

padło Główne objawy to raptowna utrata łaknienia i otępienie. W kilku przypadkach stwierdzono brak skuteczności tego leku.

Antybiotyki. Podawanie tiamuliny *per os* z karmą spowodowało u 289 świń wystąpienie objawów ubocznych (na 4820 leczonych), w tym 184 zwierzęta padły (głównie zmiany patologiczne — rozległe uszkodzenia okrężnicy). Tylozyna podawana parenteralnie — spowodowała padnięcia 115 świń na 198 leczonych (ślinotok, nadwrażliwość ogólna, pokładanie się, otępienie).

DROB

Doniesiono o padnięciu 1/4 pogłowia piskląt z fermy przemysłowej na skutek posocznicy po szczepieniu ptaków szczepionką przeciw chorobie Mareka. Od padłych piskląt izolowano bakterie z rodzaju *Pseudomonas* i *E. coli*. Bakterie z rodzaju *Pseudomonas* zostały również wyizolowane z zamkniętego pojemnika z rozpuszczalnikiem. Skażenie szczepionki może czasami mieć miejsce, przy czym nie zawsze zjawisko to może wystąpić w trakcie wytwarzania szczepionki. Jest obowiązkiem lekarza upewnić się przed przystąpieniem do akcji profilaktycznej, czy szczepionka lub rozpuszczalnik są klarowne, a pojemnik szczelnie zamknięty. Pojemnik może mieć niewłaściwą etykietę, co stanowi winę producenta. Etykieta może ulec zniszczeniu w trakcie przechowywania w chłodni i szczepionka w pojemniku z nieczytelną etykietą powinna być szczególnie starannie sprawdzona.

MARIAN TRUSZCZYŃSKI, ZYGMUNT PEJSKAK
Puławy

DYSKUSJA

Konieczność rejestracji przypadków ubocznych działań leków dla zwierząt nie wymaga chyba specjalnego komentarza. Rejestry takie są od dawna prowadzone w szeregu krajach w przypadku leków stosowanych u ludzi (4). Szeroka konfrontacja działania leków dokonywana przez praktyków umożliwia uzupełnienie naszej wiedzy o nie poznanych dotychczas efektach preparatów weterynaryjnych. Zbieranie takich informacji i ich odpowiednie rozpowszechnianie powinno znajdować się w kręgu zainteresowań wszystkich lekarzy praktyków również w naszym kraju. Ta publikacja ma między innymi na celu wzbudzenie zainteresowania odnośnych instytucji dla stworzenia w Polsce warunków prowadzenia analizy i rejestru skuteczności i efektów ubocznych leków weterynaryjnych.

Piśmiennictwo

1. Brander G. C., Pugh D. M., Bywater R. J., Jenkins W. L.: W: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, wyd. 5, Balliere Tindall, London 1991.
2. Chapman C. B., Courage P., Nielson I. L., Sitarm B. R., Huntington P. J.: Aust. Vet. J. 69, 129, 1992.
3. Cribb A. E., Spielberg S. P.: Vet. Res. Commun. 14, 241, 1990.
4. Edwards I. R.: Med. Toxicol. 2, 305, 1987.
5. English P. B.: Veterinary Annual 25, 292, 1985.
6. Nielson I. L., Jacobs K. A., Huntington P. J., Chapman C. B., Pool R.: Aust. Vet. J. 65, 181, 1988.
7. Valentine W. M., Beazley V. R.: Current Veterinary Therapy. Saunders K. R. W., Philadelphia 1989.

Adres autora: prof. dr hab. Zbigniew Roliński, ul. Weteranów 10, 20-038 Lublin

artykuł przeglądowy

Rodzaje adiuwantów i ich możliwości pobudzania układu immunologicznego

Znane są stosunkowo liczne choroby zakaźne, jak na przykład: salmoneloza, kolibakterioza, pastereloza, mykoplazmoza, przeciw którym nie udaje się uzyskać wystarczająco silnej odporności przeciwnfekcyjnej po zastosowaniu szczepionek, zwłaszcza inaktywowanych. W związku z tym od dawna podejmowane są badania nad możliwością zwiększenia efektu immunogennego szczepionek przeciw tego rodzaju chorobom, między innymi poprzez łączenie substancji antygenowych z adiuwantem.

