

that the bitch contracted tuberculosis from the owner who had had tuberculosis of the lungs for several years.

Piśmiennictwo.

1. Husydyra Menneske. — Norsk Tidsskr. Z. 8. 1948.
2. Hutyna—Marek—Manninger. — Lbch. d. spez. Pathol. u. Therap. d. Haust. 1943.

4. Joest E. — Spez. Pathol. Anat. d. Haust. 1925.
5. Nieherle & Cohas. — Lbch. d. spez. pathol. Anat. d. Hast. 1931.
6. Töppelt S. G. — Brit. Veter. Journ. Vol. 105. No. 1. 1949.
7. Zaleszewski A. — Przegląd Wet. Lwów. Roczn. 40. Nr. 10. 1927.

Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Uniwersytetu i Politechniki we Wrocławiu,
Kierownik: Prof. dr LUDWIK HIRSZFELD

DR HENRYK MAKOWER

Q niektórych zagadnieniach wirusologii współczesnej w zastosowaniu do medycyny i medycyny wet.

Some contemporary virus-problems in the medical and veterinary medicine.

Choroby wirusowe zaczynają odgrywać coraz większą rolę w epidemiologii i patologii człowieka i zwierząt, gdyż do znanych od dawna jednostek chorobowych dołącza się coraz więcej nowo poznanych chorób, poza tym poznano istotę całego szeregu dawniej etiologicznie niewyjaśnionych spraw chorobowych i sklasyfikowano do kategorii tych właśnie chorób wirusowych. Należy tu między innymi wiele chorób, wspólnych dla człowieka i zwierząt. Choroby odzwierzęce ludzi doznały w latach ostatnich szczegółowego opracowania, zarówno klinicznego jak i doświadczalnego. Poświęcono im szereg monografii i książek. Również i droga przechodzenia zakażenia od człowieka do zwierzęcia była przedmiotem usilnych studiów. Pierwsza z poznanych bliżej chorób wirusowych, ospa, została opanowana dzięki użyciu, jako szczepionki materiału ze zmian chorobowych, wywołanych najprawdopodobniej przez takie przejście infekcji z człowieka na krowę, gdyż „cow pox“, z którą miał do czynienia Jenner, była zapewne niczym innym, jak ospę ludzką, zmodyfikowaną i złagodzoną przez przejście z człowieka na zwierzę. O tym jeszcze słów kilka powiemy w części historycznej niniejszej pracy. Następna choroba wirusowa, którą udało się opanować przez zastosowanie szczepień, częściowo zapobiegawczych, częściowo zaś leczniczych, miała ścisły związek między zwierzęciem a człowiekiem: była nią wścieklizna, klasyczny przykład choroby zwierzęcej, przenoszony na człowieka i występującej — praktycznie biorąc — jedynie jako skutek wszczęcia zarazka przez chore zwierzę na zdrowego człowieka. Również i choroba papuzia (*psittakoza*) oraz pokrewne choroby, przenoszone z ptaków i innych zwierząt na człowieka (*ornitoza*), są w bardzo znacznej większości przypadków efektem takiego jednostronnego wszczęcia zarazka, podczas gdy droga odwrotna — zakażenie ptaków i zwierząt przez chorych ludzi — podobnie jak

i powstawanie nowych łańcuchów zakaźnych od chorych ludzi na zdrowych, należy tu do rzadkości. Jednak ostatnio obserwuje się pewną tendencję w tym kierunku, choroba odzwierzęca zaczyna jakby „humanizować“ się.

Szczepienie przeciwko ospie było pierwszą skuteczną metodą zapobiegawczą w chorobie wirusowej, opartą na podstawach biologicznych. Wprowadzone zostało do Europy w wieku XVIII przez żonę ambasadora angielskiego w Turcji, lady Mary Wortley Montagu, która miała możność obserwowania variolizacji, to znaczy szczepienia ospy z krost chorego na ospę człowieka na ludzi zdrowych. Metoda ta była znana w Chinach, Indiach, Persji już od wieków. Jednakże szczepieni niekiedy tak ciężko przechodzili swoją ospę sztuczną, że variolizacja jako metoda masowa nie ostała się w Europie. Dopiero wprowadzenie przez Jennera w roku 1796 szczepienia ospą krowią zrobiło przewrót w tej dziedzinie, rozpowszechniło się szybko we wszystkich państwach cywilizowanych i spowodowało nadzwyczaj wydatny spadek ilości przypadków tej ciężkiej i w dużym odsetku śmiertelnej choroby. Niestety, nie we wszystkich państwach jest szczepienie ospy przymusowe. Między inn. właśnie w Anglii, jak i w innych państwach anglosaskich, szczepienie nie jest obowiązkowe, wobec czego spotyka się tam dotychczas sporo jej przypadków.

Następnym etapem historycznym wirusologii było odkrycie przez Pasteura, Chamberlanda i Rouxa w r. 1884, że psy zakażone wścieklizną, mogły być uratowane przez szczepienie zawiesiną wysuszonego mózgu królików, u których przez pasażowanie powstał zmodyfikowany zarazek, nazwany przez nich „virus fixe“. Wykorzystując długi okres inkubacji wścieklizny „ulicznej“ i o wiele krótszy osłabionego przez wysuszenie zarazka ustalonego, można było wywołać ochronę przed za-

razkiem ulicznym przez systematyczne szczepienie szczepionką Pasteurowską, zaraz po ukąszeniu. Już w roku 1885 zjawiało się pierwsze doniesienie o zastosowaniu tej metody u człowieka. Metoda okazała się bardzo skuteczna i w krótkim czasie zdobyła świat. Zarówno masowa metoda zapobiegawcza przeciw ospie, jak i indywidualnie stosowana metoda zapobiegawczo - lecznicza przeciw wściekliznie powstały w okresie, kiedy nic jeszcze nie było wiadomo o zarazkach tych chorób. Tym większa zasługa genialnych badaczy, którzy te dobroczynne dla ludzkości metody wprowadzili. Występujące czasem po szczepieniach przeciwospowych jak i po szczepieniach przeciwko wściekliznie zapalenie mózgu nie może umniejszyć wartości tych szczepień. Przez zapobiegawcze szczepienia psów przeciwko wściekliznie udało się ją zlikwidować, jako zagadnienie epidemiologiczne w niektórych krajach (np. na Węgrzech).

