

I. DURLAKOWA, T. SOBIECH, Z. WACHNIK, J. ZWIERZ, J. ZWIERZCHOWSKI

Wrażliwość leptospir na antybiotyki in vivo

Z Zakładu Badań nad Leptospirozą Instytutu Weterynaryjnego
Kierownik: prof. dr JÓZEF ZWIERZ
i z Katedry Epizootiologii Wydziału Weterynaryjnego WSR we Wrocławiu
Kierownik: doc. dr TADEUSZ SOBIECH

Lecznictwo schorzeń wywołanych przez leptospiry u ludzi i zwierząt ma długą i bogatą historię. Poza stosowaniem leczenia objawowego w różnych okresach czasu próbowano skutecznie walczyć z leptospirozą przy pomocy środków chemoterapeutycznych. Jednakże połączenia arsenowe, bizmutowe, antymonowe, akrydynowe, oraz inne preparaty nie zdały egzaminu. Również wprowadzenie do terapii tego schorzenia sulfamidów nie dawało skutecznych efektów, a nawet w szeregu przypadków pogarszało stan chorobowy. Surowica swoista daje dobre efekty lecznicze, o ile jest podawana wcześniej, w pierwszym okresie choroby. Często używa się ją w celach zapobiegawczych, przeprowadzając szczepienia osobników zdrowych w ognisku leptospirozy, bezpośrednio narażonych na zakażenie. Z chwilą zastosowania antybiotyków w leczeniu chorób zakaźnych zaczęto również interesować się wrażliwością leptospir na poszczególne preparaty. Obecnie istnieje już obszerne piśmiennictwo z zakresu leczenia leptospiroz przy pomocy różnych antybiotyków. Panuje jednak wśród badaczy duża rozbieżność poglądów na temat skuteczności w leptospirozie poszczególnych antybiotyków, tak w badaniach doświadczalnych (Herrell i Heilman, cyt. za Kilian (14), Brunner i Meyer (2), Warfołomiejewa (25), Larson i Griffiths, cyt. za Worfołomiejewa (25), Dunn i Thompson (4), Uhlenhuth i Schoenherr (24) i inni), jak w terapii klinicznej (Warfołomiejewa (25), Sohlioberg cyt. za Rimpau (18) Malacuti cyt. za Gsell (11) Kostrzewski Zwierz (29), Schlipkoeter i Beckers (21), Austoni (1) i inni), oraz w leczeniu zwierząt (Senze (23), Evy (5), Gancarz (9), Zwierz i Zwierzchowski (30), Jenny i Kanter (13), Intyre i Stuart (10), Mille i Cordier (17), Zisch (28), Schulze (22), Ferguson, Lococo, Smith i Hamdy (7), Bryan (3)).

Należy zaznaczyć, że wymienieni wyżej autorzy w rozmaity sposób stosowali antybiotyki, i w różnych okresach schorzenia, wywołanych przez różniące się pod względem zjadliwości typy zarazka.

BADANIA WŁASNE

Doświadczenia przeprowadzono na zwierzętach laboratoryjnych, przy czym do prób nad toksycznością antybiotyków użyto 70 świnek morskich (o wadze 220—550 g), 23 chomiki syryjskie (o wadze 85—105 g), 5 królików, natomiast do badań nad skutecznością anty-

biotyków użyto 209 świnek morskich, 197 chomików syryjskich i 40 królików. Mając na uwadze praktyczny aspekt prowadzonych prac, przy wyborze antybiotyków do badań doświadczalnych kierowano się przede wszystkim użyciem takich preparatów, które mogłyby być szeroko stosowane w leczeniu u ludzi i zwierząt, z uwagi na ich dostępność w obecnym okresie czasu.

W doświadczeniach nad określeniem wrażliwości leptospir używano następujące antybiotyki:

Penicillinum procainicum — sól prokainową penicyliny G „Polfa“ Chloromycetyna-D,L-Tre-1-p-Nitrofenylo-dwuchloroacetamid, 1, 3 Propandiol „Polfa“.

Aureomycin Hydrochloride Crystalline „Lederle“.

Terramycin Amphotere, Crystalline. Margue desosee d'oxytetracycline Amphotere „Pfizer“.

Didromycine - Dihydrostreptomycine Rhone-Poulenc a l'etat de sulfate „Specia-Paris“.

Przeprowadzenie badań laboratoryjnych nad skutecznością antybiotyków w eksperymentalnej leptospirozie (próby in vivo) wymagało użycia takich zwierząt doświadczalnych, które odpowiadałyby następującym warunkom: wrażliwość na zakażenie leptospiarami oraz tolerancji wobec stosowanych antybiotyków.

Jako zwierzęta doświadczalne odpowiadające pierwszemu warunkowi brano pod uwagę świnki morskie, chomiki syryjskie i bardzo młode króliki.

Toksyczność antybiotyków dla zwierząt doświadczalnych

Zagadnienie szkodliwości pewnych antybiotyków dla różnych zwierząt laboratoryjnych, a zwłaszcza ustalenie progu toksyczności, nie jest w dostępnym nam piśmiennictwie definitywnie rozstrzygnięte. Z uwagi na to wykonano szereg doświadczeń celem wyjaśnienia tego problemu w odniesieniu do preparatów, które zastosowano w naszych badaniach. W każdym doświadczeniu antybiotyki o odpowiednio przygotowanych stężeniach podawano zwierzętom doświadczalnym w tym samym dniu względnie po 24 godz. przechowywaniu w chłodni.

Penicylina

Sól prokainową penicyliny w roztworze płynu fizjologicznego podawano podskórnie jeden

raz dziennie, w zasadzie przez okres 3-4 dni w dawkach od 239 j. m./kg. wagi do 73170 j. m./kg wagi świnkom morskim, chomikom syryjskim i królikom.

Wyniki ilustruje tabela 1.

142,8 mg/kg przez okres 4 dni. Świnki morskie, którym podawano chloromycetynę w dawkach do 102 mg/kg okazały się niewrażliwe na działanie tego antybiotyku. W jednym przypadku przy podaniu dawki 142,8 mg/kg świnka

Tabela. 1. Kontrola toksyczności penicyliny.

Świnki morskie				Chomiki syryjskie		Króliki	
Dzienna dawka w j.m./kg	Ilość świnek m.	Dzień padnięcia po I-szej iniekcji	Uwagi	Dzienna dawka w j.m./kg.	Uwagi	Dzienna dawka w j.m./kg	Uwagi
239 - 634	4	-	Wszystkie świnki m. żyją	2353	Wszystkie zw. żyją	625	Wszystkie zw. żyją
1070 - 1164	3	-		4878		2353	
2120 - 2200	3	3 i 4	1 świnka m. żyje	7317	"	4440	
2702 - 3000	3	4,5 i 13	Wszystkie świnki m. padły	10000	"	8950	
3600 - 4100	6	4,5, 6, 7, 15	"	12500	"	11854	
5000 - 7015	3	6 i 13	"	16610	"	-	
9090 - 13000	2	2	"	20000	"	-	
20000	2	1 i 2	"	36500	"	-	
32000 - 39000	7	1,2, 6 i 7	"	37030	"	-	
69767 - 71900	3	3 i 4	"	73170	"	-	
				-	"	-	

Świnki morskie okazały się bardzo wrażliwe na działanie penicyliny, próg toksyczności wahał się około 2000 j. m./kg przy 3-dniowym podawaniu tego antybiotyku. Stwierdzono również padnięcia świnek morskich po jednorazowym podaniu penicyliny w dawkach 20000-30000 j. m./kg. Chomiki syryjskie i króliki okazały się nie wrażliwe na działanie penicyliny nawet w bardzo dużych dawkach (do 73170 j. m./kg).

