

# medycyna weterynaryjna

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

Czasopismo poświęcone nauce i praktyce weterynaryjnej, założone w 1945 r. przez Wydział Weterynaryjny UMCS w Lublinie. Wydawane z pomocą finansową Polskiej Akademii Nauk, Komitetu Badań Naukowych oraz Ministerstwa Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej.

## REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST. Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr hab. Ryszard BADURA, prof. dr hab. Stanisław WOŁOŻYŃ, prof. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA — sekretarz naukowy.

Sekretarz redakcji:  
mgr Maria WITKIEWICZ-TOKARSKA

Sekretarz administracyjny:  
dr Krzysztof SZKUCIK

## RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. Stanisław Cąkała, prof. dr hab. Zygmunt Cygan, prof. dr hab. Zygmunt Ewy, prof. dr hab. Tomasz Janowski, prof. dr hab. Teodor Juszkievicz, prof. dr hab. Stefan Kossakowski, prof. dr hab. Zdzisław Larski, prof. dr hab. Władysław Lutyński, prof. dr hab. Józef Maleszewski, prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, prof. dr hab. Kazimierz Rostanowski, prof. dr hab. Zbigniew Samborski, prof. dr hab. Abdon Stryszak, prof. dr hab. Tadeusz Studziński, prof. dr hab. Eustachy Szeligowski, prof. dr hab. Marcin Szulc, prof. dr hab. Krzysztof Świeżyński, prof. dr hab. Stefan Tarczyński, prof. dr hab. Marian Tischner, prof. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzekiewicz.

## PATOLOGIA I TERAPIA

JERZY RZEDZICKI, MARIA KOWALSKA

### Immunosupresyjne działanie niektórych leków u zwierząt

Katedra Profilaktyki Ogólnej i Chorób Ptaków, Wydział Weterynaryjny AR,  
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Stany zmniejszonej wydolności układu odpornościowego występują u zwierząt dość często i mogą przybierać różnorodne formy. Ze względu na znaną zależność między hipofunkcją odpowiedzi immunologicznej a zapadalnością zwierząt na choroby zakaźne, poznanie istoty zaburzeń oraz czynników immunosupresyjnych wzbudza zainteresowanie zarówno badaczy, jak i praktyków medycyny weterynaryjnej.

Sprawność systemu odpornościowego może być obniżona wskutek istnienia wrodzonych (dziedzicznych) defektów immunologicznych lub powstawać w sposób nabyty, pod wpływem działania na organizm zwierzęcia różnych czynników immunosupresyjnych. Może to być dość liczna grupa drobnoustrojów o działaniu obniżającym odporność, jak również czynniki niezakaźne. Chodzi tu głównie o środki chemiczne, niewłaściwe żywienie oraz niekorzystne warunki utrzymania zwierząt. Czynniki te powodują najczęściej zaburzenia w systemie prezentacji antygenów. Przyczynia się to do rozwoju chorób zakaźnych wywołanych dość często przez drobnoustroje warunkowo-chorobotwórcze. Zwrócenie uwagi na te zagadnienia jest celem niniejszego opracowania. Na potrzebę przybliżenia czytelnikowi tych zagadnień wskazuje fakt, że wśród chemicznych środków immunosupresyjnych najliczniejszą grupę stanowią leki

weterynaryjne, w tym chemioterapeutyki przeciwdrobnoustrojowe, preparaty hormonalne i cytotoksyczne.

Chemioterapeutyki są powszechnie stosowane przez lekarzy weterynarii w celach profilaktyczno-leczniczych, zaś przez hodowców jako stymulatory wzrostu. Tak powszechne podawanie tych preparatów zwierzętom wzbudza coraz więcej zastrzeżeń ze względu na zmniejszającą się ich efektywność w chowie zwierząt oraz kumulację w organizmie zwierzęcym. Następstwem tej kumulacji są negatywne skutki u ludzi spożywających żywność, skażoną pozostałościami chemioterapeutyków. Toksyczne działanie pozostałości szeregu antybiotyków na organizm człowieka nie budzi wątpliwości. Dotyczy to wielu narządów, głównie wątroby, nerek, szpiku kostnego. Znane jest także, szczególnie groźne u dzieci, zjawisko wywoływania stanów nadwrażliwości na szereg leków. Wydaje się, że jednak największym i najczęściej występującym zagrożeniem jest coraz częściej spostrzegany niekorzystny wpływ chemioterapeutyków na układ immunologiczny połączony z możliwością wywoływania stanów niedoboru o charakterze trwałym (12, 32). Z leków tych największe znaczenie praktyczne w weterynarii mają preparaty antybakteryjne, wśród nich zaś liczne antybiotyki. Lecznicze działanie tych preparatów polega między innymi na hamowaniu na-

