

padków zaistniało bez zmian ciśnienia atmosferycznego w ciągu doby następującej. Jest rzeczą charakterystyczną, że zarysowują się 3 grupy koni: a) reagujących na niższą ciśnienia, b) reagujących na wyższą ciśnienia i c) nie reagujących z tym, że konie reagują w znacznej większości na stosunkowo niewielkie zmiany ciśnienia.

Omówienie wyników

Uzyskane w wyniku analizy dane są zgodne ze stwierdzeniem Wirtha że schorzenia morzyskowe u koni mogą być uwarunkowane zmianami ciśnienia atmosferycznego. Wyosobnienie 3 typów reagowania koni na zmiany ciśnienia atmosferycznego może być punktem wyjścia do dalszych obserwacji klinicznych i biomete-

orologicznych w tym zakresie. Niniejsza praca wykazuje wstępnie, że także konie reagują na wpływy biometeorologiczne.

Wnioski

1. Ilość przypadków zachorowań na morzysko o podłożu zaburzeń układu wegetatywnego wykazała zależność od zmian ciśnienia atmosferycznego.

2. Dają się wyosobnić 3 grupy koni: a) reagujących na tendencję zwykłą ciśnienia atmosferycznego, b) reagujących na tendencję niższą ciśnienia atmosferycznego, c) nie reagujących na wahania ciśnienia.

Piśmiennictwo

1. Gratzl E.: Medycyna Wet. 3, 137, 1947.
2. Janowski T.: Zoohigiena, PWN, 1971.
3. Janowski T.: Acta Agr. et Silv. Ser. Zoot. Vol. II, 1963.
4. Wirth D.: Schw. Arch. für Tierheilkunde, 98, 7, 1956.

Adres autora: lek. wet. Stanisław Janus, Oświęcim, ul. Klucznikowska 14.

REGINA WRÓBLEWSKA

Kliniczne i laboratoryjne zastosowanie tlenosiarczku dwumetylu (DMSO)

Zespół Mikrobiologii Instytutu Chorób Zakaźnych i Inwazyjnych WSR w Olsztynie
Kierownik: prof. dr Z. LARSKI

DMSO, związek otrzymany przed ponad 100 laty (w 1867 r.) przez Saytzeffa, stosowany do niedawna tylko w przemyśle jako rozpuszczalnik, budzi ostatnio szczególnie duże zainteresowanie lekarzy. Miarą tego są międzynarodowe sympozja — w 1965 r. w Berlinie oraz w 1966 r. we Wiedniu i w Nowym Jorku.

Ogólne właściwości i działanie farmakologiczne

Tlenosiareczek dwumetylu (DMSO), o wzorze CH_3SOCH_3 , przedstawiciel tlenosiareczków (R-SO-R) jest cieczą klarowną, bezbarwną, bezwoną, bipolarną, rozpuszczalną w wodzie (roztwory wykazują reakcję alkaliczną). DMSO jest rozpuszczalnikiem wielu związków nieorganicznych oraz organicznych, w tym także gazów.

DMSO wzmacnia możliwości wnikania do organizmu i rozprzestrzeniania się wielu substancji, w tym leków na przykład kortyzonu, testosteronu, antybiotyków (17, 28). To „wpędzające” działanie można bardzo łatwo wykazać. Jeśli na przykład w grzbietową powierzchnię obu dłoni wetrze się równe ilości jodyny i na jedną naniesie DMSO, to po krótkim czasie jodyna w obecności DMSO całkowicie się resorbuje, podczas gdy wchłanianie samej jodyny uwidoczni się dopiero po wielu godzinach. Po naniesieniu kilku kropel 50—90%

DMSO na powierzchnię skóry w dowolnym miejscu, odczuwa się już po kilku minutach charakterystyczny smak na języku (cyt. za 41). Dowiedziono, że główną drogą przenikania skóry przez DMSO są mieszki włosowe (47).

