "Arvin" (lijek za otapanje krvnih ugrušaka). U pokusnoj se fazi istraživanja nalaze neki spojevi koji su se pokazali uspješnima u suzbijanju osteoporoze i vazomotornog rinitisa.

Istraživanja ekologije zmija također su vrlo razvijena u svijetu. Posebice se mnogo proučava termalna ekologija, ekologija prehrane i traženja hrane, sustavi parenja te komparativna psihologija zmija (10,11). U SAD su (za razliku od Europe) razvijena i proučavanja ekologije u laboratorijskim uvjetima.

U Hrvatskoj je herpetologija, pa tako i proučavanje zmija, slabo razvijeno.

Proučavanja komparativne psihologije u laboratorijskim uvjetima tek su započela, a nekoliko je ljudi započelo i proučavanje prehrane naših zmija. Nedavno je osnovano i Hrvatsko društvo za proučavanje i zaštitu vodozemaca i gmazova, pa se nadam da će se u budućnosti naći više ljudi koje zanimaju ove neobične životinje.

### Literatura

1. Lance L, Lofts B. Studies on the annual reproductive cycle of the female cobra *Naja naja*. *J. Morph.* 157:161-180, 1978.
2. Kardong KV. The predatory behavior of the northern pacific rattlesnake (*Crotalus viridis oreganus*): Laboratory versus wild mice as prey. *Herpetologica*. 49: 457-463, 1993.
3. Cooper JE, Williams DL. Veterinary perspectives and techniques in husbandry and research. In: *Health and Welfare of Captive Reptiles* (Warwik C, Frye FL, Murphy JB, eds.), Chapman and Hall, London, 98 -112, 1995.
4. Ford NE. Captive care and handling of snakes. In: *The Care and Use of Amphibians, Reptiles and Fish in Research*. Scientists Center for Animal Welfare, Bethesda, 67-71, 1992.
5. McFarland D. *Animal Behaviour* 2nd ed. Longman Scientific and Technical, Harlow, 1993.
6. Tryon BW. Snake hibernation and breeding: In and out of the zoo. In: *Reptiles Breeding, Behaviour and Veterinary Aspects* (Townson S, Lawrence K, eds.), British Herpetological Society Publication, London, 19-31, 1985.
7. Lawrence K. An introduction to haematology and blood chemistry of the reptilia. In: *Reptiles - Breeding, Behaviour and Veterinary Aspects* (Townson S, Lawrence K, eds.), British Herpetological Society Publication, London, 99-113, 1985.
8. Tu AT (ur.). *Handbook of natural toxins, Vol. 5, Reptile venoms and toxins*, E. Karger, Dordrecht, 1980.
9. Lillywhite HB. Snakes, blood circulation and gravity. *Sci. Am.* 256: 91-98, 1988.
10. Seigel RA, Collins JT, Novak SS (eds.). *Snakes: Ecology and Evolutionary Biology*, MacMillan Publishing, New York, 1987.
11. Seigel RA, Collins JT (eds.). *Snakes: Ecology and Behavior*, McGraw-Hill, New York, 1993.

### Summary

#### SNAKES AS EXPERIMENTAL OBJECTS

Although not considered to be standard laboratory animals, snakes have found their way in laboratory research and can be successfully kept in laboratories. Snakes are increasingly being utilized in medical, ecological and psychological research. They have been used to study such varied problems as kidney function in vertebrates, reproductive endocrinology, evolution of feeding, chemical perception, thermoregulatory and defensive behaviour. Relatively large collections of snakes are kept by some pharmaceutical companies and research institutions for the collection and the research of snake venoms. Snakes are relatively easy to maintain in small animal facilities. They tend to need little cage space and minimal care. In the last decade we have seen a great increase in our understanding of snake biology with concomitant improvement of snake husbandry. Also, we have gained more experience on snake diseases and their treatment.