Streptomycyna

Antybiotyk ten stosowano dwa razy dziennie przez 4 dni u świnek morskich w dawkach od 4,9 mg/kg do 166,6 mg/kg, oraz u chomików syryjskich od 75,5 mg/kg do 188,0 mg/kg. Świnki morskie jak i chomiki syryjskie w czasie podawania streptomycyny, oraz w okresie obserwacji nie wykazywały w zachowaniu żadnych odchyleń od normy. Wyniki podano w tabeli 2.

Chloromycetyna

Antybiotyk podawano świnkom doustnie 3 razy dziennie w dawkach od 16,1 mg/kg do

morska padła 5 dnia. Wyniki podano w tabeli 2.

Aureomycyna

Kontrolę nieszkodliwości tego antybiotyku przeprowadzono na świnkach morskich i chomikach syryjskich podając go *per os* 3 razy dziennie przez 4 dni (3 świnki otrzymały tylko jednorazową dawkę). Wyniki przedstawia tabela 3.

Wszystkie świnki morskie (poczynając już od dawki 0,98 mg/kg) okazały się bardzo wrażliwe na działanie aureomycyny i padły przy braku widocznych zmian anatomo-patologicznych w ciągu 3-8 dni po rozpoczęciu podawania tego antybiotyku. W poszczególnych przypadkach nawet jednorazowa dawka aureomycyny powodowała padnięcie świnek morskich. W jednej serii doświadczenia podawano równocześnie z antybiotykami witaminę B complex, jednak bez widocznego wpływu. Natomiast chomiki syryjskie znosiły wysokie dawki aureomycyny (75 mg/kg) i ich zachowanie przez 4-tygodniowy okres obserwacji nie wykazywało odchyleń od normy.

Tabela 2. Kontrola toksyczności streptomycyny i chloromycetyny.

Streptomycyna				Chloromycetyny	
Świnki morskie		Chomiki syryjskie		Świnki morskie	
Dzienna dawka w mg/kg	Uwagi	Dzienna dawka w mg/kg	Uwagi	Dzienna dawka w mg/kg	Uwagi
4,9	Zachowanie	75,5	Zachowanie	16,1	Zachowanie
9,5	zwierząt	102,0	zwierząt	23,4	zwierząt
16,9	normalne	188,0	normalne	45,3	normalne
28,2	"	-	-	60,2	"
57,1	"	-	-	102,0	"
70,0	"	-	-	142,8	świnka m. padła 5 dnia
105,0	"	-	-	-	
166,6	"	-	-		

Tabela 3. Kontrola toksyczności aureomycyny.

Świnki morskie			Chomiki syryjskie	
Dzienna dawka w mg/kg wagi	Ilość świnek mors.	U w a g i	Dzienna dawka w mg/kg wagi	U w a g i
0,98 - 1,30	3	Świnki m. padły 6 i 8 dnia	3,50	} Wszystkie zwierzęta żyją
1,97 - 2,80	2	" " " 5 i 7 dnia	6,80	
3,50	1	" " " 3 dnia	10,70	
5,50 - 5,70	2	" " " 5 dnia	23,40	
9,0 - 9,10	2	" " " 4 i 5 dnia	64,00	
16,60	1	" " " 5 dnia	75,00	
58,80	1	" " " 4 dnia	-	
4,60 +	1	" " " 4 dnia		
18,70 +	1	" " " 12 dnia		
21,40 +	1	" " " 7 dnia		

+ Świnki morskie otrzymały jednorazową dawkę aureomycyny.

Terramycyna

Działanie terramycyny na świnki morskie i chomiki syryjskie wypróbowano w doświadczeniu, którego wynik podaje tabela 4. Antybiotyk ten podawano doustnie 3 razy dziennie przez 4 dni.

Stwierdzono silne toksyczne działanie terramycyny na świnki morskie, które ginęły 5-7 dnia po rozpoczęciu podawania leku. Chomiki syryjskie dobrze znosiły podawanie tego antybiotyku.

W wyniku przeprowadzonych prób w kierunku toksyczności różnych antybiotyków dla

Tabela 4. Kontrola toksyczności terramycyny

Dzienna dawka w mg/kg wagi	Świnki morskie	Chomiki syryjskie	
	U w a g i	Dzienna dawka w mg/kg wagi	U w a g i
9,5	Świnka morska padła 5 dnia	21,22	} Wszystkie zwierzęta żyją
15,0	" " " 7 dnia	40,18	
28,6	" " " 6 dnia	50,00	
38,4	" " " 6 dnia	60,25	
40,0	" " " 5 dnia		

poszczególnych zwierząt doświadczalnych stwierdzono, że do eksperymentalnego zakażenia leptospirami i leczenia antybiotykami są przydatne niżej wymienione zwierzęta oraz antybiotyki:

świnki morskie — streptomycyna, chloromycetyna

chomiki syryjskie — penicylina, chloromycetyna, streptomycyna, aureomycyna, terramycyna

króliki — (młode) — penicylina.

Wrażliwość leptospir na antybiotyki w eksperymentalnym zakażeniu zwierząt doświadczalnych.

Do zakażenia zwierząt laboratoryjnych używano szczepu *L. icterohaemorrhagiae* Lis B. uzjadliwionego przez kilkakrotne pasażowanie na świnkach morskich i chomikach syryjskich. Do doświadczeń używano świnek morskich o wadze 180-280 g, chomików syryjskich o wadze 30-115 g i młode króliki o wadze 300-800 g, szczepiąc je dootrzewnowo zawiesiną narządów (wątroba, nerki) w płynie fizjologicznym (stosunek 1:6) w dawce 0,3 ml — chomiki syryjskie, 0,5 ml — świnki morskie i 2,0 — króliki. Szczep cechował się ustaloną zjadliwością,

powodującą u szczepionych zwierząt na 2-3 dzień po zakażeniu, podwyższenie wewnętrznej ciepłoty ciała, której punkt szczytowy przypadał 4-go dnia choroby (40,0-41,0 °C.), oraz występowanie zespołu typowych objawów klinicznych (żółtaczka widzialnych błon śluzowych i skóry, brak apetytu, nastroszenie włosa, regularny spadek wagi). Padnięcie świnek morskich następowało około 5 dnia po zakażeniu, chomików syryjskich od 4-6 dnia, królików — 4 i 5 dnia.

Tabela 5 zestawia okres przeżycia zwierząt zakażonych zjadliwym szczepem *L. icterohaemorrhagiae*, a nieleczonych (zwierzęta kontrolne w poszczególnych seriach doświadczalnych).

