

MEDYCYNĄ WETERYNARYJNĄ

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CZASOPISMO POŚWIĘCONE NAUCIE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

WYDAWANE Z POMOCĄ FINANSOWĄ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr Ryszard BADURA,
prof. dr Stanisław WOŁOSZYN

Sekretarz naukowy: doc. dr Elżbieta PEŁCZYŃSKA

RADA PROGRAMOWA

Dr Anatol BACHAREWICZ, prof. dr Henryk BALBIERZ, prof. dr Stanisław CAKAŁA, prof. dr Zygmunt EWY, doc. dr Stefan JAKUBOWSKI, prof. dr Lech JASKÓWSKI, prof. dr Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr Tadeusz KRZYMOWSKI, prof. dr Zdzisław LARSKI, dyr. dr Henryk LIS, doc. dr Władysław LUTYŃSKI, prof. dr Edward PINKIEWICZ, prof. dr Zbigniew SAMBORSKI, prof. dr Wiktor STEFANIAK, prof. dr Abdon STRYSZAK, prof. dr Eustachy SZELIGOWSKI, doc. dr Krzysztof SWIEŻYŃSKI, prof. dr Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr Janusz WELENTO, prof. dr Eugeniusz ŻARNOWSKI

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

ZDZISŁAW LARSKI
Olsztyn

Mechanizmy chorobotwórczego działania wirusów

W dość wciąż jeszcze powszechnym przekonaniu najbardziej istotną cechą wirusów są ich bardzo drobne wymiary, co prowadzi do całkiem błędnego uproszczenia, że są one po prostu małymi bakteriami. A cecha ta nie jest ani istotna, ani nawet charakterystyczna, gdyż są pewne małe bakterie (mikoplazmy, riketsje i chlamydie) mniejsze niż duże wirusy, na przykład ospy. Bakterie i wirusy są to całkiem różne czynniki zakaźne.

Słuszne jest porównanie bakterii do samowystarczalnej fabryki posiadającej wszystkie urządzenia do rozwoju, wzrostu i tworzenia potomnych komórek, a potrzebne do tego materiały i surowce mogące czerpać nawet z martwych podłoży. Wirus natomiast porównać można do genialnego inżyniera molekularnej produkcji dalszych identycznych wirusów. Jego fabryką staje się zaatakowana, ale tylko żywa komórka.

Wirus wnika do komórki to opakowany w białko nakaz genetyczny w postaci kwasu nukleinowego. W tym momencie powstaje nowy układ biologiczny „wirus-komórka”, w którym część somatyczną stanowi cała (z jądrem włącznie) komórka gospodarza, a część genetyczną kwas nukleinowy wirusa przyjmujący rolę jądra komórkowego. To jest właśnie pasożytnictwo molekularne, gdyż wszystkie procesy syntezy służą odąd już nie komórce, a budowie cząstek wirusa. W odróżnieniu od bakterii, które żyją w organizmie gospodarza (także po jego śmierci), a nawet poza nim, własnym ży-

ciem, gdyż mają własną przemianę materii, wirusy żyją „życiem zapożyczonym” z komórek gospodarza. Ich namnażanie jest zależne od pełnej sprawności biologicznej tych komórek, co z kolei zależy w bardzo dużym stopniu od warunków środowiska wewnętrznego i zewnętrznego. Stwierdza się przy tym niekiedy pozornie paradoksalne zjawiska. Na przykład organizm dobrze odżywiony jest często lepszym podłożem dla wirusa, zupełnie odwrotnie niż u bakterii, na zakażenie którymi niedożywiony gospodarz jest bardziej podatny. Inny typowy przykład takiej zależności stanowi słabsze namnażanie się wirusa w organizmie w przypadku wzrostu temperatury otoczenia gospodarza. Wyższa temperatura powoduje zwolnienie przemiany materii i już ta drobna fizjologiczna zmiana odbija się na procesach syntezy zarodka.

Bezpośrednie chorobotwórcze działanie wirusów

Podporządkowanie sobie komórki przez wirus nie może się oczywiście dobrze dla niej skończyć. Wyróżnia się trzy różne typy zmian, zależne głównie od rodzaju wirusa (25): zniszczenie (destrukcję) komórki, zaburzenia jej funkcji (dysfunkcję) oraz zmiany proliferacyjne.