mnazania się bakterii w makroorganizmie. Jednakże zjawisko to doprowadza do osłabienia siły oddziaływania bodźca antygenowego oraz zahamowania rozwoju pamięci immunologicznej (36). To ostatnie jest szczególnie niekorzystne, jeżeli zachodzi podczas szczepień profilaktycznych z użyciem żywych szczepionek. Sumuje się wówczas destrukcyjny wpływ antybiotyku na bakterie, w tym także na ich namnażanie z negatywnym oddziaływaniem na komórki immunologicznie czynne. W efekcie dochodzi do naruszenia mechanizmów przekazywania informacji antygenowej oraz zahamowania transformacji limfoblastów w komórki plazmatyczne zdolne do syntezy przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom szczepionkowym (36). W dalszej kolejności niekorzystne oddziaływanie antybiotyków na odpowiedź immunologiczną polega na ich hamującym wpływie na syntezę białek, bądź na uszkodzaniu komórek fagocytycznych. Antybiotyki oraz inne chemioterapeutyki są znanymi inhibitorami aktywności fagocytarnej neutrofilów. Wykazano np., że po dowymieniowym podaniu tiamuliny, rifampiny, chloramfenikolu, tetracykliny, nowobiocyny oraz nitrofurantoiny dochodzi do drastycznego obniżenia aktywności fagocytarnej neutrofilów wydzieliny gruczołowej (28, 41). Działanie takie zachodziło w stężeniach równych pozostałościom, w jakich występują te leki do 12 godzin po ich wprowadzeniu do wymienia (28, 41). Hamujący wpływ na proces fagocytozy wywiera w warunkach doświadczalnych również wiele innych antybiotyków, jednakże stosowanych w dawkach wyższych niż lecznicze (20, 41).

Najbardziej typowymi antybiotykami obniżającymi odporność zwierząt są tetracykliny, chloramfenikol oraz niektóre chemioterapeutyki przeciwgrzybowe. Są to jednocześnie leki bardzo często stosowane w terapii weterynaryjnej.

Tetracykliny należą do preparatów zaburzających syntezę białek. Liczni autorzy wykazali, że antybiotyki te stosowane u zwierząt w dawkach leczniczych wywierają hamujący wpływ na transformację blastyczną limfocytów indukowanych mitogenami (6, 15, 16). W warunkach doświadczalnych oraz *in vivo* wykazano ponadto negatywne działanie tetracyklin na funkcje chemotaktyczne i fagocytarne granulocytów obojętnochłonnych (3, 16, 24). Naqui i wsp. (27) oraz Panigrahy i wsp. (31) obserwowali, że chlortetracyklina stosowana w dawkach leczniczych u drobiu wywiera niekorzystny wpływ na rozwój tkanki limfatycznej związanej z przewodem pokarmowym, zaś Rzedzicki i wsp. (34) stwierdzili w takim przypadku jedynie nieznaczną limfopenię.

Niepożądane działania chloramfenikolu na organizmy żywe znane są od dawna. Ze względu na możliwość wywoływania anemii aplastycznej u ludzi, stosowanie tego leku u zwierząt produkujących żywność jest w niektórych krajach zabronione (np. USA). Poza działaniem toksycznym chloramfenikol powoduje również zaburzenia w komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Chloramfenikol będąc inhibitorem m — RNA blokuje jego połączenie z rybosomami komórkowymi. Działanie immunosupresyjne tego antybiotyku występuje najczęściej na drodze pośredniej, wskutek hamowania proliferacji komórek szpiku, głównie linii erytropoetycznej (4, 40). Ponadto wykazano, że dawki chloramfenikolu wyższe niż lecznicze hamują syntezę białek i immunoglobulin (21, 40). Religa u zwierząt otrzymujących chloramfenikol, bez względu na zastosowaną dawkę, obserwował zahamowanie odczynu leukergii (33). Szereg autorów wskazuje na negatywne

skutki działania chloramfenikolu u bydła. Polega ono głównie na ujemnym wpływie na proces fagocytozy. Ponadto w sposób istotny zmienia strukturę leukocytów polimorfonuklearnych (28, 29, 30, 41). Natomiast badania prowadzone przez Rzedzickiego i wsp. (34) u kurcząt otrzymujących ten preparat w dawkach leczniczych nie wykazały istotnych zmian morfologicznych w komórkach immunologicznych, obserwowano natomiast obniżenie poziomu limfocytów.