Zakres pojęciowy adiuwantu

Ramon (28) w 1925 r. dowiódł jako pierwszy, że dodanie do szczepionki (anatoksyny) przeciwtężcowej i przeciwbłoniczej agaru, tapioki, lecytyny lub saponiny wzmacnia, w porównaniu do szczepionek bez tych dodatków, u osobników szczepionych, poziom swoistych antytoksyn. Podał też pierwszą definicję adiuwantu. Zgodnie z nią jest to substancja, która użyta w kombinacji ze swoistym antygenem szczepionkowym — podnosi odpowiedź immunologiczną powyżej poziomu, który uzyskuje się w wyniku po-

dania samego antygeny. Według Ślopka (31), za adiuwant uważa się substancję wstrzykiwaną z antygenem, która nieswoiście wzmacnia lub modyfikuje odpowiedź immunologiczną na ten antygen. Dzięki adiuwantowi odpowiedź humoralna lub komórkowa jest intensywniejsza niż to ma miejsce po podaniu samego antygeny.

Według danych Vanselova (34) pojęcie adiuwantu obejmuje trzy następujące określenia: immunomodulator, immunopotencjator i immunoadiuwant.

Za immunomodulatory uważa się substancje, które działają na system immunologiczny i posiadają w tym względzie możliwość zwiększenia lub zmniejszenia jego aktywności.

Immunopotencjatory, w przeciwieństwie do poprzednich, wyłącznie wspomagają uruchomioną przez antygen swoistą odpowiedź immunologiczną. Biorą też udział w odnowie odporności, która uległa wcześniej depresji. Wymienione właściwości posiada np. lewamizol (2).

Immunoadiuwanty są szczególnie skuteczne po podaniu równocześnie z antygenem, choć nie koniecznie w to samo miejsce. Cechą ich jest zwiększenie

immunogenności antygeny. Stanowią je polinukleotydy, oleje mineralne i roślinne oraz związki glinu.

Rodzaje adiuwantów

Oprócz już wymienionych adiuwantów, najczęściej stosowanymi są: niekompletny adiuwant Freund'a, krystaliczny krzem, bentonit, tapioka, sole wapnia lub magnezu, dekstran, endotoksyny. Stanowią je też kompleksy immunostymulujące (immunostimulating complexes — ISCOM). W ich skład wchodzi cząsteczki białka z grupami silnie polarnymi i niepolarnymi, tworzącymi poprzez wiązania hydrofobowe połączenie z olejem roślinnym Quil A, a za pomocą wiązań hydrofilowych — z rozpuszczonym w wodzie antygenem (7, 16, 24). Do adiuwantów zalicza się również propionibakterie, *Bordetella bronchiseptica*, wirusy ospy ptasiej, parapowirusy, interferony, dwuniciowe komplementarne homopolimery RNA i liposomy (1, 2, 5, 25, 34).

Działanie adiuwantu na antygen

Efekt adiuwancyjny uzyskuje się poprzez zwiększenie drobiny antygeny lub zmianę jego konfiguracji przy zachowaniu swoistości (17).

W trakcie preparatyki chemicznej bakterii lub wirusów, zmierzającej do oczyszczenia lub koncentracji antygenów, może nastąpić utrata naturalnie występującej komponenty, która decyduje o właściwościach uodporniających. Antygen pełny staje się wtedy haptentem, zachowującym jego swoistość, ale pozbawionym zdolności wywołania odpowiedzi immunologicznej u szczepionego zwierzęcia. Okazało się, że przywrócenie tej cechy jest możliwe w szeregu przypadków poprzez sztuczne powiększenie drobiny haptentu. Istnieją bowiem związki, które posiadają zdolność różnego rodzaju łączenia się z haptentem, dzięki czemu odzyskuje on immunogenność, czyli cechę antygeny pełnego. Związki te zasługują zatem na miano adiuwantów (9, 27).