Zniszczenie komórek. Ten typ zmian wywołuje większość znanych wirusów, powodujących typowe choroby wirusowe, jak na przykład pomór świń, ospę, chorobę Aujeszkyego, grypę,

wściekliczną, chorobę Newcastle, polio, pryszczycę. Do niedawna uważano za główny mechanizm tego zniszczenia komórek ustanie produkcji własnych składowików zaatakowanej komórki. Okazało się jednak, że ma ona pewne rezerwy i ustanie własnego metabolizmu nie jest najważniejszą przyczyną jej śmierci, zwłaszcza we wczesnej fazie zakażenia. Główny mechanizm to uszkodzenie przez wirus lizosomów komórkowych. Są to woreczki wypełnione enzymami, które po uwolnieniu niszczą komórkę (1). Tu warto wspomnieć, że lizosomy uważa się za część samobójczego aparatu komórki, której śmierć może być zbawienna dla organizmu, gdyż równocześnie z nią ginie atakujący ją wirus. A więc pierwsze uszkodzenie komórki to zarazem pierwszy, najwcześniejszy mechanizm jej obrony (31). Zniszczenie komórek w późniejszych fazach syntezy wirusa jest następstwem: zahamowania ich metabolizmu, powstawania dużych ilości makromolekuł wirusowych, zwłaszcza białek kapsydu, które mogą wykazywać bezpośrednie działanie toksyczne, oraz tworzenia się dużych skupisk wirionów lub ciałek wtrętowych, mogących mechanicznie uszkadzać komórkę (13).

Skuteczne zakażenie komórki z uwolnieniem dużej ilości zjadliwego wirusa wnikającego następnie do dalszych komórek zapoczątkowuje zakażenie organizmu, przy czym jego los zależy od szybkości namnażania się wirusa i szybkości regeneracji komórek oraz rodzaju narządu. Jeżeli uszkodzenie dotyczy narządu życiowo ważnego, to przy przewadze wirusa może dojść do śmierci, w przypadku innych narządów gospodarz pozostaje przy życiu, lecz zaburzenia funkcji mogą mieć charakter trwały, nieodwracalny, np. kalectwo po polio.

Jeżeli w przebiegu zakażenia tempo odnowy komórek jest szybsze niż namnażanie się i rozprzestrzenianie się wirusa, to wskutek działania początkowo nieswoistych mechanizmów obronnych, a następnie swoistych odczynów immunologicznych rozwój zakażenia zostaje zahamowany.

Kliniczne objawy uszkodzeń, czasem dość typowe dla danego zakażenia, obserwuje się najczęściej w trakcie ostrej fazy choroby, jednak coraz więcej danych wskazuje na odległe w czasie (późne) objawy, których dawniej nie łączyło z przebyciem w przeszłości wirusowym procesem chorobowym. Z ciekawszych wymienić można zaburzenia hormonalne — przypadki cukrzycy u ludzi po przebyciu świnki, u bydła po przebyciu pryszczycy (cyt. wg 9), u myszy po przebyciu zakażenia wirusem EMC (9, 18). Do bardzo późnych następstw hormonalnych zakażenia wirusowego zaliczyć można feminizację (m.in. brak agresywności w okresie dojrzałości u tych samców myszy, które jako noworodki przebyły zakażenie wirusem *Coxsackie* (22), co tłumaczy się hamującym wpływem zakażenia wirusowego na produkcję hormonu męskiego. Osteopetroza kur wywoływana

przez retrowirusy jest metaboliczną chorobą kości.

Zakażenia wirusowe powodować mogą u ludzi uszkodzenia zmysłu węchu (19), występujące nagle jednostronne porażenia nerwu twarzowego (34), a u dzieci zwięzienia wodociągu Sylwiusza i wodogłowia (43).

Wirusy namnażające się w komórkach, a nawet całych narządach układu immunologicznego mogą powodować immunosupresję czyli upośledzenie, a w rzadszych przypadkach immunostymulację czyli pobudzenie sprawności immunologicznej organizmu. Pierwszy, obszerny przegląd takich danych do 1970 r. zawiera praca Notkinsa i wsp. (38), którzy tłumaczą małe początkowo zainteresowanie wpływem wirusów na funkcje immunologiczne, zajęciem się przez badaczy głównie objawami klinicznymi i makroskopowymi zmianami patologicznymi w okresie jawnego obrazu chorobowego. A przecież wirusy stwierdza się we wszystkich elementach układu immunologicznego: w szpiku kostnym, komórkach macierzystych (pnia), torbie Fabrycjusza, węzłach chłonnych, śledzionie, limfocytach, plazmocytach, makrofagach i mikrofach i to nie może nie zmienić funkcji tego układu. Stwierdza się więc wpływ na produkcję przeciwciał, poziom immunoglobulin, indukcję tolerancji immunologicznej, odrzucanie przeszczepów, reakcję nadwrażliwości skórnej typu późnego, transformację blastyczną limfocytów. Wirusy powodujące te zmiany mogą być m.in. czynnikiem wpływającym na rozwój nowotworów oraz na przewlekły i trwały charakter pewnych zakażeń.