Wyraźne działanie immunosupresyjne wykazuje Cyklosporyna A (CsA). Jak wykazały badania prowadzone na szeregu modelach zwierząt, działanie CsA jest skierowane głównie na odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T. Cyklosporyna A hamuje produkcję interleukiny oraz indukcję subpopulacji limfocytów cytotoksycznych K i NK w fazie pobudzenia odpowiedzi immunologicznej, a w bardzo małym stopniu wpływa na limfocyty supresyjne (1, 7). W wyniku takiego działania dochodzi do przewagi aktywności populacji komórek supresyjnych, a tym samym zahamowania odpowiedzi immunologicznej (11, 17, 19, 26).

Te negatywne interakcje zachodzące podczas równoczesnego stosowania immunopreparatów oraz niektórych bakteriostatyków stworzyły konieczność opracowania oraz przestrzegania w praktyce szczegółowych zasad immunoprofilaktyki stosowanej w okresie terapii antybiotykowej. Jak podaje Selivanov i wsp. (36), w przypadku stosowania u zwierząt antybiotyków o przedłużonym działaniu w dawkach profilaktyczno-leczniczych wakcynację można rozpocząć nie wcześniej niż po upływie 10—30 dni od podania leku, podczas gdy wymagana przerwa po stosowaniu zwykłych form antybiotyków jest krótsza i wynosi 3—10 dni. Natomiast u zwierząt immunizowanych żywą szczepionką bakteryjną kurację antybiotykową możemy rozpocząć po upływie minimum 2 dni od wakcynacji (36).

Poza antybiotykami, negatywny wpływ na odporność organizmu mogą wywierać również sulfonamidy oraz nitrofurany. Wykazano, że trimetoprim stosowany u myszy przedłuża czas przeżycia przeszczepów skórnych (16), zaś sulfadimetoksyna i ormetoprim hamują rozwój swoistej odpowiedzi immunologicznej po immunizacji *Pasteurella multocida* (9). U kurcząt otrzymujących lecznicze dawki diamerazinu obserwowano nieznaczny wzrost liczby limfocytów oraz wzrost ilości granulocytów obojętnochłonnych (34). W warunkach doświadczalnych Hauser i Remington wykazali zmniejszoną odpowiedź proliferacyjną limfocytów T i B oraz zahamowanie produkcji swoistych przeciwciał u zwierząt otrzymujących nitrofurantoinę i kwas fusydowy (16). W badaniach na zwierzętach wykazano również immunosupresyjne właściwości metronidazolu oraz innych leków przeciwprzywrotniakowych z grupy nitroimidazoli (16, 37).

Wyraźne działanie obniżające odporność wykazują też leki hormonalne. Przykładem takich preparatów są sterydy kory nadnerczy, zarówno naturalne, jaki i ich syntetyczne pochodne, które to od wielu lat stosowane są w medycynie doraźnie w celu zahamowania nadmiernych i nieprawidłowych reakcji odpornościowych oraz zapalnych organizmu. Preparaty nie posiadają jednak właściwości działania selektywnego. Ubocznym skutkiem ich stosowania jest równoczesne obniżenie odporności. Stwarza to realne zagrożenie chorobami zakaźnymi. U zwierząt otrzymujących takie same preparaty w dawkach leczniczych występuje silne działanie przeciwzapalne, podczas gdy aktywność immunosupre-

syjna jest dość słaba (8, 11). U zwierząt doświadczalnych otrzymujących sterydy nadnerczowe wg Kollera (18) dochodzi do wystąpienia monocytopenii. Ich działanie immunosupresyjne jest najsilniej wyrażone podczas podawania preparatu na kilka dni przed ekspozycją organizmu na antygen (zarazek, szczepionkę). Glikokortykoidy, jak wiadomo, hamują nie tylko nieswoistą fazę reakcji zapalnej, ale także reakcje immunologiczne organizmu. Dzieje się to na skutek negatywnego wpływu na makrofagi, poprzez modyfikację pierwszego typu reakcji nadwrażliwości, a także drastyczne obniżenie reakcji odporności komórkowej. Ponadto hamują one również transformację blastyczną limfocytów T i B oraz zmniejszają syntezę immunoglobulin, obniżają reakcje cytotoksyczne i osłabiają kooperację komórkową.