Wszystkie zwierzęta kontrolne wykazywały na sekcji typowe dla leptospirozy zmiany anatomo-patologiczne, a mianowicie: ogólną żółtaczkę, wybroczynowość w podskórzu, narządach jamy brzusznej, mięśniach, węzłach chłonnych, płucach (od wybroczyn do zawałów krwawych), wylewy krwawe pod otrzewną wzdłuż moczowodów. Nasilenie wyżej wymienionych zmian sekcyjnych wahało się w pewnych granicach. Dla porównania obrazów anatomo-patologicznych u poszczególnych osobników przyjęto w niniejszej pracy następujące oznaczenia:

Tab. 5. Zestawienie zwierząt kontrolnych użytych do badań w kierunku zjadliwości szczepu lept. *icterohaemorrhagiae*.

Zwierzę doświadczałne	Ilość padłych zwierząt po zakażeniu, dnia:							Nie padło szt.	Łącznie zakażono zwierząt kontrolnych
	3-go	4-go	5-go	6-go	7-go	8-go	10-go		
Świnki morskie	1	4	13	4	4	-	-	2	28
Chomiki syryj.	-	6	6	4	1	2	1	-	20
Króliki	-	2	3	-	-	-	-	2	7
R a z e m	1	12	22	8	5	2	1	4	55

+++ = oznaczenie zmiany wybitnie typowe (silna żółtaczką i nasiloną wybroczynowość)
 ++ = oznacza zmiany typowe (mierna żółtaczką i wybroczynowość)
 + = oznacza zmiany mało wyrażone (brak żółtaczką, pojedyncze wybroczyny)
 - = oznacza brak zmian — sekcja negatywna.

Z narządów wewnętrznych (wątroba, nerki, mózg) zwierząt padłych pobierano wycinki, z których sporządzano rozciery celem dokonania posiewów na podłożu Korthofa, względnie szczepień dalszych zwierząt.

Od osobników, które przeżyły doświadczenie pobierano krew z serca i nastawiano z surowicą próbę aglutynacyjno-lityczną przy zastosowaniu jako antygenów żywych szczepów leptospirowych należących do 10 różnych serotypów, a mianowicie: *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. pomona*, *L. mitis*, *L. sejroe*, *L. saxkoebing*, *L. autumnalis*, *L. australis* A, *L. australis* B.

Wrażliwość leptospir na poszczególne antybiotyki kontrolowano w kolejnych seriach doświadczeń, stosując antybiotyki równocześnie z zakażeniem zwierząt, względnie podając je po 24, 48, 72, a nawet po 120 godzinach po wprowadzeniu zarazków.

I. Penicylina

Do oceny wrażliwości leptospir na penicylinę użyto świnek morskich, chomików syryjskich i królików. Z uwagi na toksyczność penicyliny dla świnek morskich stosowano dawki nie przekraczające progu toksyczności. Poza tym podawano bardzo duże dawki tego antybiotyku w okresie objawów chorobowych, zwracając uwagę na żywotność leptospir w organizmie. Sól prokainową penicyliny G podawano drogą iniekcji 2 razy dziennie przez okres 4 dni. Wyniki doświadczeń przedstawia tabela 6.

2545 j. m./kg oraz 6600 j. m./kg. U świnki morskiej leczonej tym antybiotykiem w dawce 6600 j. m./kg wykazano 26 i 56 dnia po zakażeniu dodatni odczyn aglutynacyjno-lityczny w wysokości 1:800 z *L. icterohaemorrhagiae*, (Fakt przeżycia toksycznej dawki penicyliny nie jest dla nas dostatecznie jasny — możnaby to tłumaczyć opornością osobniczą). Zmiany sekcyjne u 33 świnek morskich przedstawiały się następująco: w 12% = +++, w 3% = ++, w 27% = +, natomiast nie stwierdzono zmian anatomo-patologicznych w 58%. Typowe zmiany (+++) obserwowano u świnek leczonych małymi dawkami (1026—1059 j.m./kg) oraz u świnek, u których penicylinę zaczęto podawać dopiero po 120 godzinach od zakażenia (21000 j.m./kg).

Narządami świnek morskich padłych bez objawów sekcyjnych wskazujących na leptospirozę i leczonych dawkami penicyliny: 69700 j.m./kg, 31200 j.m./kg, 34000 j.m./kg zaszczepiono następne świnki morskie, które padły 6, 7 i 15 dnia po zakażeniu, z typowymi (+++) zmianami sekcyjnymi, przy czym dalsze pasaży (II i III) wykazywały tę samą zjadliwość zarazka. Świnka morska, której podawano penicylinę w dawce 6400 j.m./kg przez 6 dni padła po 48 dniach, przy czym sekcyjnie stwierdzono wybroczyny w płucach (+). Serologicznie reagowała ona dodatnio 26 dnia w mianie 1:1600. Przeszczepione rozciery jej narządów wewnętrznych powodowały padanie świnek morskich 6 dnia z typowymi zmianami (+++) dla leptospirozy. Należy podkreślić, że na podłożu Korthofa wyhodowano leptospiry od zwierząt leczonych penicyliną w dawkach: 15000, 13800, 20600, 27500, 31200, 35700 j.m./kg, i nie wykazujących na sekcji zmian anatomo-patologicznych.

W jednej serii doświadczeń (wyniki nie są uwidocznione w tabeli 6) szczep leptospir okazał się mało zjadliwy dla świnek morskich

Tabela 6. Skuteczność penicyliny w eksperymentalnej leptospirozie u świnek morskich.

antybiotyk zastosowany po zakażeniu	D a w k i p e n i c y l i n y											
	800-2500 j.m./kg			2500-10000 j.m./kg			12000-25000 j.m./kg			25000-93000 j.m./kg		
	wyleczonych	padłych	Uwaga; Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni	wyleczonych	padłych	Uwaga; Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni	wyleczonych	padłych	Uwaga; Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni	wyleczonych	padłych	Uwaga; Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni
0 godzin	2	6	6	-	2	6	-	-	-	-	-	-
24 godzin	-	6	8	-	1	4	-	-	-	-	-	-
48-72 godzin	-	-	-	1	3	14	-	3	1	-	7	1
120 godzin	-	-	-	-	-	-	-	5	5	-	-	-
	2	12	7	1	6	10	-	8	4	-	7	1

Z powyższego zestawienia wynika, że od padnięcia penicylina uchroniła tylko 3 świnki morskie przy zastosowaniu dawek 1515 j.m./kg,

kontrolnych, które nie padły a stwierdzono u nich jedynie 35 dnia dodatnie odczyny serologiczne 1:50, 1:800. Pozostałe zwierzęta za-

raz po zakażeniu leczone penicyliną w dawkach 27500—51724 j.m./kg padały 4 i 5 dnia od zakażenia na skutek toksyczności antybiotyków. Z trzech takich świnek morskich wyhodowano leptospiry, które w dalszych pasażach wykazując wysoką zjadliwość powodowały padnięcie zwierząt 6 i 15 dnia z typowymi zmianami sekcyjnymi (+++).

Wrażliwość leptospir na penicylinę określono również w próbach biologicznych (2 serie) na młodych królikach.

Zestawienie wyników zawiera tabela 7.

Tabela 7. Skuteczność penicyliny w eksperymentalnej leptospirozie u królików.