Pierwszym autorem, któremu udało się wykazać istnienie elementów morfotycznych pod mikroskopem w chorobie wirusowej był lekarz szkocki Buist. Wykazał on w roku 1886 w krowiance drobniutkie ciała, które później stwierdzone zostały i w niektórych innych chorobach wirusowych i zostały nazwane ciałkami elementarnymi. Dopiero 20 lat później, w roku 1906, odkrycie to zostało dokonane ponownie przez uczonego niemieckiego Paschena, a ciała elementarne krowianki dotąd noszą nazwę — nawet w pracach anglosaskich — ciałek Paschena. Należy je nazywać ciałkami Buista, albo ewentualnie ciałkami Buista - Paschena. Droga badań morfologicznych przy użyciu zwykłego mikroskopu, jednak nie doprowadziła daleko. Tyczy się to również większych ciałek, znajdujących w protoplazmie lub jądrach komórek, zaatakowanych przez zarazki przesączalne, a noszących nazwę ciałek wtretowych lub prosto wtretów komórkowych. Pierwsze wtrety zostały opisane w zarodki komórek z ludzkich przypadków ospy przez Guarnierego w roku 1892. Bardziej jednak znane są te ciała z infekcji krowiankowej u zwierząt doświadczalnych lub też — ostatnio — w rozwijającym się zarodku kurzym. Albo mamy tu do czynienia z koloniami ciałek elementarnych, jak to zostało z dużym prawdopodobieństwem wykazane w stosunku do niektórych zarazków, albo też z reakcją komórki gospodarza na infekcję (coś w rodzaju np. powstawania galasówki na roślinach pod wpływem larw owadów). Możliwa zresztą jest również kombinacja tych obu koncepcji. Ciała Guarnierego mają raczej znaczenie teoretyczne i doświadczalne. Pewne znaczenie diagnostyczne mają natomiast inne ciała wtretowe, wykazane w roku 1903 przez Negriego w komórkach zwojowych chorych na wściekliznę psów. W przypadkach, kiedy nie można obserwować dalszych losów chorego zwierzęcia celem przeko-

nania się, czy istotnie choruje na wściekliznę, a kiedy udaje się je zabić, w przesłanym do laboratorium mózgu można często wykazać ciała Negriego i w ten sposób ustalić z wszelką pewnością rozpoznanie.

Współczesna epoka wirusologii rozpoczyna się w roku 1892, kiedy po raz pierwszy stwierdzona została jedna z najważniejszych cech tej kategorii zarazków, a mianowicie ich przesączalność przez filtry bakteryjne (to znaczy takie filtry, które nie przepuszczają bakterii). Odkrycie to dokonane zostało przez botanika rosyjskiego Iwanowskiego w ówczesnym Petersburgu. Wykazał on, że materiał zakaźny z liści tytoniu, opadniętych „chorobą mozaikową tytoniu“ po przesączeniu przez filtry bakteryjne zachowuje zdolność zakażenia zdrowych liści tytoniowych. Po 5 latach dwaj uczeni niemieccy: Löffler i Frosch, udowodnili to samo w odniesieniu do pierwszego wirusu zwierzęcego: zarazka choroby pyska i racie, czyli pryszczycy bydła. Od czasu tych dwóch odkryć technika sączenia przez filtry bakteryjne celem izolowania zarazków o wymiarach mniejszych od wymiarów bakterii coraz bardziej się rozszerza. Z biegiem czasu stwierdza się, że coraz więcej chorób o poprzednio nieustalonej etiologii ma pochodzenie wirusowe. Tyczy się to zarówno chorób ludzkich i zwierzęcych jak i roślinnych. W czasie pierwszej wojny światowej dochodzi do tego odkrycie trzeciej grupy zarazków przesączalnych — zarazków, atakujących bakterie. W roku 1915 opisał przenośną lizę u stafilokoków uczony angielski Twort, ale zjawiska tego nie zinterpretował należycie i nie przywiązywał do niego zbyt wielkiej wagi. Niezależnie od niego w roku 1917 Francuz d'Hérelle wykrył przenośny i przesączalny czynnik lityczny u pałeczek czerwonki. Znaleziony czynnik nazwał bakteriofagiem, opisał jako twór żywy, pasożytujący na bakteriach, jako pewnego rodzaju ultramikrob, i podniósł jego wielkie znaczenie zarówno z punktu widzenia ogólnobiologicznego jak i epidemiologicznego i immunologicznego. D'Hérelle musiał stoczyć ciężkie boje o uznanie bakteriofagów jako nowej grupy istot żywych, zwłaszcza w dramatycznych dyskusjach ze słynnymi immunologami Bordetem i Doerr'em. Ostatnio opinia przechyla się raczej w kierunku uznania za słuszną pierwotnej koncepcji d'Hérelle'a, przyczem bakteriofagi uważa się za jeden z rodzajów wirusów przesączalnych, za wirusy bakteryjne, analogicznie do wirusów roślinnych i zwierzęcych. Delbrück, Luria i inni autorzy amerykańscy proponują wobec tego zamiast dawnej nazwy „bakteriofag“ na bardziej usprawiedliwioną: „wirus bakteryjny“, i w pracach swoich terminologii tej się trzymają. Jednakże nazwa d'Hérelle'a tak się już zakorzeniła w nauce, że raczej trudno sobie wyobrazić obecne wyeliminowa-

nie terminu „bakteriofag“ z piśmiennictwa bakteriologicznego, wirusologicznego i klinicznego. W każdym razie nie ulega wątpliwości, że cechy chemiczne, fizyczne, biologiczne i patologiczne bakteriofagów są zupełnie podobne do takichże cech innych wirusów.