Kolb i wsp. (21) używając DMSO znaczonego izotopem siarki określili szczegółowo szybkość resorpcji, rozprzestrzenianie się w organizmie i wydzielanie tego preparatu. Między innymi stwierdzono, że u psów po naskórnym naniesieniu DMSO już po 4 godzinach około 80% wnika do skóry, a stąd rozprzestrzenia się na cały organizm. DMSO może ulegać w ustroju utlenianiu do DMSO_2 , a także redukcji do DMS. Ten ostatni powoduje nieprzyjemny zapach wydychanego powietrza, przypominający woń czosnku lub ostryg. Wydalanie DMSO następuje głównie z moczem. Po podaniu dożylnym lub doustnym w ciągu 8 dni organizm wydała tą drogą 80% dawki, a po naskórnym podaniu około 50%. Oprócz DMSO w postaci niezmienionej, z moczem wydalany jest także DMSO_2 (13).

DMSO działa moczopędnie. U psów po podaniu dożylnym stwierdzono podwójne zwiększenie się ilości moczu, a po podaniu doustnym szczurom 1 ml/100 g ciężaru ciała objętość moczu była 26 razy większa niż u zwierząt kontrolnych (cyt. za 41).

Stwierdzono, że DMSO chroni komórki *in vitro* i całe zwierzęta przed działaniem promie-

ni Rentgena (3), przedłuża nieznacznie czas krzepnięcia krwi i wzmacnia działanie heparyny (cyt. za 41).

Liczne badania potwierdziły znieczulające i przeciwbólowe właściwości DMSO. Przypuszcza się, że lokalne jego podanie działa hamująco na miejscowe i obwodowe reakcje zapalne, co wyjaśnia jego skuteczny efekt w pewnych stanach bólowych mięśni i stawów (6). Spadek obrzęku tkanki powoduje złagodzenie bólu (2). Polegać też ono może na czasowej blokadzie przewodzenia nerwowego (cyt. za 46). Sams (40) wykazał to na wyizolowanym kulszowym nerwie żaby.

Z badań Klemma i wsp. (19) wynika, że podanie naskórne DMSO powoduje wzrost ilości komórek tucznych w tkance łącznej podskórnej, co prowadzi do zwiększonego wydzielania heparyny i wyraża się działaniem przeciwzapalnym, a także przyspieszeniem granulacji.

Właściwości toksyczne

Bardzo szczegółowe i liczne badania wykazały bardzo niską toksyczność DMSO. Według Caujol'a i wsp. (7) śmiertelna dawka dobową na kg ciężaru ciała dla myszy wynosiła po podaniu dootrzewnowym i podskórnym ponad 22 g. U psów stwierdzono śmiertelne zatrucie po dożylnym wprowadzeniu dopiero olbrzymich dawek 30—40 g/kg ciężaru ciała. Przy podawaniu dootrzewnowym i podskórnym myszom po 2,5 g/kg ciężaru ciała codziennie przez 33 dni nie stwierdzono zaburzeń wzrostu. Zarodki kurze znoszą doomoczną dawkę 0,1 ml 30% DMSO (24).

U ryb trzymany w 2% stężeniu DMSO w wodzie przez 100 dni w temperaturze 12°C nie stwierdzono objawów chorobowych; dopiero dootrzewnowe zaaplikowanie 7,1 g/kg ciężaru ciała dawało nieznaczną śmiertelność wśród pstrągów i łososi (5).

Nie stwierdzono u ludzi zjawiska uczulenia organizmu na DMSO (20).

Badania wykazały, że u królików którym wszczepiono komórki rakowe do jamy otrzewnowej, podanie DMSO nie wywierało wpływu na implantację nowotworów (1). Fletcher i Dennis (11) stwierdzili, że DMSO bardzo nieznacznie zmniejsza ogólną liczbę guzków nowotworowych u szczurów.

Wyraźne działanie teratogenne wykazano po wprowadzeniu DMSO do zarodków kurzych kur rasy Rhode Island; w zarodkach ssaków wady rozwojowe były nieznaczne i tylko po kilkakrotnym stosowaniu wysokich dawek (7).