Immunosupresyjne działanie dotyczyć może zarówno odporności humoralnej, jak i komórkowej, a stwierdzono je m.in. u wirusów LCM, niektórych wirusów białaczek, wirusa Epsteina-Barra, wirusa zapalenia wątroby, wirusa Riley'a (LDH), poks- i herpeswirusów (33) i u wirusa choroby Newcastle. To ostatnie potwierdzono też w badaniach krajowych (28, 45).

Wirus choroby Gumboro namnaża się w torbie Fabrycjusza i uszkadza ten ważny narząd humoralnego układu immunologicznego ptaków. Powoduje to immunosupresję, wyrażającą się zwiększoną wrażliwością kurcząt na (cyt. wg 27) zakażenie wirusami choroby Newcastle, wtrętowego zapalenia wątroby, choroby Mareka — nawet apatogenny szczep użyty do uodporniania może wywołać rozwój typowych zmian (17), i adenowirusami oraz na zakażenia bakteryjne wywołane przez laseczki beztlenowe, gronkowce, pałeczkę okrężnicy, *S. typhimurium* i *Mycoplasma synoviae*, a także na kokcydiozę.

Obserwacje wskazujące na hamowanie przez wirusy odporności komórkowej poczyniono już na początku naszego wieku — stwierdzono mianowicie brak skórnej reakcji na tuberkulinę u ludzi w przebiegu odry i grypy (cyt. wg 2), póź-

niej też przy ospie wietrznej i polio (38). Przebycie odry powoduje długotrwałe osłabienie odporności komórkowej i może między innymi zaostrzać istniejący proces gruźliczy. Wirus choroby Newcastle i wirus LCM hamują odporność komórkową upośledzając reakcję cytotoksycznych komórek T na zakażenie następnym wirusem (5), przy czym odgrywa tu rolę interferon indukowany przez pierwsze zakażenie; w odróżnieniu od bezpośredniego hamowania replikacji wirusa przez interferon (ważny czynnik rezystencji przeciwwirusowej) w tym przypadku działa on na komórki uczestniczące w immunologicznych procesach obronnych.

Znany jest także grasiczy herpeswirus myszy, który zakażając noworodki tych zwierząt uszkadza grasicę, narząd decydujący o odporności typu komórkowego (3, 8).

Retrowirus retikuloendoteliozy ptaków powoduje supresję odporności komórkowej przez hamowanie proliferacji komórek cytotoksycznych skierowanych przeciw antygenom komórek nowotworowych (44), co wyjaśnia niezwykłą zjadliwość wirusa wywołującego rozwój procesu nowotworowego i śmierć kurcząt już w ciągu 7—14 dni po zakażeniu; zarazek ten nie powoduje przy tym immunosupresji humoralnej, w odróżnieniu od retrowirusa białaczki kotów upośledzającego zarówno komórkową, jak i humoralną odporność (cyt. wg 44).

Groźny przykład wywołanego przez wirus braku odporności stanowi występująca od kilku lat, kończąca się w 60% śmiercią, choroba ludzi określana symbolem AIDS (od ang. acquired immunodeficiency syndrome — syndrom nabytego braku odporności). Początkowo przypuszczano, że powoduje ją cytomegalowirus, później, że haitański wariant afrykańskiego pomoru świń (41), lecz najnowsze badania wykonane przez kilka zespołów badawczych (4, 15, 16) dowiodły, że chorobę wywołuje T-limfotropowy retrowirus niszczący odporność komórkową.

Immunosupresyjne działanie wirusów zaczyna być brane pod uwagę także przy ocenie wartości szczepionek zawierających atenuowane szczepy. Dotąd badano nieszkodliwość (w sensie reakcji poszczepiennej) i aktywność uodparniającą (ogólnoustrojowy i lokalny jej poziom oraz trwałość). Być może wkrótce przy niektórych szczepionkach wymagane będzie dodatkowe stwierdzenie, że nie działają immunosupresyjnie, oznaczające, że szczepiąc przeciw tej, określonej chorobie nie zmniejsza się sprawności immunologicznej osobnika wobec innych antygenów. Wymaganie takie stawiane jest szczepionce przeciw parwowirusowej chorobie psów, po stwierdzeniu immunosupresyjnego działania nie tylko zjadliwych (terenowych) szczepów wirusa, ale też niektórych zmodyfikowanych żywych szczepów zawartych w szczepionce (24) i to nie tylko u zwierząt szczepionych, lecz także u psów stykających się z nimi. Stwarza to

konieczność co najmniej 3-tygodniowego (tyle trwa wydalanie zarazka) uniemożliwienia kontaktu psów wrażliwych, osłabionych lub o obniżonej odporności, z psami szczepionymi. Można tego uniknąć stosując szczepionki zabite lub żywe, nie powodujące immunosupresji — taką jest Enduracel Parvo prod. Smith Kline (RFN).

W pewnych zakażeniach wirusowych uszkodzenia dotyczyć mogą komórek rozrodczych, narządów rozrodczych, zarodka i płodu. Omówiono je szczegółowo w oddzielnym artykule (29).