Adiuwanty mogą też wzmacniać immunogenność drobiny nie zmieniając jej swoistości immunologicznej, poprzez przekształcenie konfiguracji cząsteczki lub na drodze zmiany ładunków elektrycznych (17). Przyczyną tego rodzaju zmian w cząsteczkach białka są przede wszystkim adiuwanty olejowe lub alkiolowe, charakteryzujące się dużą gęstością hydrofobowych kwaśnych łańcuchów bocznych (8). Łańcuchy te zwiększają bowiem agregację drobin antygeny oraz zdolność powstałych agregatów do adhezji do błon komórkowych, zwłaszcza makrofagów. Uzyskane zmiany wzmacniają prezentację antygeny wobec limfocytów, bezpośrednio uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej organizmu na podany antygen (1).

Podobny efekt uzyskuje się dzięki częściowej denaturacji i emulsyfikacji antygeny, co powodują takie adiuwanty, jak alun i bentonit.

Działanie adiuwantów na uodporniane zwierzę

Mechanizmy zwiększania przez adiuwanty odpowiedzi immunologicznej zwierzęcia na podany antygen są różnicowane oraz nie w pełni wyjaśnione. Adiuwanty mogą wpływać na odporność humoralną i/lub komórkową oraz na odporność komórkową, za-

leżną od przeciwciał — aktywizując w każdym przypadku inne sposoby obrony (3, 20, 24).

Działanie adiuwantów na makroorganizm ilustruje teoria depot (14). Jej istota polega na rozłożeniu w czasie uwalniania antygeny z depot, czyli z podanej zwierzęciu mieszaniny adiuwantu i antygeny. W takich warunkach kolejny bodziec antygenowy może wyzwolić reakcję anamnesticzną, czyli odczyn szczególnie intensywny w porównaniu do reakcji immunologicznej, wyzwolonej po pierwszych dawkach antygeny, pochodzącego z tegoż depot. W rezultacie uzyskuje się wyższą i dłużej trwającą odporność niż po podaniu antygeny bez adiuwantu.

Allison (1) wykazał, że niektóre rodzaje adiuwantów „ściągaają” makrofagi, limfocyty i inne komórki do okolicy ich wstrzyknięcia. Tam znajduje się też antygen, podany wspólnie z adiuwantem. Dzięki temu zyskuje on szanse oddziaływania na znacznie większą liczbę komórek odpowiedzialnych za odpowiedź immunologiczną. Podobne obserwacje poczynił Waksman (35). Stwierdził on, że adiuwanty wpływają na gromadzenie się makrofagów i limfocytów w obszarach okołokorowych węzłów chłonnych okolicy podania adiuwantu. Wykazał też wpływ adiuwantu na wzmożenie ruchu krążących limfocytów. Przedstawione zjawiska wyjaśniają intensyfikację odpowiedzi immunologicznej na antygen podany wspólnie z adiuwantem.

Adiuwanty mogą wzmacniać uwalnianie limfocytów i monocytów z układu siateczkowo-śródbłonkowego. Oddziałują one też na inne niż limfocyty komórki, biorące udział w odpowiedzi immunologicznej, w tym na: krążące i osiadłe makrofagi, komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne siateczki, komórki plazmatyczne, komórki NK oraz komórki K (34).

Adiuwanty mogą indukować lub hamować syntezę i/lub uwalnianie wpływających na funkcję komórek odpornościowych tzw. drobin immunoregulatorowych jak: prostaglandyny, hormony polipetydowe, steroidy, czynniki adrenergiczne, limfokiny i monokiny (9).

Adiuwant glinowy

Spośród wymienionych uprzednio adiuwantów najczęściej stosowane w produkcji szczepionek są związki glinu i emulsje olejowe.

Związki glinu (a zwłaszcza wodorotlenek glinu), swe funkcje adiuwantowe spełniają przede wszystkim przez efekt „depot” (22). Oprócz tego prowadzą do powstawania nacieków, które zawierają wytwarzające przeciwciała komórki plazmatyczne (9). Podtrzymują też przewlekły stan zapalny w miejscu podania szczepionki (12), co również sprzyja gromadzeniu się komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej.