DMSO podawany *per os* albo naskórnym psom, królikom, świniom i szczurom w dużych dawkach przez długi okres czasu powodował uszkodzenia wzroku. Zmiany takie u psa na przykład wystąpiły po 9 tygodniowym podawaniu doustnym 5 g/kg ciężaru ciała (37, 38) lub

po podaniu naskórnym dawki 11 g/kg ciężaru ciała przez 118 dni (45); po zaprzestaniu podawania preparatu zmiany nie ustępowały całkowicie. U świń zmiany pojawiały się po około 90 dniach przy naskórnej dawce 4,5 ml 90% DMSO/kg ciężaru ciała 2 razy dziennie (37). U ludzi podawanie naskórne dużych dawek DMSO przez czas dłuższy nie powoduje uszkodzeń wzroku (14).

Uboeczne efekty działania DMSO u ludzi — wspomniany już przykry zapach wydychanego powietrza, pokrzywki, swędzenia, podrażnienia skóry, mdłości mają charakter przemijający (9, 46).

Wszystkie te dane świadczą o minimalnej toksyczności DMSO, jednak ostrożność, zalecana przez kilku autorów (30, 39, 51) w leczeniu ludzi znalazła swój wyraz w tym, że lek ten na polecenie FDA wycofano w USA, a następnie zezwolono stosować go tylko miejscowo; w NRF, do czasu zakończenia badań, wycofano go z obrotu (34).

Zastosowanie kliniczne

Wykorzystano właściwość DMSO przyspieszenia przenikania różnych leków do organizmu. Leczenie schorzeń najądrza i jądra u knurów i buhajów antybiotykami i sulfonamidami podawanymi parenteralnie daje niewielką poprawę. Lepsze wyniki otrzymuje się po miejscowym zastosowaniu antybiotyków rozpuszczonych w DMSO (25). Süberman (cyt. za 41) leczył gronkowcowe zapalenia wymienia u bydła podając docysternowo antybiotyki rozpuszczone w DMSO, w roztworach olejowych i wodnych. Po stosowaniu antybiotyków rozpuszczonych w DMSO uzyskano wyzdrowienie u 80% zwierząt, natomiast rozpuszczone w oleju lub w wodzie, działały skutecznie tylko u połowy leczonych zwierząt.

Yeats (52) doniósł o pomyślnych wynikach użycia 70% DMSO (lokalnie na skórę) łącznie z innymi preparatami w leczeniu trądu. Stwierdzono brak działania przeciwrzybiczego samego DMSO *in vivo* w stosunku do dermatofitów *Trichophyton mentagrophytes*, *M. gypsum*, *M. canis*, natomiast wykazano dużą przydatność tego preparatu jako nośnika leków przeciwrzybiczych, ułatwiającego ich przenikanie do zrogowaciałych warstw naskórka (20).

Scheffler (41) wykazał wartość leczniczą DMSO u bydła przy ostrym ropnym i nieropnym zapaleniu wymienia, zanokcicy, kulawiznie barkowej, nadwyrężeniu stawów, ropnym zapaleniu tworzywa kopytowego; u świń przy ostrym poporodowym zapaleniu wymienia, w celach zapobieżenia obrzękowi ran po kastracji; u koni przy lumbago, zapaleniu pochewek ścięgowych; u psów przy dyskopatii, wyprysku sączącym, pierwotnych kulawiznach, ropnym zapaleniu spojówek i ropnym zapaleniu

ucha zewnętrznego. Autor przytacza jeszcze wiele schorzeń, przy których z pomyślnym wynikiem stosował DMSO, jednak ilość przypadków jest zbyt mała, aby wyciągnąć odpowiednie wnioski. Preparat stosowano zewnętrznie w wodnym roztworze 75% u dużych, a w 50% u małych zwierząt; w schorzeniach oczu w roztworze 10—30%. Lek наносono 2—3 razy dziennie aż do wyzdrowienia. Okres ten wahał się przy różnych stanach chorobowych od kilku dni do 4 tygodni. Wszystkie leczone zwierzęta znosiły dobrze naskórne podawanie leku, za wyjątkiem jednej krowy, u której po naniżeniu DMSO na duże powierzchnie skóry stwierdzono w tej części wypadanie włosów. Scheffler podaje też, że charakterystyczny zapach wydychanego powietrza występował tylko u psów; u mlecznych krów zmiany smaku mleka (utrzymujące się 24 godziny po przerwaniu leczenia) stwierdzało się tylko po stosowaniu DMSO bezpośrednio na wymię. Levesque (cyt. za 19) wykazał, że DMSO w 90% stężeniu podawany miejscowo na rany skóry u koni przyspiesza granulację; także u psów i kotów przy ranach urazowych, pooperacyjnych i wskutek oparzenia, Brunner (cyt. za 19) stwierdzał po zastosowaniu DMSO zmniejszenie się ilości wysięku przyrannego i przyspieszenie gojenia. Teigland i Saurino (48) podkreślają, że u koni przy uszkodzeniu dolnych nieumięśnionych części kończyn DMSO daje lepsze efekty niż jakiegokolwiek inne uprzednio zewnętrznie stosowane preparaty. Dużą skuteczność DMSO przy leczeniu ostrych, zapalnych, aseptycznych, schorzeń kończyn u koni wyścigowych podkreślają również Klemm i wsp. (19). Preparat ten działa jednak lepiej przy ostrych niż przy chronicznych stanach pourazowych (19, 48).