Zmiany czynnościowe (dysfunkcja) komórek

Zaburzenia funkcji przy braku zmian morfologicznych następują bardzo powoli i objawy chorobowe mogą wystąpić dopiero po wielu miesiącach, a nawet latach (6—8, a także później). Wirusy wywołujące takie choroby nazwano wirusami powolnymi. Porównuje się to działaniem do efektu bomby zegarowej, której mechanizmem napędowym są albo bardzo powoli następujące uszkodzenia komórek gospodarza (erozja), albo czynniki immunologiczne (21).

Bardzo różnorodne mogą być mechanizmy procesów wywoływanych przez wirusy powolne. Jedną ze zmian stwierdzanych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego jest demielinizacja, zniszczenie mieliny, substancji otaczającej wypustkę osiową komórki nerwowej, która jak taśma izolacyjna w przewodach telefonycznych oddziela poszczególne włókna — jej zniszczenie powoduje oczywiście zaburzenia przewodnictwa impulsów. Możliwe jest też wywoływanie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym przez wirus, który się tam nie namnaża. To pośrednie działanie jest następstwem hamowania lub pobudzania przez zarazek produkcji jakiegoś szczególnego metabolitu lub hormonu, lub nawet tylko na nadmiernym zużyciu pewnych substancji, co wpływać może na tak przecież wrażliwe komórki nerwowe (6). W pewnych zakażeniach komórki mogą być tak wypełnione cząstkami wirusowymi, że przemieszczenie struktur komórkowych może powodować zmiany czynnościowe (cyt. wg 6).

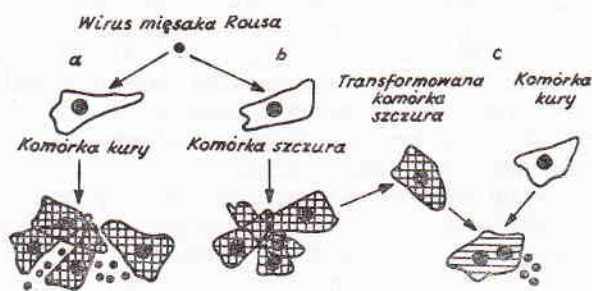
Ostatnio szczególnie duże zainteresowanie budzi kilka wirusów powolnych znacznie różniących się od normalnych, klasycznych, konwencjonalnych wirusów. Gajdusek, laureat nagrody Nobla za badania nad tymi niezwykłymi zarazkami, nazwał je wirusami „niekonwencjonalnymi” (14); omówiono je w innym artykule (30). Należą do nich także dwa wirusy zwierząt — trzęsawki (scrapie) owiec i kóz oraz zakaźnej encefalopatii norek, chorób, których istotą są postępujące zwyrodnieniowe zmiany ośrodkowego układu nerwowego, prowadzące do śmierci.

Nadmierny wzrost i namnażanie się komórek (proliferacja)

Te zmiany zakażonych komórek stanowią tylko świetne pozory marnej rzeczywistości, gdyż

są to już komórki nowotworowe. Działanie takie wykazują wirusy onkogenne. Badania nad nimi, zapoczątkowane już w 1908 r. przez Ellermanna i Banga oraz w 1910 r. przez Rousa wykazały wirusową etiologię białaczek ptaków, lecz przez długi czas nie znajdowały należytego uznania. O zmianie poglądów na tę sprawę świadczy przyznanie Amerykaninowi Rousowi nagrody Nobla w dziale medycyny dopiero w 1966 r. właśnie za te badania z 1910 r.

Brak przekonania o etiologicznej roli wirusa w procesie nowotworowym ssaków, a szczególnie człowieka wynikał głównie z faktu niemożności izolowania wirusa ze zmian nowotworowych. Nowsze badania wykazały, że czynnik ten może wywołać te procesy, po czym pozostać w komórce w postaci ukrytej. Wyjaśnia to ryc. 1.



Ryc. 1. Zakażenie wirusem mięsaka Rousa (42). Transformacja nowotworowa (komórki zakreślowane) następuje zarówno w komórkach kury (a), jak i szczura (b), jednak w tych drugich nie powstaje wirus; c — wspólne hodowanie komórek transformowanych szczura i normalnych kur powoduje ich zranienie (fuzję) i indukuje syntezę wirusa