Ważnym zagadnieniem w odniesieniu do wirusów była sprawa ich wielkości. Stosunkowo dużymi tworamii okazały się te wirusy, które właśnie z racji swej wielkości mogły być jako ciała elementarne uwidocznione pod mikroskopem (200 — 250 milimikronów). Co prawda pomocną tutaj okazała się technika utrwalaania i barwienia, zwłaszcza przy zastosowaniu tak zwanych zapraw („substancji barwiących“). W ten sposób powstał już na drodze mikroskopowej naturalny podział na wirusy duże i wirusy małe. Ażeby można było ocenić rozmiary zwłaszcza tych drugich, należało uciec się do innych metod badania. Anglik Elford opracował w tym celu bardzo precyzyjną metodę przesączania przez „graduowane“ (tzn. o stopniowo zmniejszających się porach) filtry kolloidowe (1929). Metoda ta pozwoliła na stwierdzenie, że w obrębie wirusów istnieją twory o całej skali wymiarowej, sięgającej granicy górnej nieomal bakterii (najmniejsze bakterie istotnie mogą przechodzić przez zwykłe filtry bakteryjne, nie przepuszczające ołbrzymiej większości bakterii), w granicy dolnej dochodzącej do wielkości drobin białka — i to nawet nie największych ze znanych drobin białkowych (10—25 milimikronów). Wśród tych najmniejszych wirusów znalazły się zarazki pryszczycy, poliomyelitu i pewne bakteriofagi. W związku z tym powstało zagadnienie, czy takie małe czastki, czastki nie większe od jednej drobin białkowej mogą uchodzić za twory żywe. Podobieństwa wirusów z bakteriofagami, już dawniej ujmowanymi jako produkty samych „pasożytowanych“ komórek, uważanymi za efekty „autokatalizy przenośnej“ dostarczały dodatkowych argumentów zwolennikom tezy o nieżywej naturze wirusów. Z drugiej strony podobieństwa między „dużymi wirusami“, jak krowianka, psittakoza, a małymi bakteriami, jak również Rickettsiami, o których żywej naturze nikt nie wątpił, komplikowały tę sprawę. Zjawili się zwolennicy poglądu, że grupa wirusów jest wogóle tworem sztucznym, że trzeba odróżnić wirusy duże, żywe, od wirusów małych, nieożywionych, posiadających charakter fermentów. Spór dotychczas nie jest całkowicie rozstrzygnięty, jednak raczej przeważa pogląd zwolenników teorii o żywej naturze wszystkich wirusów. Teza Pasteura o nieistnieniu samoródtwa, wspólnie obroniona przez niego około 100 lat temu, rozciągałaby się również i na wirusy. Tezę tę możnaby ująć lapidarnie w zdanie „Omne virus e viro“.

Wymiary wirusów, obliczone przez Elforda, zostały w znacznym stopniu potwierdzone przy pomocy innych metod, jak np. metody

frakcjonowanego wirowania, zwłaszcza przy użyciu ultrawirówek. Metoda, która jednak całkowicie zrewolucjonizowała wirusologię i która stała się tym dla wirusologii, czym mikroskopia klasyczna dla klasycznej bakteriologii, okazała się mikroskopia elektronowa. Po przedwstępnych pracach Martona (1934), Martina i współpr. (1937) udało się w roku 1938 udoskonalić mikroskop elektronowy do tego stopnia, że można było uzyskać powiększenia od kilkumastu do kilkudziesięciu tysięcy razy (Ruska i współpr.). Wiązka promieni świetlnych (czy pozafioletkowych, co pozwoliło wyjść poza granice widzialności zwykłego optycznego mikroskopu, ale tylko w stopniu niezbyt znacznym) zastąpiona jest w mikroskopie elektronowym przez wiązkę elektronów, odchylaną przez odpowiednie silne elektromagnesy (istnieją zresztą różne systemy elektronowych mikroskopów). Przez użycie bardzo dużych napięć można wzmacniać siłę powiększania bardzo znacznie. Obrazy otrzymuje się na kliszach fotograficznych, obiekt musi być wysuszony całkowicie i musi znajdować się w próżni. W ten sposób, odmiennie niż przy mikroskopii zwykłej, nie jest możliwe obserwowanie żywych obiektów. Przez pokrywanie obiektu strumieniem pary złota lub chromu, padającym pod kątem, uzyskać można bardzo plastyczne zdjęcia wirusów. Dzięki mikroskopii elektronowej udało się bezpośrednio wizualnie określić rozmiary wirusów*), dobrze zgadzające się z wynikami poprzednio uzyskanymi, oraz w dużej mierze określić morfologię wirusów (z zastrzeżeniem czynnika kurczenia się). M. in. ważną zdobyczą tutaj jest wykazanie skomplikowanej budowy pewnych bakteriofagów, posiadających główkę i ogonek, z wyglądu przypominających kijanki, czy plemniki. Ogoniastym jest również wirus wywołujący chorobę Newcastle u kur. Posiadanie takiej budowy przez nieożywione czasteczki nie wydaje się bardzo prawdopodobne. Większość wirusów posiada jednak budowę zewnętrzną, kulistą lub zbliżoną do kulistej. W obrębie niektórych czastek wirusowych stwierdzono pewne zagęszczenie materii, co interpretuje się jako wyróżnicowanie analogiczne do komórkowego (substancja jądrowa i protoplazmatyczna).

Dyskusje na temat ożywionej czy nieożywionej natury wirusów ożywiły się bardzo dzięki niesłychanie frapującemu odkryciu uczonego amerykańskiego Stanleya, pracującego w Instytucie Rockefellera w Princeton. W roku 1935 udało się mu uzyskać wirus choroby mozaikowej tytoniu w postaci kryształicznej. Kryształy te mają postać dłu-

*) Metoda ta nie jest o wiele doskonalsza od metod pośrednich, wyżej opisanych, ponieważ wysuszenie powodować może jako czynnik błędu kurczenie się czastek wirusowych.

gich igieł i mają charakter kryształów płynnych. Strukturę już bez zastrzeżeń krystaliczną, analogiczną do struktury np. chlorku sodu, mają kryształy wirusu innej choroby roślinnej: „bushy stunt“ pomidorów. Kryształy te mają istotnie kształty, z którymi nasze dotychczasowe poglądy na istotę życia nie bardzo mogą się godzić. Stanley w swoich pierwszych pracach uważał odkrycie krystalicznej postaci wirusowej jako dowód istoty nieożywionej ich. Jednak w pracach ostatnich dość wyraźnie cofa się z tego stanowiska. Klasyczne poglądy na istotę życia muszą ulec wobec ostatnich zdobyczy wirusologii pewnej modyfikacji. Należy liczyć się z możliwością istnienia tworów ożywionych, co prawda bardzo prymitywnych, o charakterze kryształów. Wykryto już również krystaliczne wirusy zwierzęce, jak np. wirus brodawczaka królików.