Skuteczność adiuwancyjna wodorotlenku glinu zależy od stopnia adsorpcji antygeny do soli glinu (22). Mankamentem szczepionek z wodorotlenkiem glinu, zwłaszcza podanych podskórnym, jest tworzenie się niekiedy w miejscu iniekcji odczynu zapalnego i wyraźnego nieresorbuje się nacieku, który może obniżyć wartość użytkową zwierzęcia (5).

Emulsje olejowe

W ciągu ostatnich lat coraz powszechniej stosuje się jako adiuwanty różnego rodzaju emulsje olejowe.

Są one używane w szczepionkach inaktywowanych, stosowanych w immunoprofilaktyce chorób świń (zakaźne zanikowe zapalenie nosa, pleuropneumonia, kolibakterioza etc.), drobiu (influenza drobiu, pastereleza, choroba Gumboro etc.), bydła (pryszczycyca, brucelozę, salmonelozę), owiec (pryszczycyca, pastereleza, enterotoksemia etc.) i królików — pastereleza, kolibakterioza (5, 21).

Badania nad przydatnością oleju mineralnego jako adiuwantu zostały zainicjowane już w 1916 r. przez Le Moignaca i Pinaya (cyt. 34), którzy wykazali, że podanie zwierzętom drobnoustrojów z rodzaju *Salmonella typhimurium*, zawieszonych w oleju mineralnym, wpływa na podwyższenie poziomu przeciwciał humoralnych.

W kolejnych badaniach dotyczących gruźlicy (10) wykazano, że parenteralne wprowadzenie prątków gruźlicy indukuje opóźnioną odpowiedź typu nadwrażliwości. Freund (11), opierając się na wynikach wspomnianych badań, dotyczących immunostymulujących właściwości oleju mineralnego i prątków gruźlicy, opracował pod koniec lat czterdziestych bieżącego stulecia tzw. kompletny adiuwant Freunda — Freund complete adjuvant (FCA), w którego skład wchodzi olej, czynnik emulgujący oraz zabite prątki — *Mycobacterium tuberculosis* lub *Mycobacterium butyricum*. Efektywność FCA, jako adiuwantu, była przez wiele lat uznawana za najwyższą w porównaniu z innymi adiuwantami. Niestety, jego działanie uboczne, w postaci odczynu zapalnego, bólu, gorączki oraz tworzących się w miejscu iniekcji ropni, uniemożliwiły zastosowanie tego adiuwantu do szczepionek.

Freund (11) opracował również, powszechnie używany do dzisiaj, niekompletny adiuwant Freunda — Freund incomplete adjuvant (FIA), który stanowiła stabilizowana detergentem, którym jest Arlacel — A, emulsja wody w oleju. FIA działa jako adiuwant opóźniający absorpcję antygeny i dodatkowo pobudza komórki jednojądrzaste do wytwarzania przeciwciał (8). Adiuwant ten stymuluje odporność humoralną i słabiej komórkową. Dodatek prątków wzmacnia istotnie to ostatnie działanie (11). Jeżeli zamiast prątków występują obok emulsji wody w oleju inne bakterie, one przynajmniej częściowo — zastępują funkcje prątków.

FIA wzmacnia immunogenność szczepionek przeciw parainfluenze 3, wścieklicznie, nosówce, klasycznemu pomorowi świń, pryszczycy (8) i influencji ptaków (14). To samo dotyczy szeregu szczepionek przeciw chorobom bakteryjnym.

Celem technologii produkcji szczepionek z dodatkiem adiuwantu olejowego jest uzyskanie ich w postaci emulsji o możliwie największym rozproszeniu wodnej fazy antygeny w adiuwancie olejowym. Dzięki rozproszeniu faza ta zwiększa do 30 000 razy swoją powierzchnię adsorpcyjną, na której prezentowany jest antygen (25). W wyniku tego prezentacja antygeny szczepionkowego jest dużo lepsza, co ułatwia kontakt między immunocytami a antygenem. Stosowane obecnie adiuwanty olejowe złożone są z oleju mineralnego o niskiej masie cząsteczkowej i małej lepkości oraz z emulgatorów (Drakeol 6 VR, i Arlacel A). W zależności od użytego do produkcji szczepionki adiuwantu olejowego stosunek procentowy fazy wodnej do olejowej (W/O) winien wynosić od 30—70% (19).