Antybiotyko- zastosowa- no po zaka- żeniu w :	D a w k i p e n i c y l i n y								
	1500 - 7000 j.m./kg.			7000 - 17000 j.m./kg.			25000 - 30000 j.m./kg.		
	Ilość zwierząt		Obserwo- wano przed- łużenie choroby przecię- tnie o dn	Ilość zwierząt		Obserwowa- no przed- łużenie choroby przecię- tnie o dn	Ilość zwierząt		Obserwowa- no przed- łużenie choroby przecię- tnie o dn
	wyle- czo- nych	pad- łych		wyle- czo- nych	pad- łych		wyle- czo- nych	pad- łych	
0 godz.	2	2	1	2	-	-	-	-	-
24 godz.	-	2	7	2	-	-	-	-	-
48 godz.	2	-	-	-	2	4	1	-	-
72 godz.	-	1	0	-	2	0	-	-	-
	4	5	3	4	4	2	1	-	-

Doświadczenie przeprowadzone co prawda na małym ilościowo materiale wykazuje, że króliki leczone dawkami penicyliny od 1500 do 17000 j.m./kg zdrowiały w połowie przypadków. U ozdrowieńców stwierdzono jeszcze 51 dnia po zakażeniu miana aglutynacyjne w wysokości 1:400—3200. Na 10 wykonanych sekcji w 7 stwierdzono zmiany charakterystyczne dla leptospirozy. Pasaż z narządów królika leczonego penicyliną w dawce 1666 j.m./kg spowodował padnięcie świnki morskiej 10 dnia (sekcja +++), natomiast pasaż z królika leczonego dawką antybiotyku 15739 j.m./kg dał wynik ujemny.

Jednego doświadczenia na królikach nie wliczono do zestawienia tabeli 7, ponieważ szczep leptospir okazał się mało wirulentny i kontrolne króliki wykazywały tylko wysokie miana aglutynacyjne (1:3200—1:12000). Zostały one uśpione 24 dnia (sekcja negatywna), przy czym przepasażowane narządy na świnki morskie nie spowodowały ich padnięcia. Pozostałe 9 królików z tego doświadczenia leczone penicyliną we wzrastających dawkach od 5000 j.m. do 30000 j.m./kg. Wszystkie króliki 20 dnia po zakażeniu wykazywały dodatnie odczyny serologiczne w granicach 1:800—1:12000. Trzy

z nich zostały uśpione 23 dnia, a narządy przeszczepione na świnki morskie. Świnki te w okresie obserwacji, nie wykazując odchyień od normy, 20 dnia po zakażeniu okazały się ujemne serologicznie. Trzy dalsze króliki (dawki penicyliny 5710 j.m., 10526 j.m., 25531 j.m./kg) padły 54, 43, dnia po zakażeniu; na sekcji nie stwierdzono widocznych zmian anatomo-patologicznych w narządach.

Główny ciężar doświadczenia, dotyczącego wrażliwości leptospir na penicylinę opierał się na próbach biologicznych z chomikami syryj-

skimi. Przeprowadzono 2 serie badań, których łączne wyniki przedstawia tabela 8.

Dane cyfrowe tabeli 8 wskazują, że dawki penicyliny od 800—9000 j.m./kg, oraz 9000—14000 j.m./kg dają mały odsetek zwierząt wyleczonych (około 20%), natomiast wyższe dawki w granicach 14000—40000 j.m./kg powodowały wyzdrowienie około 80% zakażonych chomików. Należy równocześnie podkreślić, że większość chomików w tej grupie otrzymywała dawki penicyliny, wahające się w granicach 16000—20000 j.m./kg. Spośród 37 sekcjonowanych chomików syryjskich 74% wykazywało nasilone zmiany anatomo-patologiczne (+++), 10% typowe (++), a 16% negatywne. Przeszczepienie rozcierów narządów chomików syryjskich (leczone penicyliną w dawkach 1000 j.m., 3700 j.m., 5000 j.m./kg) padłych z typowym obrazem sekcyjnym (+++ i ++) wywoływało u zakażonych chomików leptospirozę kończącą się zejściem 5 dnia.

II. Streptomycyna.

W próbach biologicznych zakażone zjadliwym szczepem leptospir świnki morskie, leczono podawaniem roztworów streptomycyny

2 razy dziennie. Wyniki 2 serii doświadczeń przedstawia tabela 9. padnięcia, jak również w krwi nie wywołały powstania swoistych przeciwciał leptospiro-

Tabela 8. Skuteczność penicyliny w eksperymentalnej leptospirozie u chomików syryjskich.

Antybiotyki zastosowano po zakażeniu w:	D a w k i p e n i c y l i n y								
	800 - 9000j.m./kg			9000 - 14000j.m./kg			14000 - 40000j.m./kg		
	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie chor. o dni	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie chor. o dni	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby o dni
	wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych	
0 godz	-	8	4	-	4	4	5	1	5
24 godz	1	7	3	-	4	5	3	3	5
48 godz	1	8	2	2	1	12	6	-	-
72 godz	-	-	-	-	2	2	2	-	-
Razem	2	23	3	2	11	5	16	4	5

Tabela 9. Skuteczność streptomycyny w eksperymentalnej leptospirozie u świnek morskich.

Antybiotyk zastosowano po zakażeniu w:	D a w k i s t r e p t o m y c y n y												Uwagi
	8 - 30 mg/kg s.wagi			30 - 70 mg/kg s.wagi			70 - 150 mg/kg s.wagi			200 - 350 mg/kg s.wagi			
	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	
	wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		
0 godz.	-	2	5	1	1	38	1	-	3	-	-	-	Okres leczenia 1-2 dni
24 godz.	-	2	6	1	-	-	1	3	-	-	-	4	"-
48 godz.	1	-	-	2	2	5	2	-	-	-	4	8	"-
72 godz.	-	-	-	1	1	1	-	2	4	2	3	6	"-
0 godz.	-	4	5	2	1	28	1	2	3	1	-	-	Okres leczenia 3-4 dni
24 godz.	4	-	-	1	1	15	1	-	-	-	-	-	
	5	8	5	8	6	15	6	7	3	3	7	7	

W omówieniu powyższej tabeli trzeba stwierdzić, że stosunkowo najlepsze efekty lecznicze osiągnięto podając streptomycynę w dawkach 30—70 mg/kg i 70—150 mg/kg. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że podawanie streptomycyny przez 1 dzień, jak wynika z tabeli może dać względnie dobre wyniki lecznicze (około 50% wyzdrowień).