Podział wirusów można przeprowadzić na podstawie różnych zasad klasyfikacyjnych. Mowa już była o podziale według gospodarzy na wirusy zwierzęce i ludzkie, roślinne, bakteryjne. Inna linia podziału — na wirusy krystaliczne i niekrystaliczne, znów inna — na wirusy duże i małe. Jeżeli chodzi o ten ostatni podział, to ważne jest stwierdzenie, że u wirusów dużych znajduje się pewna ilość fermentów, aczkolwiek niewielka. U wirusów małych fermentów wogóle nie znaleziono. Jest więc rzeczą jasną, że wirusy, przynajmniej mniejsze, nie mogą posiadać własnej, niezależnej od gospodarza, przemiany materii. A co za tym idzie, nie mogą żyć i rozmnażać się poza ustrojem swoich gospodarzy, do których metabolizmu jako pasożyty są włączone. Tłumaczy to biochemicznie, dlaczego wirusy są pasożytami bezwzględnie i nie mogą prowadzić życia wolnego, na własny rachunek. Właśnie ta cecha bezwzględnego pasożytnictwa jest najważniejszą cechą wspólną wszystkich wirusów, biologicznie ważniejszą, niż małe rozmiary, warunkujące ich przesączalność. Stąd też dawniej powszechnie stosowana nazwa wirusów czy zarazków przesączalnych jest ostatnio coraz mniej używana, do czego przyczyniło się również do pewnego stopnia i wykazanie istnienia małych postaci bakteryjnych, przechodzących jak i wirusy przez filtry bakteryjne.

W obrębie wirusów ludzkich i zwierzęcych odróżniamy postacie, obdarzone specjalnym powinowactwem do niektórych tkanek, które w sposób mniej lub bardziej wybiórczy przede wszystkim są przez te poszczególne zarazki atakowane. Odróżniamy w ten sposób zarazki neurotropowe (np. wirus wścieklizny), zarazki pneumotropowe (np. wirus grypy), dermatotropowe (np. wirus krowianki), organotropowe, atakujące inne narządy (np. *virus hepatitis infectiosa*). Ta ostatnia nazwa zresztą nie jest bardzo logiczna, bo i neuro- i pneumotropowe wirusy etc. atakują przecież pewne narządy, jednak nazwy te się dość przyjęły. Również nie należy przypuszczać, że np. zarazek

dermotropowy atakować może tylko skórę, zarazek np. pneumotropowy tylko płuca, czy górne drogi oddechowe. Chodzi tu raczej o klasyfikację dla celów praktycznych, a ten warunek praktyczności ona spełnia.

Diagnostyka chorób wirusowych do niedawna jeszcze opierała się prawie wyłącznie na podstawach klinicznych. Dopiero w czasach ostatnich wypracowana została metodyka badań laboratoryjnych: izolacja wirusów i określanie gatunku wyizolowanego wirusa oraz próby serologiczne z antygenami, uzyskanymi z wyizolowanych wirusów. Ponieważ wirusy, nie mogą rozmnażać się poza obrębem pasywowanych przez nich komórek, hodowanie wirusów *in vitro*, analogiczne do hodowania bakterii, nie jest możliwe. Rolę próbki z bulionem czy płytki z agarom musi tu przejąć żywe zwierzę doświadczalne. Do tych celów używa się w wirusologii najrozmaitszych zwierząt. Jednak najpospolitszymi i najwygodniejszymi w pracy są gryzonie, a to zwłaszcza myszy i szczury (różnych gatunków). Do celów specjalnych używa się świnek morskich, królików, małp oraz dość niezwykłych zwierząt doświadczalnych, jak chomiki, fretki, kury. Uzyskiwanie czystego materiału wirusowego ze zwierząt doświadczalnych, zakażonych odnośnymi wirusami, nie zawsze jest łatwe, ponieważ zwierzęta te mają wiele własnych chorób wirusowych. Wobec tego uzyskany wirus nie zawsze jest tym, którym sztucznie zwierzę zakażono, a może się okazać własnym wirusem tego zwierzęcia, czy to wywołującym samoistną chorobę, czy też istniejącym w postaci utajonej u nościela. Konieczność używania dużych serii zwierząt doświadczalnych, co jest związane ze znacznymi kosztami, konieczność czekania na wyniki niekiedy przez długi okres czasu — to są inne ujemne strony używania zwierząt do hodowania wirusów. Dlatego też uznać należy za wielkie odkrycie wprowadzenie do techniki wirusologicznej rozwijającego się jaja kurzego jako namiastki zwierzęcia doświadczalnego z jednej strony, pożywki sztucznej — z drugiej. Pierwszą próbę w tym kierunku zrobił już Rous i Murphy w roku 1911 w odniesieniu do wirusa, wywołującego mięsaka kur. Jednak próby te nie miały większego oddźwięku. Dopiero po 20 latach Goodpasture wprowadził rozwijający się zarodek kurzy jako właściwą „pożywkę“ do wirusologii. Odtąd jajo kurze robi błyskawiczną karierę w laboratoriach wirusologicznych (i rickettsiologicznych), a ostatnio nawet zaczyna zdobywać teren i w pracowniach, poświęconych klasycznej bakteriologii. Jajo kurze ma istotnie duże zalety jako materiał do hodowania wirusów. Jest ono jalone i nie może zaciemnić wyników przez podstawienie własnych wirusów na miejsce wstrzykniętych. Zarodek rozwijający się jest obdarzony wyjątkowo żywą przemianą materii, dając przez to pasożytniczym cząstkom wirusowym wyjątkowo do-

godne środowisko do rozmnażania się. Poza tym zaś procesy odpornościowe w nim praktycznie biorąc nie istnieją, wobec czego samoobrona ustroju przed atakującymi wirusami, powodująca w wielu przypadkach „nieprzyjmowanie się” infekcji u zwierzęcia doświadczalnego (m. in. u wyklutego kurczęcia) nie wchodzi w rachubę. Jest to przyczyna, dla której rozwijające się jajo kurze stanowi dobry teren rozmnażania się bardzo dużej ilości rozmaitych wirusów. Można śmiało powiedzieć, że wprowadzenie techniki jajowej było tym dla wirusologii, czym wprowadzenie sztucznych pożywek bulionowych, żelatynowych i agarowych przez Pasteura i Kocha dla bakteriologii klasycznej. Technika zakażenia jaja stoi obecnie bardzo wysoko. Można wprowadzać zarazki do płynów zewnątrz-zarodkowych, do woreczka żółtkowego, na błony zarodkowe, do samego zarodka, do mózgu nawet. Można również zakażać jajo przez wstrzykiwanie dożylnie!