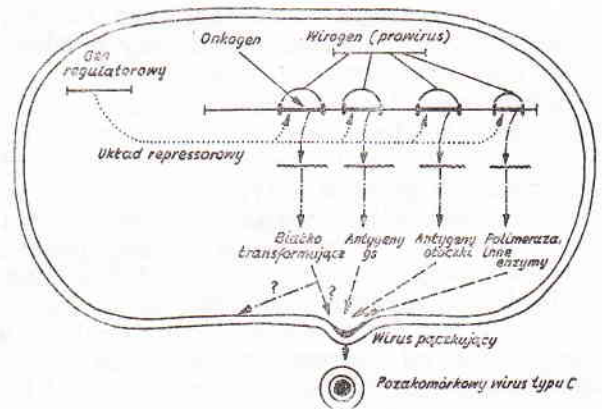
Wirus nowotworowy powoduje przemianę (transformację) komórki normalnej w nowotworową, wykazującą szereg nowych cech morfologicznych, biochemicznych, a szczególnie czynnościowych, z których najważniejszą jest utrata kontaktowego hamowania. O ile normalne komórki w trakcie namnażania się, po zetknięciu się (kontakcie) z sąsiednimi przestają się dzielić, to komórki transformowane nowotworowo mnożą się dalej gwałtownie — to jest istotą powstawania guza nowotworowego. W komórkach zmienionych pojawiają się także nowe antygeny — zjawisko bardzo korzystne dla organizmu, gdyż uruchamia to układ immunologiczny i przy jego sprawności dochodzi do eliminacji komórek nowotworowych.

Przyjmuje się cztery możliwe mechanizmy transformacji nowotworowej komórki przez wirus. Pierwszy najbardziej prawdopodobny to integracja informacji genetycznej wirusa do jądra komórki, która z tą chwilą przestaje być komórką gospodarza. O ile takie wcielenie do DNA jądra było do przyjęcia dla wirusów nowotworowych zawierających DNA, to wydawało się to niemożliwe w przypadku wirusów zawierających RNA; byłby to „mezalians biochemiczny”. Rozwiązało sprawę odkrycie u onkogennych RNA-wirusów odwrotnej transkrypta-

zy, umożliwiającej przepisanie ich informacji na DNA, mogący już bez przeszkód ulec wcieleniu do jądra.

Druga możliwość wywołania transformacji to, zdaniem Campbela (cyt. wg 36), działanie wirusa jako pozachromosomalnego czynnika genetycznego analogicznie jak plazmidu w komórce bakteryjnej, wyposażającego komórkę w nowotworową informację genetyczną.

Trzeci możliwy mechanizm to nieodwracalne uszkodzenie przez wirus mechanizmów regulacyjnych (inaktywacja repressorów), wyrażające się nie kontrolowanym, szybkim wzrostem i namnażaniem się komórek.



Ryc. 2. Schematyczne przedstawienie hipotezy onkogenowej Huebnera i Todaro (wg 10). W następstwie odblokowania (derepresji) onkogenów powstaje białko transformujące komórkę

Czwarta możliwość to mechanizm zakładany w teorii onkogenowej Huebnera i Todarro (ryc. 2). Przyjmuje ona, że gen dla raka człowieka — onkogen — istnieje w każdej komórce. Zakażenie nastąpiło przed milionami lat i onkogen stale jest przekazywany pionowo na potomne pokolenia. Jest to odcinek DNA, normalnie zablokowany, a jego odblokowanie przez działanie np. wirusa, chemicznego karcinogenu (dym papierosów, chemicznie zakażonego środowiska), lub promieniowania i innych czynników fizycznych, prowadzi do transformacji nowotworowej. Tylko wyjątkowo następuje odblokowanie całego wirogenu i w konsekwencji powstanie wiriona — dlatego tak rzadko izoluje się wirus ze zmian nowotworowych.

Zdaniem Todarro (cyt. wg 10) teoria onkogenowa jest z jednej strony pesymistyczna, gdyż zakłada, że każdy z nas nosi w sobie zarodki własnej zagłady, ale z drugiej optymistyczna w tym sensie, że przyjmuje jeden lub niewiele mechanizmów onkogenezy, co stwarza nadzieję znalezienia metody jej hamowania.

Immunopatologiczne następstwa zakażenia wirusowego

Oprócz omówionych mechanizmów bezpośredniego chorobotwórczego działania wirusów bardzo ważne są też uszkodzenia pośrednie w

następstwie reakcji immunologicznej gospodarza na antygeny powstające lub ujawniające się wskutek zakażenia wirusowego. Procesy chorobowe rozwijają się, ujmując to antropomorficznie, niejako z winy organizmu. Wyróżnić tu można kilka mechanizmów (32, 33, 37, 40).