Właściwości immunostymulacyjne adiuwantów olejowych, jak np. Amphigen i Emulsigen, są według McKerchera i Backracha (23) wynikiem następujących mechanizmów: ograniczenia strat antygeny szczepionkowego; formowania właściwego „depot”, czego rezultatem jest powolne uwalnianie się antygeny, pobudzenia hiperplazji limfocytów B, produkujących przeciwciała; ograniczenia do minimum dawki antygeny, niezbędnej do stymulacji układu odpornościowego. Zgodnie z opinią Jollesa i Parafa (17), mało immunogenne cząsteczki mogą być zmienione w molekuly wysoce immunogenne na drodze zmiany ładunków elektrycznych lub poprzez inne ich rozmieszczenie w cząsteczce; adiuwanty olejowe mają zdolność indukowania takich właśnie zmian w białkach. Dodatkowo Herbert (15) zwrócił uwagę, że drobiny oleju są transporterami zemulgowanego antygeny w obrębie układu limfatycznego, przenosząc antygen do węzłów chłonnych i śledziony, gdzie powstają nowe miejsca produkcji przeciwciał. Wzmagają one również powstawanie i migrację komórek jednojądrzastych, które są odpowiedzialne za produkcję przeciwciał.

O pozytywnym działaniu emulsji olejowych w procesie immunizacji zwierząt świadczą obserwacje Nabursa i wsp. (26), którzy wykazali, że podawanie ich nawet bez swoistych antygenów, zmniejszyło liczbę padnięć świń w trakcie biegunki i choroby obrzękowej; Laval i wsp. (21) nie potwierdzili tej obserwacji, podając prosiętom dootrzewnowo szczepionkę przeciw chorobie Aujeszkyego.

Badając nieszkodliwość szczepionki z adiuwantem olejowym typu W/O lub W/O/W wykazano (21), że przy właściwym podaniu tego typu biopreparatów miejscowe powikłania w postaci guzków oraz reakcji ogólnej są na poziomie dopuszczalnym. Wzrost wewnętrznej ciepłoty ciała po podaniu szczepionki, zawierających antygeny *E. coli* oraz olej jako adiuwant, był podobny do tego, jaki stwierdzano w grupach zwierząt, którym podano tę samą szczepionkę, ale bez adiuwantu. Nie wykazano właściwości pyrogennych adiuwantów olejowych w badaniach na królikach. Obserwuje się natomiast sporadycznie niepożądane odczyny miejscowe, które są jednak mniejsze niż po podaniu wodorotlenku glinu (5).

Przy stosowaniu szczepionek z adiuwantem olejowym zaleca się bezwzględnie przestrzegać zasad aseptyki. Szczepionki olejowe u drobiu należy podawać domięśniowo lub podskórnym, u bydła wyłącznie domięśniowo, podanie podskórne może być u znacznego odsetka immunizowanych zwierząt przyczyną wystąpienia niekorzystnych miejscowych odczynów zapalnych. U owiec szczepionki z dodatkiem adiuwantu olejowego winny być wprowadzane dootrzewnowo, natomiast u świń głęboko domięśniowo. Królikom należy je wstrzykiwać podskórnym (5, 30).

Ze względu na powolne resorbowanie się z miejsca iniekcji antygenów, zawartych w szczepionkach z adiuwantem olejowym, podawanie ich winno mieć miejsce w terminie wcześniejszym (o około 2—3 tygodnie) niż to się praktykuje przy szczepionkach z wodorotlenkiem glinu (5). Odstęp między kolejnymi dawkami szczepionek z adiuwantem olejowym winien wynosić 4—6 tygodni.

Reasumując warto pamiętać, że tzw. pierwotna (primitive) obrona immunologiczna, której elementami są makrofagi, granulocyty, komórki NK, komórki T oraz cytokiny odgrywa decydującą rolę w

pierwszej linii obrony przeciwwakażnej organizmu (4), a pobudzenie tego mechanizmu obrony (dzięki obecności adiuwantu) ma istotne znaczenie dla podniesienia efektu immunizacji.