Na sekcji u 28 świnek morskich stwierdzono niski odsetek zmian anatomo-patologicznych typowych dla leptospirozy, które przede wszystkim wystąpiły u zwierząt leczonych dopiero po 72 godzinach po zakażeniu. W 30% nasilenie zmian określono jako = + + +, w 14% jako = +, w 56% — nie stwierdzono żadnych zmian sekcyjnych. Rozciery narządów padłych świnek morskich (leczonych dawkami antybiotyku 8 mg, 100 mg, 114 mg/kg) przeszczepione na nowe świnki morskie nie spowodowały ich

wych. Natomiast zawiesina narządów świnek morskich (dawki 105 i 136 mg/kg) w następnym pasażu powodowała padnięcia zwierząt, jednak bez wystąpienia typowego dla leptospirozy obrazu anatomo-patologicznego. Rozcier narządów świnki morskiej (dawka 40 mg/kg) w pierwszym pasażu spowodowała padnięcie szczeniaka 10 dnia bez wyraźnych zmian sekcyjnych, a w drugim pasażu zejście 11 dnia już z typowym (+ + +) obrazem sekcyjnym dla leptospirozy. Badania serologiczne świnek morskich ozdrowieńców, przeprowadzone 21 i 62 dnia po zakażeniu w 4 przypadkach nie wykazały aglutynin w krwi natomiast w 5 przypadkach miano aglutynacyjne wahało się w granicach 1:50—1:800. U trzech świnek morskich, które padły 30, 32 i 42 dnia po zakażeniu (leczone streptomycyną w dawkach 222 mg, 35 mg/kg) w badaniu se-

rologicznym 21 dnia nie wykazano przeciwciał leptospirowych. Z dwóch świnek morskich (leczonych tym antybiotykiem w dawce 34,7 mg, 130,5 mg/kg) wykazujących 21 dnia dodatnie odczyny serologiczne (1:200 i 1:800), a następnie uśpionych 72 dnia, zakażono rozcierem narządów nowe zwierzęta. U tych świnek morskich nie zauważono w okresie obserwacji odchyień od normy. Kontrola serologiczna, jak również i sekcja przeprowadzona 25 dnia wypadła ujemnie.

III. Chloromycetyna.

Skuteczność leczniczą chloromycetyny przy leptospirozie sprawdzono w próbie biologicznej na świnkach morskich. Antybiotyk podawano doustnie 2 razy dziennie, rozprowadzając go w wodzie destylowanej. Nastawiono jedno doświadczenie, którego wyniki ilustruje tabela 10.

Tabela 10. Skuteczność chloromycetyny w eksperymentalnej leptospirozie u świnek morskich.

Początek leczenia po zakażeniu w godz.	Dawka antybiotyku w mg/kg żywej wagi	Dzień padnięcia świnek morskich		Sekcja	U w a g i
		leczonych	kontrolnych		
0	21,20	2	5	+	-
	41,60	5	5	+++	wyhodowano leptospiry
	57,60	4	5	+	""
	119,00	4	5	+	- -
	122,80	5	5	+++	- -
24	44,0	4	5	+++	-
	52,6	5	5	+++	-
	84,3	5	5	+++	wyhodowano leptospiry
	125,0	4	5	+++	-
	129,5	3	5	+++	-

Wyniki powyższego doświadczenia wskazują, że chloromycetyna nie posiada znaczenia leczniczego, świnki morskie leczone padały w tym samym okresie co świnki kontrolne. Wcześniejsze upadki należałoby przypisać szkodliwemu działaniu antybiotyku na osłabiony infekcją leptospirową organizm.

IV. Terramycyna.

Do doświadczeń z terramycyną użyto chomików syryjskich. Przeprowadzono 3 serie badań, podając ten antybiotyk 2 razy dziennie per os. Wyniki doświadczeń zestawiono w tabeli 11.

Przedstawione wyniki badań nad wrażliwością leptospir na terramycynę wskazują, że dawki tego antybiotyku w granicach 7,5—25,0 mg/kg dają niski stopień zdrowienia. Natomiast dawki powyżej 25 mg/kg spowodowały wyleczenie wszystkich zwierząt użytych do doświadczeń. U 53 sekcjonowanych chomików nasilenie zmian anatomo-patologicznych określono w 17% = + + +, w 23% + +, w 43% = +, w 17% sekcja wypadła negatywnie.

Rozcierami narządów chomików padłych (dawki 5 i 10 mg/kg) zakażono świnki morskie co powodowało wystąpienie typowej leptospirozy i zejście 9 i 10 dnia, z wybitnie zaznaczonymi zmianami sekcyjnymi (+ + +). Zwierzęta wyleczone terramycyną posiadały w krwi przeciwciała leptospirowe w mianie 1:100 do 1:200.

V. Aureomycyna.

Wrażliwość leptospir na aureomycynę kontrolowano przede wszystkim na chomikach syryjskich w trzech seriach doświadczeń oraz jednej próbnej serii na świnkach morskich. Antybiotyk podawano doustnie 2 razy dziennie. Wyniki tych badań ilustruje tabela 12.

Z danych zawartych w tabeli 12 wynika, że skutecznymi dawkami aureomycyny przy eksperymentalnej leptospirozie są ilości 5—10 mg/kg, natomiast dawki tego antybiotyku powyżej 20 mg/kg dają w stu procentach wynik dodatni.

Tabela 11. Skuteczność terramycyny w eksperymentalnej leptospirozie u chomików syryjskich.

Antybiotyk zastosowano po nakażeniu w:	Dawk i t e r r a m y c y n y												U w a g i
	2,5 - 5,0 mg./kg			7,5 - 10,0 mg./kg			15,0 - 25,0 mg./kg			25,0 - 35,0 mg./kg			
	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	
	wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		
0 godz.	-	6	1	1	7	2	1	5	3	2	-	-	
24 godz.	-	4	2	2	6	3	1	5	2	2	-	-	
48 godz.	-	5	1	0	6	2	1	3	2	5	-	-	
72 godz.	-	2	1	1	2	1	2	1	3	2	-	-	
Razem	-	17	1	4	22	2	5	14	2	9	-	-	

Tabela 12. Skuteczność aureomycyny w eksperymentalnej leptospirozie u chomików syryjskich.

Antybiotyk zastosowano po nakażeniu w:	Dawk i a u r e o m y c y n y											
	2,5 - mg./kg			5,0 - 7,5 mg./kg			10,0 - mg./kg			20, - 75,0 mg./kg		
	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:	Ilość zwierząt		Obserwowano przedłużenie choroby przeciętnie o dni:
	wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych		wyleczonych	padłych	
0 godz.	-	2	2	1	3	2	1	1	6	2	-	-
24 godz.	-	1	4	4	2	6	1	-	-	2	-	-
48 godz.	1	1	4	5	1	5	1	-	-	2	-	-
72 godz.	-	2	1	4	1	5	1	1	10	2	-	-
Razem	1	6	2	14	7	4	4	2	8	8	-	-

Na sekcji 15 chomików tylko w nieznacznym odsetku stwierdzono typowe zmiany dla leptospirozy i tak: w 13% nasilenie zmian określono jako +++ w 17% jako = ++ w 33% jako = + w 47% zmian w narządach nie wykazano.

Narządami chomików (leczonych dawkami 2,5—5,0—10,0 mg/kg) zaszczepione świnki morskie zachorowały i padły 6—10 dnia po zakażeniu z typowymi objawami dla leptospirozy. Chomiki wyleczone wykazywały dodatnie odzyny serologiczne w mianach 1:200 do 1:800.

Przeprowadzono próbnie 1 serię leczenia 15 świnek morskich aureomycyną w dawkach od 5,0 do 33,0 mg/kg. Dawki tego antybiotyku w granicach 5,0—10,0 mg/kg spowodowały padnięcie 4 świnek morskich w tym samym czasie jak i zwierząt kontrolnych przy braku zmian sekcyjnych, typowych dla leptospirozy, przy czym w dalszych pasażach występowała już wybitnie wyrażona leptospiroza. Dawki aureomycyny 15,0—33,0 mg/kg spowodowały padnięcie 6 świnek morskich o 2—3 dni prędzej niż zwierząt, użytych do kontroli zjadliwości szczepu przy braku jakichkolwiek zmian sekcyjnych.