Różne wirusy różnie rosną w zależności od drogi wprowadzenia ich. Niektóre wirusy, jak np. wirusy krowianki, grypy, mięsaka *Roussa*, dają bardzo charakterystyczny wzrost na błonach jajowych, co ma pewne znaczenie diagnostyczne (Burnet). Z ilości powstających „kolonii” można ewentualnie zorientować się o ilości cząstek wirusa w materiale wyjściowym, który posłużył do zakażenia jaja. Przez hodowlę masową można uzyskać z szeregu wirusów szczepionki jajowe, które w dużej mierze zdały egzamin w praktyce, jak np. szczepionkę przeciwko grypie u ludzi, szczepionkę przeciwko chorobie Newcastle u kur. Tutaj wspomnę o bardzo ważnym fakcie przyrzadzania tych szczepionek (w odniesieniu do ludzi): należy je oczyszczać jak najbardziej z białka kurzego, aby nie wywołać ewentualnie uczulenia na jajko lub mięso kurze, co może później u szczepionych spowodować nieprzewidywalne komplikacje natury alergicznej. Zakażone jajo stanowi również materiał, z którego uzyskuje się antygeny do badań serologicznych.

Inną jeszcze, mniej używaną w praktyce metodą hodowania wirusów, jest używanie jako podłoża hodowli tkanek.

Bardzo ważne dla określenia wyhodowanego wirusa względnie dla rozpoznania podejrzanego w kierunku wirusowych chorób stały się metody serologiczne. Bardzo prosta i elegancka jest wprowadzona w roku 1941 przez Hirsta metoda hemaglutynacji krwinek kurzych przez wirus grypy. Dzięki tej prostej metodzie, przypominającej zwykłą hemaglutynację ludzką dla określenia grup krwi, można stwierdzić jakościowo i ilościowo wirus grypy oraz — co jest bardzo ważne dla badań masowych — poziom antyciała przeciw grypie w surowicy ludzkiej. To ostatnie jest możliwe przez zastosowanie z a h a m o w a -

nia hemaglutynacji. Aglutynację krwinek kurzych (i niektórych innych gatunków również) powodują same cząstki wirusa grypy. Jeżeli jednak zostają one uprzednio poddane działaniu zwróconych przeciwko nim antyciał, tracą zdolność aglutynacyjną. Jeżeli więc mamy zawiesinę wirusa grypy (w praktyce: zebrany płyn chorio-allantooidalny z zakażonych wirusem grypy jaj kurzych), aglutynującą do pewnego rozcieńczenia krwinki kurzych, to przez odpowiednie rozcieńczenia badanej na antyciała surowicy ludzkiej (lub zwierzęcej) możemy uzyskać stężenie graniczne surowicy, która jeszcze całkowicie hamuje aglutynację przez odpowiednie rozcieńczenie wirusa. W ten sposób można ująć ilościowo zarówno wirus jak i swoiste przeciw-wirusowe antyciała. Metoda jest ważna m. in. i dlatego, że dotyczy się nie tylko grypy ale jeszcze kilku innych wirusów, zachowujących się wobec krwinek kurzych w podobny sposób jak wirus grypy. Do tych wirusów należą np. zarazki choroby Newcastle, parotitis epidemica, krowianki, zakaźnej ectromelii. Te ostatnie dwa wirusy zresztą zachowują się w odczynie Hirsta o tyle odmiennie, że nie wywołują same hemaglutynacji, ale czynią to za pośrednictwem dających się od nich oddzielić hemaglutynin.

Próba Hirsta, bardzo prosta i łatwa w wykonaniu, ma jednak znaczenie ograniczone, ponieważ może być stosowana tylko w odniesieniu do niewielkiej ilości wirusów. Znacznie szerszy zasięg posiada natomiast inna metoda serologiczna, coraz częściej i z coraz lepszym skutkiem stosowana w wirusologii i nauce o Rickettsiach. Metodą tą jest wiązanie dopełniacza. Metodą tą nie odbiega od klasycznego Wassermanna. Ostatnio jest tendencja do kształtowania odczynu tego w sposób ilościowy (metodyka KoImera lub — bardziej skomplikowana — Maltanerów). Antygeny uzyskuje się z materiału zwierzęcego (mózg, płuca etc.) lub jajowego (płyny pozaembrionalne, zawiesina z zarodka etc.). Ostatnio opracowana została bardzo dobra metoda uzyskiwania antygenów wirusowych lub rickettsiowych za pomocą strącania alkoholem metylowym (Cox, Koprowski, van der Scheer, z Laboratorium Lederle Pearl River). Miałem okazję pracować z tymi antygenami w Pearl River; istotnie wyniki są bardzo wyraźne. Wiązanie dopełniacza staje się coraz bardziej powszechną metodą serologiczną w wirusologii. Przy jej pomocy możemy zarówno identyfikować szczepy wyizolowanych wirusów, sporządzając z nich antygeny i próbując je za pomocą znanych surowic odpornościowych, jak i stwierdzać w surowicy chorych obecność wiążących dopełniacz przeciwciał ze znanymi antygenami wirusowymi. To drugie ma raczej większe znaczenie, gdyż odpada trudne i żmudne izolowanie zarazki. W ten sposób dzięki metodzie