Spośród leków cytotoksycznych w weterynarii może znaleźć zastosowanie cyklofosfamid. Preparat ten jest znanym supresorem pierwotnej i wtórnej odpowiedzi immunologicznej organizmu (37). Badania nad wpływem tego leku na układ immunologiczny ptaków wykazały, że cyklofosfamid stosowany w dawkach leczniczych powoduje nieodwracalne uszkodzenie torby Fabrycjusza, przez co selektywnie hamuje odpowiedź związaną z limfocytami B (22, 37). Równocześnie jednak cyklofosfamid wykazuje czynność immunopotencjującą. Takie działanie jest związane prawdopodobnie z aktywującym wpływem tego leku na fagocyty (2, 14) oraz reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego (25, 38). Wykazano ponadto, że zwierzęta domowe otrzymujące cyklofosfamid stają się niewrażliwe na zakażenia pasożytami malarii (13), *Listeria monocytogenes* (23), *Candida albicans* (5). Ptaki otrzymujące ten lek stają się natomiast odporne na infekcje wirusem białaczki limfatycznej, jednocześnie jednak bardziej wrażliwe na szereg innych patogenów wirusowych i bakteryjnych (10).

Stopień i dynamika odpowiedzi immunologicznej organizmu uzależniona jest też od ilościowego i jakościowego składu pożywienia. Wpływ niedoboru niektórych składników odżywczych w diecie zwierząt na funkcje odpornościowe będzie tematem kolejnego doniesienia (35).

## Piśmiennictwo

1. Attalah A. M., Urritia-Shaw A., Yeatman T. J., Folks T.: Archs Allergy appl. Immun. 65, 265, 1981.
2. Baccarini M., Bistoni F., Garaci E.: Infect. Immun. 42, 1, 1983.
3. Belsham J., Gnarpe H., Perrson S.: Scand. J. Infect. Dis. 11, 141, 1979.
4. Benes L., Rotlejkova E., Velckovsky V., Pospisil M.: Fol. Biol. (Praha) 25, 438, 1980.
5. Bistoni F., Baccarini M., Biasi E., Mareoni P., Pucetti P., Garaci E.: Infect. Immun. 40, 36, 1983.
6. Bianck G., Forsgren A.: Antimicrobial Agents Chemother. 16, 554, 1979.
7. Borel J. F.: Transplant J. F.: Transplant. Proc. 12, 233, 1980.
8. Calvert C. A., Cornelius L. M.: Vet. Med. (USA) 85, 826, 1990.
9. Derieux W. T.: Am. J. vet. Res. 38, 587, 1977.
10. Dohms J. E., Saif Y. M.: Avian Dis. 28, 385, 1984.
11. Dupont E.: Curr. Opin. Immun. 1, 253, 1988.
12. Finch R.: Antimicrobial Agents Chemother. 6, 891, 1980.
13. Fiorano M., Isturiz M. A.: Cellular Immun. 81, 187, 1983.
14. Jordano M., Isturiz M. A.: Cellular Immun. 81, 187, 1983.
15. Gandel J. L., Anagnost G. C., Egberts E.: Vet. Immun. Immunopathol. 19, 307, 1985.
16. Fouser W. E., Remington J. S.: Am. J. Med. 72, 711, 1982.
17. Hess A. D., Tuttschka P. J.: J. Immun. 124, 2601, 1980.
18. Koller L. D.: J. Am. vet. med. Ass. 181, 1162, 1982.
19. Latimer K. S., Rakich P. M., Pusswell B. J., Kircher I. M.: Vet. Immun. Immunopathol. 11, 161, 1985.
20. Laval A.: Pro Vet. 9, 7, 1989.
21. Linahan J. D. J., Lee H. M., Robertshaw G. E., Hume D. M.: Surg. Forum. 20, 270, 1973.
22. Lerman S. P., Weidanz W. P.: J. Immun. 105, 614, 1970.
23. Luster M. J., Boorman G. A., Dean J. H., Lawson L. D.: Cellular Immun. 55, 131, 1981.
24. Milatovic D.: Europ. J. Clin. Microbiol. 2, 414, 1983.
25. Mitsouka A., Baba M., Morikawa S.: Nature, Lond.: 262, 77, 1977.
26. Muthukumar S., Muthukkaruppan V.: Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 11, 153, 1988.
27. Nagui S. A., Sahin N., Wagner G., William S. J.: Am. J. vet. Res. 45, 1425, 1984.
28. Paape M. J., Schulz W. D., Guldry A. J.: Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte 37, 447, 1985.
29. Paape M. J., Miller R. H.: J. Dairy Sci. 73, 1734, 1990.
30. Paape M. J., Nickerson S. C., Ziv G.: J. Am. vet. med. Ass. 51, 1255, 1990.
31. Panigrahy B., Grumbles I. C., Müller D., Naqui S. A., Hall C. F.: Avian Dis. 23, 491, 1979.
32. Raeburn J. A.: Lancet 954, 1972.
33. Relica H.: Pol. Tyg. Lek. 50, 1939, 1971.
34. Rzedzicki J., Cybulska R., Tracińska B., Janczewska-Adamu J.: Nauka Praktyce, Lublin 1990.
35. Rzedzicki J., Kowalska M.: (w druku)
36. Selivanov A. V., Ivanovskii E. V., Borisovich Y. F.: Veterinaria (Moskwa) 3, 33, 1984.
37. Skopińska-Różewska E.: Immunol. Pol. 10, 11, 1985.
38. Speirs R. S., Benson K. W., Knowles B. J., Roberts D.: Envir. Pathol. Toxicol. 1, 791, 1978.
39. Sy M. S., Miller S. D., Claman N. H.: J. Immun. 119, 240, 1977.
40. Zabern J.: Int. Archs Allergy appl. Immun. 75, 164, 1984.
41. Ziv G., Paape M. J., Dulín A. M.: Am. J. vet. Res. 44, 385, 1983.