Uszkodzenia wywołane przez kompleksy immunologiczne

Wirus działa nie tylko jako zarazek powodujący chorobę, ale też jako antygen wywołujący reakcję immunologiczną. Powstające przeciwciała mogą tworzyć z wirusami kompleksy, które w ostrych nieskomplikowanych zakażeniach wirusowych mają charakter przejściowy, a pojawiają się we krwi obwodowej w czasie uwalniania się organizmu od zakażenia (47), w bardziej przewlekłych procesach mogą przez dłuższy czas powstawać i krążyć we krwi bez widocznych uszkodzeń organizmu, w niektórych jednak zakażeniach powodują groźne stany chorobowe. Taki typowy przykład stanowi zakażenie noworodków myszy wirusem LCM (chorobotwórczym też dla człowieka). Kompleksy takie plus dopełniacz są wychwytywane przez kłębuszki nerkowe i uszkodzenia nerek nie są w tym przypadku następstwem działania wirusa, a kompleksów. O roli dopełniacza w ich patologicznym działaniu świadczy stwierdzenie przez Oldstone'a i Dixona (cyt. wg 40) spadku śmiertelności u zakażonych myszy po pozabawieniu ich dopełniacza (dekomplementacji) działaniem jadu kobry. Rolę kompleksów w powstawaniu kłębuszkowego zapalenia nerek stwierdza się też m.in. u świń przy pomorze, u bydła przy wirusowej bieguncie i chorobie błon śluzowych (39), u koni przy niedokrwistości zakaźnej (cyt. wg 35), u psów przy chorobie Rubartha (35) oraz u kotów przy wirusowym zapaleniu otrzewnej (20). Również ostre zapalenie jagodówki z obrzękiem rogówki, tzw. „niebieskie oko”, rozwijające się u psów zarówno po przebyciu choroby Rubartha, jak też niekiedy po szczepieniu atenuowanym szczepem przeciw tej chorobie, powodowane jest przez kompleksy adenowirusa z przeciwciałami przy udziale dopełniacza (7, 11).

Następny typowy przykład stanowi choroba aleucka nerek, omówiona bardziej szczegółowo dalej, gdyż w tym procesie chorobowym odgrywa ponadto rolę odczyn autoimmunologiczny.

Uszkodzenia komórek przez przeciwciała i limfocyty T

Punktem wyjścia tych procesów może być:

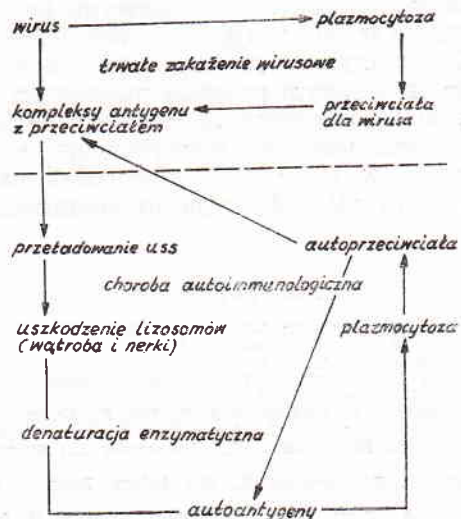
1. powstanie nowych antygenów na powierzchni komórki, indukowanych przez zakażający wirus,
2. tworzenie się nowych antygenów w następstwie odblokowania przez wirus normalnie nieczynnej genetycznej informacji komórki,

3. łączenie się antygenów wirusa z białkiem powierzchni komórki w nowe kompleksy antygenowe, obce dla układu immunologicznego,
4. odsłanianie (demaskowanie) głębiej leżących antygenów, co prawda własnych, lecz przez swoje dotychczasowe ukrycie nie znanych układowi immunologicznemu organizmu.

Te nowe antygeny wywołują swoistą odpowiedź zarówno humoralną (przeciwciała), jak i komórkową (swoicie uczulone limfocyty), co wyrażać się może niszczeniem komórek zmienionych przez zakażenie wirusowe, ale jeszcze biologicznie czynnych; jest to niekorzystne, gdy dotyczy komórek nie mających możliwości regeneracji.

Choroby autoimmunologiczne

Jeżeli przeciwciała przeciw zakażonym komórkom reagują z normalnymi nie zakażonymi komórkami i powodują ich uszkodzenie dochodzi do choroby autoimmunologicznej, do autoagresji. Przykłady tego stanowi wzrost częstości zapalenń tarczycy po zakażeniach wywołanych przez myksowirusy, wirusy świnki, parainfluenzy i inne. Również zapalenie jąder u chłopców w przebiegu świnki rozwija się zwykle wtedy, gdy proces w śliniance już wygasa, co może świadczyć, że uszkodzenie jąder jest następstwem autoagresyjnego działania przeciwciał (46). Uzyskano również dowody, że cukrzyca może być nie tylko następstwem wspomnianego już bezpośredniego uszkodzenia wysp Langerhansa przez wirus, ale też wyrazem choroby autoimmunologicznej — uszkodzenie wirusowo zmienionych komórek beta przez przeciwciała. Najbardziej jednak klasyczny przykład stanowi choroba aleucka nerek, w której pierwszą przyczyną jest trwałe zakażenie, a wtórną chorobą autoimmunologiczna (ryc. 3).