wiązania dopełniacza wzbogaconą została praktyka diagnostyczna w chorobach wirusowych (i zbliżonych do nich chorobach rickettsiowych). W każdym laboratorium serologicznym, w którym wykonuje się odczyn Wassermana, mogą być robione badania nad wiązaniem dopełniacza w chorobach wirusowych. Trzeba tylko posiadać odpowiednie antygeny. Np. jeżeli ma się do czynienia z przypadkiem zapalenia mózgu, należy zbadać pobraną surowicę, na jej zdolność wiązania dopełniacza z antygenami wszystkich chorób encefalitycznych, które mogą być obecne w danym kraju. Jako przykład może służyć następujące wydarzenie w Laboratorium dra Coxa. Z małego miasteczka w stanie Ohio przysłano do zbadania w kierunku gorączki Q (niedawno opisanej choroby rickettsiowej) krew chorej, której sprawa gorączkowa miała niezupełnie jasne objawy. Surowicę nastawiono z całym szeregiem ewentualnie wchodzić mogących w rachubę antygenów. Okazało się, że surowica wiązała dopełniacz tylko z antygenem kleszczowej gorączki Colorado (niedawno opisanej choroby wirusowej). Wynik został przetelegrafowany do lekarza leczącego z zapytaniem, czy gorączka Colorado mogłaby tu wchodzić w rachubę. Z otrzymanej nazajutrz depeszy dowiedzieliśmy się, że chora przed przybyciem do stanu Ohio i zachorowaniem spędziła urlop w Colorado i była pokluta przez kleszcze. W ten sposób dzięki wiązaniu dopełniacza sprawa ta została całkowicie wyjaśniona.

Inną jeszcze metodą serologiczną, stosowaną z powodzeniem w badaniach wirusologicznych, jest próba neutralizacyjna. Wirus, zakażający w sposób znany odpowiednio zwierzęta doświadczalne, zostaje poddany działaniu surowicy chorego i przebadany następnie na swoją siłę zakaźną. Jeżeli nastąpiło wygaśnięcie infekcyjności (= neutralizacja wirusa), to jest to dowodem, że w surowicy istniały antyciała, które potrafiły ten wirus zneutralizować. Oczywiście można tę metodę stosować i w przeciwnym kierunku: mając surowice o znanych antyciałach określać w ten sposób nieznanne wirusy. Metodyka ta jest o wiele trudniejsza, dłuższa (wynik wiązania dopełniacza otrzymujemy po 24 godzinach najpóźniej, tutaj trzeba czekać niekiedy do 2 tygodni) i kosztowniejsza, aniżeli wiązanie dopełniacza. Raczej używa się jej dla celów ściśle naukowych, a nie dla diagnostyki praktycznej.

Wreszcie wspomnieć jeszcze należy w związku z zagadnieniami diagnostycznymi o ważności stwierdzania pewnych faktów natury ekologicznej. A więc przede wszystkim ważne jest w szeregu chorób wirusowych poszukiwanie przenosieli (wektorów), zwłaszcza stawonogów, przenoszących te choroby. Dalej takim czynnikiem może się okazać mleko, krew (np. transfuzja lub hemoterapia może wywoływać żółtaczkę zakaźną).

Jak widzieliśmy z omawiania spraw diagno-

stycznych, dużą rolę w procesach odpornościowych w chorobach wirusowych odgrywają antyciała. Poza znanymi z bakteriologii klasycznej i immunologii aglutyninami, ciałami wiążącymi dopełniacz, podnieść tu należy zwłaszcza antyciała neutralizujące, nie mające bliższych analogii wśród antyciał przeciwbakteryjnych. Jak wykazały badania doświadczalne, dużą rolę odgrywa w procesie chorobowym również odporność miejscowa i tkankowa. Tak np. pewne wirusy neurotropowe, które wywołują zawsze śmiertelne zakażenie zwierząt doświadczalnych przy wstrzyknięciu ich do mózgu, podane podskórnie mogą dać zakażenie bezobjawowe. Zakażenie to może być dostatecznie skuteczne, aby wywołać trwałą odporność. W innych znów przypadkach np. można za pomocą szczepienia ochronnego wywołać odporność na zakażenie drogą podskórną u zwierząt wrażliwych poprzednio na wstrzykiwanie podskórne i domózgowe, odporność na zakażenie drogą podskórną. Natomiast przy zakażeniu domózgowym zwierzę ginie. W wielu przypadkach stwierdza się odmienną wrażliwość u zwierząt młodych i starszych. Również stan odżywienia odgrywa dużą rolę. W niektórych wypadkach odporniejsze są zwierzęta gorzej odżywione, w innych zwiększona wrażliwość powoduje niedobór witaminowy itd. Jednym z najciekawszych zjawisk w dziedzinie odporności przeciwko wirusom jest tak zwane zjawisko interferencji. W pewnych wypadkach zakażenie jednym szczepem wirusowym blokuje komórki przed zakażeniem innym szczepem — tego samego lub innego nawet gatunku wirusowego. Jeżeli szczep blokujący zostaje tak dobrany, że jest bardzo mało zjadliwy i nie wywołuje objawów chorobowych, a jednocześnie potrafi zamknąć drogę dla wniknięcia szczepu zjadliwego, mocno chorobotwórczego, to przy zastosowaniu szczepu 1 jako szczepionki uzyskuje się ochronę przed zakażeniem szczepem 2. W ten sposób dzięki zjawisku interferencji można było otrzymać dobrze działające szczepionki ochronne przeciw różnym chorobom wirusowym. Tak np. udało się uchronić lisy przed nosówką, wstrzykując im zawiesiny żywego i zupełnie niechorobotwórczego dla nich szczepu nosówki. Po tym pierwszym sukcesie odnośnie badania są kontynuowane i można się spodziewać, że niezadługo skorzystamy z interferencji w odniesieniu do nosówki psów, jak również i w innych chorobach zwierzęcych i ludzkich.