U 5 świnek morskich stosowano aureomycynę po 96 godzinach od momentu zakażenia, przy czym okres choroby w stosunku do leczonych po 1 i 24 godzinach, przedłużył się o 24—48 godzin. Padły one 1—2 dni później niż zwierzęta kontrolne. Nasilenie zmian określono + i ++, a dalsze pasáže powodowały padnięcia z bardzo typowymi zmianami anatomo-

patologicznymi (+++). Z narządów świnek morskich leczonych 5 dnia aureomycyną w dawkach 29,0 i 33 mg/kg wyizolowano leptospiry.

OMÓWIENIE

Przeprowadzone w pierwszym etapie pracy badania nad szkodliwością różnych antybiotyków dla zwierząt doświadczalnych wykazały dużą wrażliwość świnek morskich na penicylinę, aureomycynę i terramycynę. Próg toksyczności penicyliny wahał się przy trzydniowym podawaniu leku w granicach około 2000 j.m./kg wagi. Jednakże ten sam antybiotyk powodował również padnięcia niektórych świnek morskich po jednorazowej dawce wynoszącej 20000—31200—39000 j.m./kg. Wykazana przez nas dawka toksyczna nie różni się bardzo od danych z piśmiennictwa (*Hamre* — 1000 j.m./kg, *Heilman* 1000—1500 j.m./kg, *Gernez* — *Rieux* i *Boerens* 3000—4000 j.m./kg), a wynikające odchylenia u poszczególnych autorów mogły być spowodowane właściwościami różnych preparatów penicyliny, okresem podawania, wiekiem zwierząt doświadczalnych itp. Sam fakt szkodliwości penicyliny dla świnek morskich nie znajduje pełnego wyczerpującego wyjaśnienia. Wielu autorów między innymi *Fischer* (8), *Ruschmann* (20), zwracają uwagę na fakt wybitnego namnożenia się drobnoustrojów z grupy *E. Coli*, co wobec wielu bakterii antagonistycznych miało być bezpośrednią przyczyną padnięć świnek morskich. *Grimmer* (10) wysuwa sugestię, że przez kontakt penicy-

liny z komórkami organizmu powstają endogenne produkty toksyczne, odpowiedzialne za padnięcie zwierząt. *Eyssen, De Somer i Dijck* (5) wykazali że oprócz penicyliny również i bacitracyna, chlorotetracyklina i streptomycyna są szkodliwe dla świnek morskich, natomiast chloromycetyna jest dobrze znoszona przez te zwierzęta. Wyżej wymienieni autorzy zwracają uwagę, że syndrom intoksykacji jest ten sam dla wszystkich antybiotyków. Musi zatem istnieć ten sam mechanizm działania. Prawdopodobnie przyczyną śmierci świnek morskich jest zniszczenie mikroorganizmów, które normalnie wytwarzają niezbędne do życia czynniki. Nasze badania nad toksycznością innych antybiotyków potwierdzają obserwacje wymienionych autorów. Wykazano szkodliwość dla świnek morskich aureomycyny (dawka śmiertelna 0,98 mg/kg) i terramycyny (dawka śmiertelna 9,5 mg/kg), przy czym minimalnej dawki toksycznej dla tych antybiotyków nie określono, wychodząc z założenia, że wartość poniżej 1,0 mg/kg i 10 mg/kg są niższe od przeciętnych dawek leczniczych i w związku z tym nie przedstawiają praktycznego znaczenia. Badania nad streptomycyną, chloromycetyną wykazały dobrą tolerancję tych antybiotyków przez świnki morskie. Chomiki syryjskie dobrze znosiły podawanie wszystkich wyżej wymienionych antybiotyków.

W przeprowadzonych badaniach nad leczniczymi własnościami penicyliny w eksperymentalnej leptospirozie stwierdzono, że antybiotyk ten okazał się mało skuteczny w niskich dawkach (800-14000 j.m./kg). (Doświadczenia na chomikach syryjskich i świnkach morskich tabela 7 i 6). Wyniki uzyskane na królikach (tabela 7) odbiegają nieco od podanych wyżej, dając około połowy przypadków wyleczeń przy dawkach 1500-17000 j. m./kg.

Dopiero wysokie dawki penicyliny (14000-40000 j. m./kg) chroniły zakażone chomiki syryjskie w 80% przypadków od padnięcia. Przy porównywaniu efektu leczniczego penicyliny, uzyskanego w naszych badaniach z doniesieniami innych autorów nie można pominać zasadniczego czynnika, to jest stopnia zjadliwości szczepu użytego do badań. Według *Herrera* i *Heilmann* (cyt. za *Kilian* (14)) świnki morskie jako kontrole zjadliwości leptospir padały w 91% po 31 dniach po zakażeniu. *Warfolomiejewa* (25) eksperymentowała zaczynając leczenie po 7 dniach od wprowadzenia zarazków. W naszych badaniach użyto pełnozjadliwego szczepu leptospirowego, powodującego, jak to uwidoczono w tabeli 5, padanie zakażonych świnek morskich 5-7 dnia, a chomików syryjskich 4-6 dnia. W związku z tym nasuwa się przypuszczenie, że stosunkowo niskie dawki terapeutyczne penicyliny (2000-4000 j. m./kg), podawane przez wyżej wymienionych autorów, mogą leczyć skutecznie

leptospirozy zwierząt doświadczalnych zakażonych mało zjadliwym szczepem. Godnym uwagi będzie podkreślenie faktu, że penicylina podawana nawet w bardzo dużych dawkach nie niszczyła leptospir w organizmie świnek morskich i chomików syryjskich. Przeszczepienie rozcierów narządów z osobników leczonych tym antybiotykiem, w dawkach dochodzących do 70000 j. m./kg na nowe świnki morskie, wywoływało typową leptospirozę z padnięciem zwierząt w ciągu 7 dni. Zjawisko to potwierdza wyhodowanie leptospir na podłożu sztucznym z narządów świnek morskich leczonych penicyliną w dawkach od 15000-35700 j. m./kg.

Streptomycyna jako lek w eksperymentalnej leptospirozie w świetle naszych badań nie przedstawia dużej wartości. Nie otrzymano przekonujących wyników w postaci wyleczenia (około połowa przypadków zdrowiała przy zastosowaniu 30-150 mg/kg antybiotyku). W odróżnieniu jednak od penicyliny, która nie działała na leptospirozy w narządach padłych zwierząt, stwierdzono, że z 6 osobników szczepionych narządami leczonych i padłych świnek morskich, 5 nie zapadło na leptospirozę a tylko w jednym przypadku dopiero w drugim pasażu stwierdzono leptospirozę. Z obserwowanego zjawiska można by wnosić że streptomycyna w pewnym stopniu prawdopodobnie likwiduje nosicielstwo leptospir w organizmach zakażonych. Otrzymane wyniki są zgodne z wnioskami *Herrella*'a i *Heilmann*'a (cyt. za *Kilian* (14)) oraz *Brunner*'a i *Meyer*'a (2) zwracając uwagę na zagadnienie likwidowania nosicielstwa leptospir przy podawaniu streptomycyny w dawce około 40 mg/kg. *Ringel, Bracken, Kenzy, Gillespie* (19) usuwali nosicielstwo *L. pomona* u bydła przy podawaniu przez 3 dni streptomycyny w ilości 12,5 mg/kg. Odnosnie wartości terapeutycznej streptomycyny nasze badania nie pozwalają na podkreślenie skuteczności tego antybiotyku. Jak to wynika z doświadczeń *Brunner*'a i *Meyer*'a.