Ryc. 3. Kolejność zjawisk w patogenezie choroby aleuckiej nerek (23); objaśnienia w tekście

Powstające kompleksy wirusa z przeciwciałem fagocytowane są przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, a jego przeciążenie powoduje uszkodzenie lizosomów w komórkach wątroby i nerki. Enzymatycznie zmienione białko cytoplazmy, a może nawet błony uszkodzonych lizosomów nabierają właściwości autoantigenów, będących bodźcami do dalszej proliferacji komórek plazmatycznych (plazmocytozy) i produkcji autoprzeciwciał; powstaje tragiczne błędne koło. Zdaniem Eklunda i wsp. (12) jest to typowy przykład zmian patologicznych, spowodowanych genetyczną ułomnością przeciwwirusowych mechanizmów obronnych. Leczenie w tym przypadku mogłoby polegać tylko na hamowaniu nadmiernej reakcji immunologicznej (do niedawna oczywistym absurdem wydawałoby się osłabianie odporności chorującego organizmu) przez stosowanie chemicznych lub fizycznych preparatów immunosupresyjnych. Z szeregu badań różnych autorów wynika, że przewlekłe zwyrodniające choroby mają najcięższy przebieg u osobników wykazujących nadmierną reakcję na bodźce antygenowe.

Demielinizacja przy zakażeniu wirusem wisny (wirus powolny) uważana jest za następstwo reakcji przeciwciała z antygenem na powierzchni zakażonych komórek glijowych (12). Krakowka i wsp. (26) uważają, że demielinizacja w następstwie przebycia nosówki u psów ma charakter immunologiczny; uszkodzenie mieliny powodują powstające przeciw niej przeciwciała wiążące dopełniacz.

Alergie wirusowe

Opisane poprzednio nowe antygeny, zarówno uwolnione z komórek zakażonych, jak też z nimi związane mogą mieć charakter alergenów i powodować stany nadwrażliwości typu natychmiastowego (wczesnego) oraz typu późnego.

U noworodków wystąpić mogą schorzenia alergiczne już w pierwszych dniach życia w następstwie kontaktu z wirusowymi antygenami. Reakcję tę powodują immunoglobuliny klasy IgE (reaginy), które nagromadzone w dużej ilości w zasuszonym gruczole mlekowym i wydalane w dużym stężeniu w sianie zostają w stanie nienaruszonym zresorbowane z jelita cienkiego i w ten sposób noworodek nabywa bierną nadwrażliwość typu natychmiastowego (33).