Leczenie spraw wirusowych jest o tyle trudne, że chemoterapia ich jest jeszcze w powijkach. Tylko w stosunku do kilku dużych wirusów, jak psittakoza, *lymphadenoma venereum*, *trachoma* posiadamy środki chemiczne o działaniu leczniczym: penicylinę i sulfamidy. W stosunku do wszystkich innych wirusów środki te zawodzą. Zdani jesteśmy na leczenie metodami biologicznymi: przez dostarczanie antyciał (bierne uodparnianie) lub antygenów (czynne

uodparnianie, które może być stosowane przy długim okresie inkubacyjnym, np. leczenie wścieklizny). Do seroterapii używa się albo surowic odpornościowych, albo surowic ozdrowieńców. Ponieważ odporność na cały szereg chorób wirusowych trwa po ich przebyciu przez całe życie i przez całe życie po przebyciu choroby obecne są we krwi antyciała o swoistych działaniach przeciw wirusom, które daną chorobę wywołały, można w szeregu przypadków uciec się po prostu do krwi lub surowicy ludzi, lub zwierząt, którzy kiedyś taką chorobę przebywali. Za pomocą metod chemicznych i fizyko-chemicznych można antyciała, obecne we krwi, skoncentrować. Jak się okazało obrzymia większość antyciał obecna jest w pewnej frakcji globulinowej osocza wzgl. surowicy, frakcji γ (gamma). Otóż te gammaglobuliny uzyskane z krwi dorosłych (to znaczy praktycznie biorąc ludzi, którzy kiedyś przebyli odrę) są doskonałym środkiem leczniczym w odrze dzieci (oraz w tych nielicznych przypadkach, kiedy na odrę chorują dorośli). Wspomnieć jeszcze należy o próbach leczenia chorób wirusowych przy pomocy tego samego zjawiska interferencji, które poznaliśmy wyżej jako metodę zapobiegawczą. Pod tym względem istnieje całkowita analogia między leczeniem żywymi szczepionkami a interferencją.

Bardzo ważne są zagadnienia epidemiologii i epizootologii chorób wirusowych. Ostatnio zajmował się nimi szczególnie wydatnie uczony australijski Frank M. Burnet, który podchodzi do nich z punktu widzenia ekologii samego zarazka. Jest on rozpatrywany jako istota żywa, wymagająca dla przeżycia i zachowania gatunku zarówno przystosowania się do warunków, istniejących w ustroju gospodarza, jak i możliwości wydstawiania się z zakażonego ustroju i przechodzenia na inne osobniki. Z punktu widzenia korzyści dla gatunku, wywołanie przez zarazek ciężkiej choroby wcale nie musi być uważane za dodatnie: silny atak może mobilizować silną obronę, a w razie jej niepowodzenia i skończenia się choroby śmiercią gospodarza jest to przeważnie jednoznaczne i ze śmiercią zarazka. Bardziej korzystne jest natomiast wywołanie choroby małoobjawowej lub nawet bezobjawowej, charakteryzującej się istnieniem pewnej równowagi między zarazkiem a tkankami gospodarza i umożliwiającej zarazkowi bardzo długie współżycie z gospodarzem. Takim przykładem przejścia zakażenia ostrego w przewlekłe bezobjawowe jest zwykła opryszczka, *herpes labialis*. Przy pierwszym zetknięciu z człowiekiem, zwykle w wieku dziecięcym, wirus opryszczki wywołuje ostre zapalenie jamy ustnej, po zejściu którego, wirus jako kommensal już a nie jako właściwy zarazek, trwać może w ustroju do końca życia tego ostatniego. Od czasu do czasu na skutek zadziałania szczególnych warunków, jak np. przebycia pneumokokowego zapalenia płuc, czy

zadziałania ostrego słońca górskiego, istniejący w stanie utajonym zarazek opryszczki może ujawnić się w postaci typowego *herpes labialis*, z resztą najczęściej również infekcji bardzo łagodnej. Przeważnie świeże zetknięcie się gatunku zakażającego z gatunkiem pasożytnawym powoduje ostre i ciężkie schorzenia, ewentualnie występujące w postaci dużych epidemii czy epizootii. Natomiast długotrwały kontakt między zarazkiem a gospodarzem (w sensie filogenetycznym) ma jako wynik wzajemnego przystosowania się, przejście w łagodną postać endemiczną, czy enzoootyczną. Według Burneta większość chorób wirusowych ludzkich należy raczej do tego pierwszego rodzaju, chorób stosunkowo „młodych”. Związane jest to zapewne ze stosunkowo młodym wiekiem filogenetycznym gatunku „*homo sapiens*” oraz z tym, że większość chorób człowieka przeszła na niego od zwierząt, u których odpowiednie zarazki zadomowiły się o wiele wcześniej. W ten sposób większa część naszych chorób ludzkich jest pochodzenia odzwierzęcego, — częściowo w sensie aktualnym (jak o tym była mowa wyżej), jeszcze bardziej w sensie historycznym. Dlatego też jest rzeczą zrozumiałą, że dla wielu chorób ludzkich poszukiwać należy rezerwuarów zarazka w świecie zwierzęcym. Z całą pewnością taki rezerwuwar został znaleziony np. w gorączce Q, chorobie o typie grypy, w której często dochodzi do powstania zapalenia płuc z bardzo tylko małymi objawami fizykalnymi. Choroba ta wykryta została w Australii, w Queensland (stąd nazwa - nieco dziwna - gorączki Q). Wywołuje ją drobna *Rickettsia*, przechodząca przez filtry bakteryjne, *Coxiella burnetii*. Zarazek ten ma aż kilka rezerwuarów zwierzęcych. Znajdowano go zarówno u ssaków (bydło) i torbaczy (*Isodon torosus*), jak i u kleszczy, które pasożytują na nich. Zarówno u jednych, jak i u drugich *Coxiella burnetii* nie wywołuje objawów chorobowych. Jeżeli natomiast dostanie się do człowieka, co zdarza się dość rzadko, to powstaną tu typowe przypadki gorączki Q. Opisane one zostały niedawno w Szwajcarii i Francji, jest więc zupełnie możliwe, że choroba ta zjawi się i u nas. Najczęściej spostrzegano małe epidemie u ludzi, pracujących w rzeźniach. Choroba przenoszona była z bydła. Interesującym zagadnieniem jest, czy istnieje taki zwierzęcy rezerwuwar zarazka grypy ludzkiej. Dotychczas nie jest rozstrzygnięta kwestia, gdzie znajduje się zarazek grypy w okresie międzyepidemicznym. Być może poszukiwania za nim u zwierząt, żyjących w otoczeniu człowieka, pozwolą wyjaśnić tę sprawę. Istnieją bowiem wirusy zwierzęce, zbliżone do wirusa grypy ludzkiej. Jest jednak mało prawdopodobne, by szukać należało tego źródła u świń, zakażonych wirusem grypy świńskiej. Tu raczej mamy do czynienia z rzadkim przypadkiem usadowienia się choroby ludzkiej u zwierzęcia. Albowiem przed