O pomyślnych wynikach lokalnego zastosowania DMSO w terapii schorzeń ludzi donosi wielu autorów. Otrzymano pomyślne rezultaty leczenia schorzeń ścięgno-kostno-mięśniowych (16, 27, 29, 32, 41, 46, 53), schorzeń moczopłciowych (33), twardzin skóry (10, 42) a także przy uśmierzaniu ostrych bólów po otwarciu klatki piersiowej i po nacięciu krocza (2). DMSO podawany równocześnie z cytostatykami zwiększa skuteczność hamowania raka szyjki macicy (cyt. za 34). Badania Ramirez i Luza'y (36) przeprowadzone na psychicznie chorych pacjentach wykazały przeciwpyschotyczne i przeciwłkowe działanie DMSO. Jest ono odmienne od działania trankwilizatorów głównie w tym, że nie wyraża się głębokim uspokojeniem, obniżeniem pobudliwości ośrodków a przeciwnie, DMSO działa łagodnie pobudzająco.

Dane, dotyczące dawkowania DMSO (syn. Dolicur, Dromisol, Hyadur, Infiltrina, Somipront) u ludzi oraz przeciwwskazania podają Podlecki i Chwalibowska-Podlecka (34).

Zastosowanie laboratoryjne

Liczne badania wykazały bakteriostatyczne, bakteriobójcze i grzybobójcze właściwości DMSO. Z danych Pottza i wsp. (35), Bascha i Gadebuscha (4) oraz Kligmana (20) wynika, że większość badanych rodzajów drobnoustrojów ulega zabiciu przez DMSO w stężeniu 20—30%, niektóre jednak giną już w znacznie niższym i tak na przykład *Haemophilus influenzae*, *Microsporium audouini* w 8%, *Pasteurella multocida* w 9%, *Mycobacterium tuberculosis*, var. BCG, *Cl. pasteurianum* i *Corynebacterium* sp. w 10% stężeniu. Natomiast na przykład *Neisseria catarrhalis* i *Nocardia asteroides* giną dopiero w 40%, a *Streptococcus faecalis* w 40—50% stężeniu DMSO. Dane w odniesieniu do *Diplococcus pneumoniae* są rozbieżne — zdaniem jednych (35) drobnoustrój ten wykazuje wrażliwość już na 5%, zdaniem innych (4) dopiero na 40% DMSO; być może, że wahania te zależne są od szczepów.

Z badań właściwości wirusobójczych tego preparatu, wykonanych przez Chana i Gadebuscha (8) wynika, że DMSO w stężeniu 80% zabija wirusy grypy A (PR-8), grypy A₂, SFV, krowianki i faga T₂, *E. coli*. Nie stwierdzono istotnej zmiany zakaźności wirusa PR-8 w stężeniach DMSO powyżej 50%; zdaniem autorów, preparat ten z uwagi na różnice wrażliwości na niego bakterii i grzybów z jednej, a wirusów z drugiej strony, może znaleźć zastosowanie do wybiórczego izolowania wirusów z treści jelit i z wykrztusiny z płuc (eliminacja zanieczyszczeń bakteryjnych i grzybiczych), a także do sterylizacji martwych obiektów, kiedy nie można stosować autoklawowania i innych metod.