Adres autora: prof. dr hab. Jerzy Rzedzicki, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

**JUDSON G. J., ELLIS N. J. S., KEMPE B. R., SHALLOW M.:** Stosowanie u owiec selenu o przedłużonym działaniu. (Long-acting selenium treatments for sheep). Aust. vet. J. 68, 263—265, 1991 (8)

Zastosowanie u owiec o masie  $64 \pm 1,4$  kg selenu w formie tabletki dezawazowej zawierającej 10 g Se oraz iniekcji 100 mg Se w formie selenianu barowego umożliwiło utrzymanie się podwyższonego poziomu tego pierwiastka we krwi owiec przez okres co najmniej 200 tygodni. Średnia dawka Se w iniekcji wynosiła 1,6 mg/kg masy ciała. Zastosowane postępowanie u owiec na 23—26 tyg. przed wykotami umożliwiło utrzymanie wysokiego stężenia selenu u potomstwa przez okres 4—6 miesięcy. W celu utrzymania odpowiedniego poziomu witaminy B12, jagniętom i owcom podano tę witaminę w ilości 2 mg w odstępach 2—3 miesięcznych.

G.

**FINNIE J. W., PHILIPIS P. H.:** Wielogniskowe symetryczne zwyrodnienie mózgu i rdzenia u bydła rasy simentaler. (Multifocal symmetrical encephalomyelopathy of simentaler cattle). Aust. vet. J. 68, 213, 1991 (6)

W 1989 r. opisano po raz pierwszy w Australii i Nowej Zelandii u cieląt rasy simentaler w wieku do 1 roku wielogniskową symetryczną encefalopatię (MSE). Choroba cechuje się zaburzeniami ruchu i porażeniem kończyn tylnych, rzadziej kończyn przednich. U 3 cieląt po 2 tygodniach doszło do ataksji i całkowitego porażenia kończyn tylnych. Badanie sekcyjne wykazało obecność obustron-

nych, symetrycznie rozmieszczonych ognisk w zwojach podstawowych, śródmózgowiu, moście, rdzeniu przedłużonym i w odcinku piersiowym rdzenia kręgowego. W jądrze ogoniastym, putamen, istocie szarej rdzenia kręgowego, w jądrze oliwkowym i przedślonkowym występowały ogniska rozmiękania. Etiologia MSE nie jest poznana, a ze względu na niewielką liczbę chorych zwierząt nie można było ustalić, czy choroba ma charakter dziedziczny.

G.

**HUM S., STEPHENS U. R., QUINN C.:** Rozpoznanie ronięcia u bydła na tle zakażenia *Campylobacter foetus* metodą ELISA. (Diagnosis by ELISA of bovine abortion due to *Campylobacter foetus*). Aust. vet. J. 68, 272—275, 1991 (8)

Wprowadzono odczyn ELISA do wykrywania swoistych przeciwciał dla *Campylobacter foetus* zawartych w śluzie pochwowym. Ronienia krów wywołane przez ten zarazek zdiagnozowano na podstawie izolacji *C. foetus* subsp. *veneralis* z organizmu 8 poronionych płodów i błon płodowych oraz na podstawie wyników badania histopatologicznego. Śluz od krów pobierano do badania bezpośrednio po poronieniu. Wszystkie próbki śluzu zawierały przeciwciała dla *C. foetus* subsp. *veneralis* w wysokich mianach. Odczyn ELISA ze względu na prostotę wykonania, wysoka czułość i swoistość jest bardzo przydatny w rozpoznawaniu *Campylobacter foetus*. Dobre efekty stosując ten odczyn notowano badając śluz pochwy pobrany pomiędzy 8 a 33 dniem po poronieniu oraz w okresie 4 miesięcy po zakażeniu.

G.