rokiem 1918, kiedy zjawiała się wielka pandemia influenzy ludzkiej (tzw. hiszpanka), influenza świńska nie była znana. A ponieważ istnieją zarówno podobieństwa natury klinicznej, epidemiologicznej jak i immunologicznej między influenzą świńską a influenzą ludzką typu A, wydaje się prawdopodobne, że to w czasie pandemii ludzkiej influenzy zarazek przeszedł na świnię i (po zasocjowaniu się z bakterią *haemophilus influenzae suis*) zaczął wywoływać epidemie influenzy świńskiej. Jest rzeczą bardzo ciekawą, że wirus influenzy „posłużył się” u świń, celem propagowania swego istnienia, zakażaniem pasożyta świń, tzw. robaka płucnego (niczenie z gatunków *cheirostrongylus elongatus* i *metastrongylus pudentectus*), u którego zakażone zostają jaja, polykane następnie przez dżdżownicę; tu odbywają się stadia larwalne robaków. Świnią pożera dżdżownicę, zakażając się larwami robaków płucnych i uzyskując wirus w postaci ulajonej. Istnieje on w dojrzałych robakach i nie wywołuje objawów chorobowych u świń tak długo, jak długo nie nastąpi zsumowanie dwóch czynników: zakażenia przez *haemophilus influenzae suis* i powstawanie zimnych i wilgotnych pogód. Ten skomplikowany cykl został dokładnie przebadany i wyjaśniony przez Shope'a. Jeżeli by istotnie influenza świńska była nową chorobą tego gatunku, włączenie się wirusa do cyklu rozwojowego pasożyta wielokomórkowego świni byłoby niezmiernie interesującym schwytem „in flagranti” zarazka, wykorzystującego istniejące już przedtem skomplikowane stosunki biologiczne między gospodarzem a jego pasożytem do włączenia się w cykl życiowy tych obydwóch gatunków, spełniających dla wirusa rolę gospodarza właściwego i gospodarza pośredniego.

Wspomniana wyżej psittakoza i ornitoza są przykładami choroby typowo odzwierzęcej, w której zaczyna przejawiać się tendencja do usamodzielniania się w kierunku czysto ludzkiego schorzenia. Jeżeli wirusy tej choroby „zrobią karierę” u człowieka i staną się zarazkami, przechodzącymi z jednego człowieka na drugiego, będzie rzeczą bardzo ciekawą stwierdzenie, czy ich własności biologiczne nie ulegną zmianie, czy nie powstanie nowa odmiana czy nawet gatunek wirusa, odmienny od do-

tychczas znanych szczepów psittakozy i ornitozy. Mamy zresztą wśród tych i pokrewnych wirusów całą grupę, do której należy m. inn. i tak typowo ludzka infekcja, jak *lymphogranuloma inguinale*. Mamy tu również zarazki myszy, kotów i całego szeregu innych zwierząt. Wyjaśnienie stopnia pokrewieństwa a nawet zagadnienia, czy ma się tu do czynienia z odmiennymi szczepami jednego zarazka czy też z różnymi gatunkami wirusowymi, nie zostało dotychczas dokonane.

Ciekawe są związki immunologiczne i „pokrewieństwo patogenetyczne” między wirusami poliomyelitu mysiego (wirus Theilera), poliomyelitu ludzkiego (choroby Heine—Medina) i poliomyelitu świńskiego (choroby cieszynskiej). Gdyby wirus choroby ludzkiej miał pochodzić z wirusa choroby zwierzęcej, byłby to jeszcze jeden przykład powstania usamodzielnionej choroby ludzkiej, początkowo będącej chorobą odzwierzęcą. Jako proces biologiczny, który prowadzi do tego rodzaju zmiany gospodarza, przyjąć należałoby w myśl poglądów Burneta mutację zarazka. Zresztą wciąż czynione są poszukiwania w kierunku znalezienia zwierzęcego rezerwuaru wirusa poliomyelitu.

Powyższe przykłady, z konieczności niezbyt licznie i krótko omówione, ilustrują jednak dostatecznie wyraźnie, niezmiernie bliskie więzy, istniejące między zarazkami chorób ludzkich i zwierzęcych, między chorobami wirusowymi zwierząt i ludzi. Tylko ścisła współpraca między bakteriologami i epidemiologami ludzkimi a bakteriologami weterynaryjnymi i epizootologami może przyczynić się do rozwiązania wielu zagadnień z pogranicza, wielu kwestii wspólnych, a nierozwiązanych dotychczas. Wydaje się, że poza kontaktami osobistymi, wymianą asystentów z katedr pokrewnych, przyjmowaniem udziału w posiedzeniach obopólnych towarzystw naukowych, informowaniem o zdobytych doświadczeniach na łamach obopólnych czasopism naukowych, byłoby rzeczą nad wyraz wskazaną przeprowadzanie wspólnych prac doświadczalnych i teoretycznych przez przedstawicieli ludzkiego i weterynaryjnego kierunku wspólnej nauki. Wielki czas, by zerwać z dotychczasową izolacją między medycyną a weterynarią i naodwrot.

Zakład Szczegółowej Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Poznańskiego.

Kierownik: Prof. dr. TADEUSZ VETULANI

MGR. INŻ. HENRYK KRZYŻANIAK

Uwagi o Państwowej Stadninie Koni w Posadowie, na tle wrażeń z wycieczki

Report on a visit to the State Stud of Horses at Posadowo.

Dążąc do kontaktu i współpracy z ważniejszymi ośrodkami hodowlanymi na terenie Wielkopolski, Zakład Szczegółowej Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Poznańskiego urządził

w dniu 27 listopada 1948 roku wycieczkę hodowlaną dla studentów 3-go i 4-go roku rolnictwa na Wydziale Rolniczo - Leśnym U. P. do Państwowej Stadniny Koni w Posadowie,