Próby dootrzewnowego zastosowania DMSO w celach chemoterapeutycznych u myszy zakażonych wirusem PR-8 lub wirusem SFV nie dały pozytywnych wyników (8).

Kunze i Klein (23) wykazali, że dootrzewnowe podanie DMSO zwiększa nasilenie procesu chorobowego u białych myszy zakażonych tą samą drogą gronkowcami. Stwierdzono to również po dootrzewnowym podaniu *S. typhimurium* (18). Autorom nie udało się wyjaśnić mechanizmu działania DMSO na infekcję, lecz sądzą, że może on być następstwem wpływu na ogólną przemianę materii, obniżenie oporności, działania miejscowego na otrzewną, lub zwiększenia zjadliwości zarazka. Kunze i Klein (23) sugerują, że DMSO może znaleźć zastosowanie w pracach diagnostycznych, co pozwoli uzyskać wzrost czułości i skrócenie czasu trwania próby biologicznej.

Amstey oraz Amstey i Parkman (cyt. za 49) wykazali wzmagające działanie DMSO na zakaźność RNA poliovirusa. Ten sam wynik otrzymano również przy działaniu na RNA wirusa Mengo (49). Fomin i Alyčeva (12) stwierdzili, że DMSO w stężeniu końcowym

1,5% zwiększa penetrację wirusa grypy i wzmacnia jego syntezę w zarodkach kurzych. Badania takie w odniesieniu do wirusa choroby Newcastle, wykonane przez Larskiego i Wiśniewskiego (24) nie wykazały takiego działania DMSO przy użyciu końcowych stężeń 1,5%, 5% i 20%. Kunze i wsp. (22) wykazali, że arbo-wirusy w obecności DMSO pobudzają 2—16 krotnie produkcję interferonu (sam DMSO nie jest stymulatorem); przypuszcza się, że działanie DMSO może polegać na przyspieszeniu syntezy interferonu lub powodować szybsze jego uwalnianie przez komórke.

Mikami i Bańkowski (31) stwierdzili, że DMSO w hodowli komórek nerki kurczęcia zakażonych typem I szczepu Cal-1 wirusa choroby Mareka zmniejsza liczbę i wielkość łysinek. Natomiast w hodowlach zakażonych typem II zwiększa liczbę łysinek, a wpływa tylko nieznacznie na ich wielkość. Mechanizm tego działania nie jest jeszcze dostatecznie wyjaśniony. Autorzy przytaczają sugestie innych badaczy wskazujące, że DMSO powodować może: zahamowanie syntezy DNA w hodowli, wzmożenie przepuszczalności błon biologicznych i zahamowanie reakcji katalizowanych przez enzymy.

Bardzo cenną właściwość stanowi ochronne działanie DMSO na przechowywane w stanie zamrożonym komórki, przeznaczone do hodowli *in vitro* (3, 26). Pozwala to na ekonomiczne i wygodne dysponowanie materiałem do zakładania hodowli pierwotnych. Istotą działania konserwującego jest ochronny wpływ na ścianę komórkową.

Ten fakt stanowił podstawę do podjęcia badań stabilizującego działania DMSO na poddane zamrażaniu wirusy otoczkowe (50), które otrzymują swą otoczkę w końcowej fazie syntezy wiriona właśnie od komórki gospodarza. Teoretyczne przewidywania okazały się słuszne. Wallis i Melick (50) wykazali, że DMSO w 10% końcowym stężeniu chroni skutecznie otoczkowe wirusy opryszczki, odry, *stomatitis vesicularis* i Sindbis nawet przy czterokrotnym zamrażaniu i rozmrażaniu. W kontrolnych próbach wirusy te bez dodatku DMSO ulegały w tych warunkach inaktywacji, prawdopodobnie wskutek denaturacji komponentów otaczających wirus. U badanych równocześnie wirusów bezotoczkowych — polio typ 1., krowianki i adenowirusów nie stwierdzono inaktywacji ani w obecności DMSO ani przy jego braku. Z badań Lovelocka (cyt. za 50) wynika, że DMSO stabilizuje kompleksy lipoproteinowe bardzo wrażliwe na zamrażanie i być może to leży u podstaw działania ochronnego.