Chloromycetyna tak w naszych badaniach, jak również i w pracach *Ulhenhuth*'a i *Schoenherr*'a (24), *Dunn*'a i *Thompson*'a (4), mimo stosowania wysokich dawek (Kolochine — Erber stosowała w terapii klinicznej łącznie 45 g tego antybiotyku), nie posiadała żadnego znaczenia w leczeniu leptospiroz.

Przechodząc do omawiania antybiotyków z grupy tetracyklin trzeba podkreślić, że zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa są to najskuteczniejsze preparaty w leczeniu leptospirozy. Przedstawione wyżej badania wskazują, że terramycyna w dawkach 25,0 mg/kg i aureomycyna w dawkach 200 mg/kg są całkowicie skutecznymi antybiotykami w terapii eksperymentalnej leptospirozy, przy czym nawet niższe dawki (10-15 mg/kg) dają zadowa-

lające efekty. *Brunner i Meyer* (2) uważają za dawkę skuteczną dla chomików syryjskich 1 mg (około 10 mg/kg) co 8 godzin przez 3-5 dni, dla psów 5-40 mg/kg. *Weber, Craemer i Bohl* (26) określali dawkę leczniczą na 30-60 mg/kg, *Zink'owi* (27) udało się utrzymać przy życiu chomiki syryjskie zakażone zjadliwymi szczepami leptospir po jednorazowym podaniu aureomycyny w dawce 0,4-0,5 mg (ca 5 mg/kg). *Uhlenhuth i Schoenherr* leczyli zakażone chomiki syryjskie, podając po 40 godzinach dootrzewnowo przez trzy dni aureomycynę w dawce 25 mg/kg, względnie terramycynę 29 mg/kg, (zwierzęta kontrolne padały w 50-96 godzin po zakażeniu). Jak z przetoczonych wyżej danych wynika rezultaty naszych badań są całkowicie zgodne, o ile chodzi o efekty leczenia antybiotykami z grupy tetracyklin. Natomiast zagadnienie likwidowania nosicielstwa leptospir, o którym donoszą *Brunner i Meyer* (2) u zwierząt doświadczalnych, *Howarth* (12) u świń nie znajduje pełnego potwierdzenia. Obserwacje nasze poczynione na marginesie zasadniczych badań wykazują, że przeszczepione rozciery narządów siedmiu padłych chomików syryjskich, leczonych małymi dawkami (2,5-10,0 mg/kg) terramycyny, i aureomycyny oraz rozciery narządów sześciu zakażonych leptospirami świnek morskich, którym podawano przez 4-5 dni aureomycynę w dawkach od 5,0-30,0 mg/kg, spowodowały wystąpienie typowej leptospirozy u szczepionych świnek morskich. Również z narządów 6 padłych zwierząt doświadczalnych leczonych aureomycyną w dawkach 5-33 mg/kg wyizolowano kultury leptospir.

O negatywnych wynikach likwidowania nosicielstwa leptospir u bydła przy stosowaniu aureomycyny w ilościach 2-10 mg/kg donoszą *Ringer, Blacken, Kenzy, Gillespie* (19). Ci sami autorzy przy stosowaniu terramycyny (2,5-5 mg/kg) łącznie ze streptomycyną (7,5 mg/kg) likwidowali w stu procentach nosicielstwo leptospir. Osobnym spostrzeżeniem zarysowującym się w przeprowadzonych badaniach jest zależność efektu leczniczego od czasu podania antybiotyku po zakażeniu zwierząt. Z przebiegu doświadczeń wynika, że rozpoczęcie leczenia, przypadające równocześnie z eksperymentalnym zakażeniem zwierząt, jak również po upływie 72 godzinach, nie daje tak dobrych rezultatów, jak zastosowanie tych samych antybiotyków po 24 i 48 godzinach po zakażeniu.

Zmiany anatomo-patologiczne stwierdzone na sekcji zwierząt padłych przy użyciu do eksperymentalnego zakażenia szczepu leptospir o ustalonej zjadliwości zachowują się różnie, w zależności od zastosowanego do leczenia antybiotyku. W próbach z penicyliną charakterystyczne zmiany dla leptospirozy były silnie wyrażone i występowały u większości sekcjo-

nowanych chomików syryjskich, a tylko w jednej piątej przypadków sekcja była negatywna. Wprost przeciwne obserwacje poczyniono przy użyciu do leczenia streptomycyny; większość sekcji nie wykazywała makroskopowo żadnych zmian typowych dla leptospirozy. Padłe chomiki syryjskie po terapii aureomycynowej i terramycynowej tylko w niewielkim odsetku posiadały wyraźnie zaznaczone zmiany sekcyjne.

Przeprowadzone badania serologiczne surowic zwierząt ozdrowieńców leczonych penicyliną wykazały miana aglutacyjno-lityczne u świnek morskich w granicach 1:50 do 1:1600 (26 i 35 dnia po zakażeniu), u królików 1:400 do 1:3200 (badania 51 dnia), a nawet w jednej serii badań doświadczalnych z królikami do 1:1200. Również u chomików syryjskich wyleczonych aureomycyną i terramycyną stwierdzono przeciwciała leptospirowe w mianach 1:100 — 1:800. Natomiast w doświadczeniach wrażliwości leptospir na streptomycynę tylko u połowy zwierząt ozdrowieńców obserwowano pojawienie się przeciwciał w dwukrotnych badaniach 21 i 62 dnia, w mianach 1:50—1:600. Zjawisko to można by odnieść do wcześniej omówionego zagadnienia ewentualnego likwidowania nosicielstwa leptospir przez streptomycynę.

Przedstawione wyżej badania doświadczalne omówione na tle danych z piśmiennictwa wykazują w szeregu przypadków różnice w osiąganych wynikach skuteczności antybiotyków w leptospirozie. Dlatego też ocena leczniczej wartości poszczególnych antybiotyków, oparta wyłącznie na podstawie piśmiennictwa, natrafia na szereg zasadniczych trudności. Należy bowiem zwrócić uwagę na zaawansowanie procesu chorobowego, w którym zaczęto stosować antybiotyki, wysokość dawki leku wyrażonej w przeliczeniu na kilogram wagi osobnika oraz na stopień zjadliwości zarazka, wywołującego naturalną względnie eksperymentalną leptospirozę. Brak efektu leczniczego można by wyjaśnić niekiedy niską dawką leku, późną interwencją, kiedy już proces choroby przebiegał w stadium nieodwracalnych zmian degeneracyjnych w różnych narządach wewnętrznych. Natomiast niektóre oceny zbyt optymistyczne co do wartości pewnych antybiotyków można by wyjaśnić łagodną formą kliniczną leptospirozy, względnie też mało zjadliwym zarazkiem w wypadku badań eksperymentalnych.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań można wysnuć następujące wnioski:

1. Zwierzęta doświadczalne, jak świnki morskie, chomiki syryjskie, króliki różnie reagują na działanie poszczególnych antybiotyków.