Piśmiennictwo

- Allison A. C., Mallucci L.: *J. exp. Med.* 121, 477, 1965.
- Ancewa M. N., Barchotkina M. F., Gamburg W. P.: *Wop. Wirus.* 20, 132, 1975.
- Andrewes C., Pereira H. G.: *Viruses of Vertebrates*. Bailliere Tindal, London 1972.
- Barre-Sinoussi F., Chermann J. C., Rey F., Nugeyre M. T., Chamaret S., Dauguet C., Axler-Blin C., Vezinet-Brun F., Rouzoux C., Rozenbaum W., Montagnier L.: *Science* 220, 868, 1983.
- Brenan M., Zinkernagel R. M.: *Infect. Immun.* 41, 470, 1983.
- Brody J. A.: *Curr. Topics Microbiol. Immun.* 40, 64, 1967.
- Carmichael L. E., Medic B. L. S., Bistner S. I., Agutre G. D.: *Cornell Vet.* 65, 331, 1975.
- Cohen P. L., Cross S. S., Moster D. E.: *J. Immun.* 115, 706, 1975.
- Craighead J. E., McLane M. F.: *Science* 122, 913, 1968.
- Culliton B. J.: *Science* 177, 44, 1972.
- Curtis R., Barnett K. C.: *Vet. Rec.* 112, 347, 1983.
- Eklund C. M., Hadlow W. J., Kennedy R. C., Boyle C. C.: *J. Infect. Dis.* 118, 510, 1968.
- Fenner F., McAuslan B. R., Mims C. A., Sambrook J., White D. O.: *Biology of Animal Viruses*. Academic Press, New York 1974.
- Gajdusek D. C.: *Science* 197, 943, 1977.
- Gallo R. C., Sarin P. S., Gelmann E. P., Robert-Guroff M., Richardson E., Kalyanaraman V. S., Mann D., Sidhu G. D., Stahl R. E., Zola-Pazner S., Leibowitch J., Popovic M.: *Science* 220, 865, 1983.
- Gelmann E. P., Popovic M., Blayney D., Masur H., Sidhu G., Stahl R. E., Gallo R. C.: *Science* 220, 862, 1983.
- Giambrone J. J., Edison C. S., Page R. K., Fletcher O. J., Barger B. O., Kleven S. H.: *Avian Dis.* 20, 534, 1976.
- Giron D. J., Cohen S. J., Lyons S. P., Trombley M. L., Gould C. L.: *Infect. Immun.* 41, 834, 1983.
- Hansen D.: *Munch. Med. Wschr.* 112, 2167, 1970.
- Hayashi T., Ishida T., Fujiwara K.: *Jap. J. vet. Sci.* 44, 909, 1982, ref. *Vet. Bull.* 3916, 1983.
- Hotchin J.: *Curr. Topics Microbiol. Immun.* 40, 33, 1967.
- Hotchin J., Sikora E.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 134, 204, 1970.
- Karstad L.: *Curr. Topics Microbiol. Immun.* 40, 9, 1967.
- Kessel M. L., Nell D. H.: *Vet. Med. small Anim. Clin.* 78, 687, 1983.
- Koprowski H.: *Curr. Topics Microbiol. Immun.* 40, 1, 1967.
- Krakowka S., McCullough B., Koestner A., Olsen R.: *Infect. Immun.* 8, 819, 1973.
- Kubalok R., Larski Z., Karczewski W.: *Medycyna Wet.* 36, 133, 1980.
- Larski Z.: *Medycyna Wet.* 34, 294, 1978.
- Larski Z.: *Medycyna Wet.* 34, 641, 1978.
- Larski Z.: *Medycyna Wet.* 36, 193, 1980.
- Licoff A.: *Bact. Rev.* 33, 390, 1969.
- Łoza-Tulimowska M.: *Post. Mikrob.* 14/3/69, 1975.
- Mayr A.: *Immunität u. Infekt.* 2, 146, 1974.
- McCormick D. P.: *Lancet* 1, 937, 1972.
- Morrison W. I., Nash A. S., Wright N. G.: *Vet. Rec.* 96, 522, 1975.
- Mussgay M.: *Dt. tierärztl. Wschr.* 72, 41, 1965.
- Notkins A. L., Koprowski H.: *Scient. Amer.* 228/1/22, 1973.
- Notkins A. L., Mergenhagen S. E., Howard R. J.: *Ann. Rev. Microbiol.* 24, 525, 1970.
- Prager D., Liess B.: *Zentbl. VetMed.* 23B, 458, 1976.
- Siemienow B. F., Gawrilow W. I.: *Wop. Wirus.* 19, 3, 1974.
- Teas J.: *Lancet* 1, 923, 1983, ref. *Vet. Bull.* 4584, 1983.
- Temin H. M.: *Scient. Amer.* 226, 25, 1972.
- Timmons G. D., Johnson K. P.: *New Engl. J. Med.* 283, 1505, 1970.
- Walker M. H., Rup B. J., Rubin A. S., Bose Jr H. R.: *Infect. Immun.* 40, 225, 1983.
- Wiśniewski J., Grabowska G., Wasilewska A.: *Medycyna Wet.* 38, 41, 1982.
- Witebsky E.: *Viruskrankheiten und Autosensibilisierung — Probleme der Verhütung von Viruserkrankungen*. Herausg. J. Ströder, W. Henle, Springer Verlag, Berlin 1967.
- Ziola B., Lund G., Meurman O., Salmi A.: *Infect. Immun.* 41, 578, 1983.

Adres autora: prof. dr Zdzisław Larski, Kortowo, bl. 37, 10-937 Olsztyn

TENGERDY R. P., MEYER D. L., LAUERMAN L. H., LUCKER D. C., NOCKLES C. F.: Wzmoczona odporność humoralna u owiec na *Clostridium perfringens* typ D pod wpływem witaminy E. (Vitamin E-enhanced humoral antibody response to *Clostridium perfringens* type D in sheep). *Br. vet. J.* 139, 147—152, 1983 (2).

Dodatek do karmy owiec witaminy E, jak również zastosowanie witaminy E jako adjuwantu zwiększa odporność humoralną owiec na toksoid *Clostridium perfringens* typ D. U owiec z grupy kontrolnej miano swoistych przeciwciał określone metodą ELISA przed szczepieniem wynosiło $0,312 \pm 0,09$, po szczepieniu $0,513 \pm 0,22$, u owiec na diecie wzbogaconej w witaminę E (300 mg octanu dl alfa tokoferolu na kg paszy) przed szczepieniem wynosiło $0,332 \pm 0,10$, po szczepieniu $0,725 \pm 0,14$. Po zastosowaniu szczepionki zawierającej witaminę E jako adjuwant u owiec na diecie kontrolnej miano przed szczepieniem wynosiło $0,466 \pm 0,14$, po szczepieniu $1,64 \pm 0,25$. Natomiast u owiec na diecie wzbogaconej witaminą E podanie tej szczepionki zwiększało miano z $0,354 \pm 0,12$ do $1,046 \pm 0,24$.