Skurska i wsp. (44) stwierdzili, że DMSO w stężeniu końcowym 5% wykazuje ochronne działanie na wirusy grypy C, opryszczki, parainfluenzy-3 i Sindbis przy przechowywaniu w temperaturach -25°C lub 4°C . Larski i

Wiśniewski (24) wykazali, że DMSO w końcowym 5% stężeniu posiada właściwości stabilizujące wirus choroby Newcastle przy przechowywaniu go w temperaturze pokojowej; szczepki Roakin i Lasota zachowywały żywotność dłużej niż zmieszane z gliceryną, uchodzącą za dobry preparat stabilizujący.

Schrek i wsp. (43) stwierdzili interesujące zjawisko większej wrażliwości na DMSO limfocytów osób chorych na chroniczną białaczkę limfocytarną niż osób normalnych. Być może znajdzie to zastosowanie w badaniach diagnostycznych.

Piśmiennictwo, obejmujące 53 pozycje, u Autora.
Adres autora: mgr Regina Wroblewska, Olsztyn-Kortowo, bl. 37.

RUCKERBRAUER G. M., MALKIN K., MITCHELL D., BOULANGER P.: Badanie odczynu wiązania dopełniacza i odczynu aglutynacji u bydła zakażonego *Vibrio fetus* i u bydła uodpornionego. (A study of complement-fixation and serum agglutination tests in *Vibrio fetus* infected and immunized cattle). Can. J. comp. Med., 35, 203—207, 1971 (3).

Surowice cieląt z 3 grup liczących po 10 sztuk przebadano w odczynie wiązania dopełniacza i w odczynie aglutynacji w kierunku zakażenia *Vibrio fetus*. Cielęta z grupy A uodpornione podskórnie bakteryjną *Vibrio fetus* var. *veneralis* zakażono domacicznie 2 ml hodowli bulionowej zjadliwego szczepu *V. fetus*. Cielęta z grupy B, nieszczepione zakażono podobnie jak cielęta z grupy A. W odczynie wiązania dopełniacza z surowicami badanych cieląt i z antygenem *V. bubulus* uzyskano wyniki ujemne. Z antygenem *V. fetus* var. *veneralis* uzyskiwano wysokie miana w odczynie wiązania dopełniacza jedynie z surowicami z cieląt z grupy A. Średnie miano wynosiło 1:200. Po szczepieniu lub po zakażeniu obserwowano również stopniowy wzrost miana aglutynin. Jedynie u cieląt szczepionych i eksponowanych na zakażenie miana aglutynin wzrastały szybko. W oparciu o odczyn wiązania dopełniacza i w odczynie aglutynacji próbówkowej można było wykryć swoiste przeciwciała dla *V. fetus*.

Z.

RUCKERBAUER G. M., GIRARD A., BANNISTER G. L., BOULANGER P.: Badania nad wirusem biegunki bydła: odczyn seroneutralizacji, wiązania dopełniacza i odczyn immunofluorescencji. (Studies on bovine virus diarrhea: serum neutralization, complement fixation and immunofluorescence). Can. J. comp. Med., 35, 230—238, 1971 (3).

Do wykrywania antygenu wirusa biegunki bydła zastosowano odczyn wiązania dopełniacza, odczyn seroneutralizacji i immunofluorescencji. Do wykrywania swoistych przeciwciał w surowicy krwi krów posługiwano się odczynem MDCF. Z pewną ilością surowic odczyn MDCF wypadł ujemnie pomimo, że w odczynie seroneutralizacji uzyskano dodatnie wyniki. Bardzo często uzyskano wyższe miana w odczynie seroneutralizacji z surowicą krów zakażonych naturalnie niż z surowicą krów zakażonych sztucznie. W oparciu o odczyn MDCF można było wykryć swoiste przeciwciała we krwi w okresie od 3 tygodni do kilku miesięcy od chwili zakażenia. W oparciu o odczyn immunofluorescencji można było wykryć antygen cytopatogennych i niecytopatogennych szczepów wirusa biegunki bydła w pierwotnych hodowlach komórek nerki płodu cielęcia zakażonych próbkami pobranymi od krów z klinicznymi objawami choroby.

Z.