Dla świnek morskich okazały się toksyczne:
penicylina w dawkach powyżej 2000 j.m./kg
aureomycyna „ „ 0,98 j.m./kg
terramycyna „ „ 9,80 mg/kg

2. Chomiki syryjskie jako nie wrażliwe na działanie penicyliny, streptomycyny, chloromycetyny, aureomycyny i terramycyny są modelowym zwierzęciem laboratoryjnym do badań doświadczalnych nad wrażliwością leptospir na antybiotyki *in vivo*.

3. Przeprowadzone badania wykazały skuteczność następujących antybiotyków w eksperymentalnej leptospirozie u zwierząt laboratoryjnych:

aureomycyna w dawkach przekraczających 20,0 mg/kg i terramycyna w dawkach przekraczających 25,0 mg/kg.

Penicylina (dawki ponad 1400 j. m./kg) i streptomycyna (dawki 30-150 mg/kg) okazały się mniej skutecznymi antybiotykami. Chloromycetyna nie wykazała żadnego działania leczniczego.

4. Wyniki powyższych badań przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych należy traktować jako orientacyjne, w przyszłości należałoby przeprowadzić podobne badania na zwierzętach użytkowych.

Piśmiennictwo

- 1) Austoni M.: Le Leptosirosi, Padova, 1953. 2) Brunner K. T., Meyer K. F.: Ref. Cah. de Med. Vet. 5/1950 za Med. Wet. VII 6, (1951), s. 424. 3) Bryan H. S.: Veter. Med. 50, 8, (1955) za Antybiotyki 52, 2, (1956), s. 349-352.
- 4) Dunn M. C., Thompson P. E.: J. Infect. Diss., V. 92, 1, (1953), s. 33-39. 5) Eysen H. De Somer P., van Dijk P.: Antybiotics a. Chemotherapy 7, 55-64 (1957).
- 6) McIntyre W. L., Stuart R. D.: The Vet. Rec. V. 61, nr 29, (1949), za Med. Wet. V, 9, (1949), s. 7-16.
- 7) Ferguson L., Lococo S., Smith H. R., Hamdy A. H.: J. Am. V. M. Ass. (1956), s. 263. 8) Fischer G. W.: Zentrblt. f. Bakt. Parasit. Inf. Krakh. Bl 64 h. 1/5. 9) Gancarz B.: Med. Wet., X, 1, (1954), s. 23-25. 10) Grimmer H.: Arch. Dermat. u. Syphil. 201, 193, (1955). 11) Gsell O.: Leptosirosen, Bern 1952. 12) Howarth J. A.: J. Am. Vet. Med. Assoc. 129, 6, (1956), s. 268. 13) Jenny J., Kanter U.: Schw. Arch. f. Tierhk. 4, (1946). 14) Killian H.: Die Penicilline, Freiburg 1946. 15) Kostrzewski J.: O kilku ostrych chorobach zakaźnych. Kraków. 1947.
- 16) Ewy Z.: Med. Wet., V, 5, (1949), s. 354-357. 17) Mille G., Cordier F.: Rec. de Med. Vet. 1, (1953). 18) Rimpau W.: Die Leptospirose, Muenchen 1950. 19) Ringen L. M., Bracken F. K., Kenzy S. G., Gillespie R. W. H.: J. Am. Vet. Med. Assoc., 126, 937, (1955), s. 272. 20) Ruschmann E.: Z. Hyg. u. Infektionskr. 140, 4, (1954), s. 333-349 za Antybiotyki 5 (49). 21) Schlipkoeter E., Beckers J.: Ztschr. f. Imm.forsch. 108, 44, (1951), s. 301. 22) Schulze W.: T. Umsch 17/18, (1953). 23) Senze A., Med. Wet. IV, 4, (1948), s. 233-238. 24) Uhlenhuth J., Schoenherr K.: Ztschr. f. Imm.forsch. 108, 44, (1951), s. 289.
- 25) Warfłomiejewa A. A.: Leptosiroznye zabolowanija czelowieka. Moskwa 1949. 26) Weber W. S., Craemer H. R., Bohl E. N.: J. Am. Vet. Med. Assoc. 129, 6, (1956), s. 271. 27) Zink J.: J. Infect. Dis. (1951). 28) Zisch J.: W. T. M. nr 1/153. 29) Zwierz J.: Leptospirozy Warszawa 1957. 30) Zwierz J., Zwierzchowski J.: Med. Wet. XIII, 6, (1957), s. 321-325.

И ДУРЛЯКОВА, Т СОБЕХ, З. ВАХНИК, Ю. ЗВЕЖ
Е. ЗВЕЖХОВСКИ

ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ЛЕПТОСПИР К ДЕЙСТВИЮ АНТИБИОТИКОВ *IN VIVO*

Содержание

В первой части своих экспериментов авторы проверили токсичность разных антибиотиков для отдельных видов экспериментальных животных. Для морских свинок установлено токсичность пеницилина (2000 м.е.), aureомицина (0,98 мг/кг) и тетраамицина (9,8 мг/кг); хлоромидина и стрептомицин не вызывали смерти морских свинок. Золотые сирийские хомяки и кролики хорошо выдерживали подачу вышеуказанных антибиотиков.

Эксперименты на морских свинках, сирийских хомяках и кроликах (всего 446 животных) искусственно зараженных вирулентным штаммом лептоспир, обнаружили высокую терапевтическую эффективность aureомицина (ф-мы „Lederle“, - в дозировке 20,0 мг/кг) и тетраамицина (ф-мы „Pfizer“, 25,0 мг/кг). Пенициллин (ф-мы „Polfa“ - выше 14 000 м.е/кг) и стрептомицин (ф-мы „Specia-Paris“, 30-150 мг/кг) оказались менее эффективны. Хлоромидин не проявил никакого терапевтического действия. Наблюдения относительно ликвидации носительства лептоспир у животных при применении стрептомицина, в основном покрываются с данными из литературы. При терапии aureомицином, тетраамицином и пеницилином ликвидация носительства лептоспир не установлено.

I. DURLAKOWA, T. SOBIECH, Z. WACHNIK,
J. ZWIERZ, J. ZWIERZCHOWSKI

SUSCEPTIBILITY OF LEPTOSPIRA TO ANTIBIOTICS IN VITRO

Summary

In the first stage of the experiments the toxicity of various antibiotics to the separate experimental animals was studied. It was found that the following antibiotics were toxic to guinea pigs: penicillin (2000 I. U./kg), aureomycin (0.98 mg/kg), terramycin (9.8 mg/kg). Chloromycetin and streptomycin did not cause death of the guinea pigs. Syrian hamsters and rabbits tolerated well the above mentioned antibiotics. Experiments conducted on artificially infected with a very virulent strain of leptospira-guinea pigs, Syrian hamsters and rabbits (a total number of 446 experimental animals) proved a high therapeutic effect of aureomycin („Lederle“) (dose 20.0 mg/kg) and terramycin („Pfizer“) (dose 25.0 mg/kg). Penicillin „Polfa“ (doses above 14000 I. U./kg) and streptomycin („Specia-Paris“) (30-150 mg/kg) proved less effective. Chloromycetin did not show any therapeutic effect. Observations concerning the liquidation of the carrier state of leptospira, made in the course of experiments with streptomycin fundamentally corroborate the data found in the literature. Aureomycin, terramycin and penicillin therapy does not influence the carrier state.