W badaniach nad wartością ochronną różnego rodzaju szczepionek wykazano, że biopreparaty zawierające adiuwanty olejowe chronią zwierzęta przed zakażeniem znacznie lepiej i dłużej (29, 32) niż szczepionki z innymi adiuwantami np. z wodorotlenkiem glinu. Co więcej, uzyskanie dobrych adiuwantów olejowych (6, 21, 32, 33) i zastosowanie ich wraz z drobnoustrojami cechującymi się stosunkowo słabą immunogennością — umożliwiło wprowadzenie efektywnej profilaktyki swoistej w stosunku do chorób zwierząt, które zwalczane były dotychczas wyłącznie lub prawie wyłącznie przy pomocy chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Allison A. C., Gregordis G.: Nature 252, 252, 1974.
2. Babiuk L. A., Misra V.: Can. J. Microb. 27, 1312, 1981.
3. Bamford R.: Clin. exp. Immun. 39, 135, 1980.
4. Buttner M.: Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 16, 1, 1993.
5. Cessi D.: Adjuvants, interferon and non-specific immunity. Commission of the European Communities. wyd. CEC, Brussels — Luxembourg, 1984.
6. Cutler J. C., Lesene L., Vaughn I.: J. Allg. 33, 193, 1982.
7. Dalsgaard K.: Zbl. Vet. Med. B, 31, 718, 1984.
8. Edelman R., Hardegreve M. C., Chedid L.: J. Inf. Dis. 141, 103, 1980.
9. Edelman R.: Rev. Inf. Dis. 2, 370, 1980.
10. Freund J., Casals J., Hosmer E.: Proc. Soc. Exptl. Med. 37, 509, 1937.

11. Freund J.: Adv. Tuberc. Res. 7, 130, 1956.
12. Glenn A., Buttle G., Stevens M.: J. Path. Bact. 34, 237, 1931.
13. Gough J., Lesene H., Bumger L.: Proc. IPVS Congress, Rio de Janeiro, 1980, 1, 184.
14. Herbert W. J.: Immunology 14, 311, 1968.
15. Herbert W. J.: Lancet II, 471, 1935.
16. Hoglund S., Dalsgaard K., Lotjgren K., Sundquist B., Osterhaus A., Morein B.: Subcellular biochemistry 2, 39, 1983.
17. Jolles P., Paraf S.: Mechanism of adjuvant activity, w: Chemical and biological basis of adjuvants: molecular biology, biochemistry and biophysics. wyd. Kleinzeller A., Springer G. F., Wittman H. G., Springer — Verlag/Berlin, 1973. 13, 81, 1973.
18. Jolie R. A., Mulks M. H., Thacker B. J.: Proc. IPVS Congress Hague 1992, s. 212.
19. Kimura J., Naituki W., Watanabe T., Matuhasi T., Okayasu I., Hatakeyama S.: Jap. J. Exp. Med. 43, 149, 1973.
20. Kotani S., Watanabe Y.: Z. Immun. und Exp. Therapie. 149, 372, 1975.
21. Laval A., Vannier PH., Trouve G., Fontaine I., Brancq B.: Proc. IPVS Congress, Lausanne 1989, s. 155.
22. Lei J.: Vaccine 3, 184, 1985.
23. McKechercher P. D., Backiach H. L.: Can. J. comp. Med. 40, 67, 1976.
24. Morein B.: Subcel. Biochem. 2, 39, 1989.
25. Murray R., Coken P., Hardegreve M. C.: Ann. Allergy 30, 146, 1992.
26. Nabuurs M., Bokhout B., Heijden P.: Frev. Vet. Med. 1, 65, 1982.
27. Paraf A.: Vaccine 3, 153, 1985.
28. Ramon G.: Bull. Soc. Centr. Med. Vet. 101, 27, 1925.
29. Schimmel D., Hogg A., Uhlmann.: Proc. IPVS Congress, Hague 1992 s. 177.
30. Sterne M., Batty I., Thomson A., Robertson J.: Vet. Rec. 74, 979, 1962.
31. Słopek S.: Ilustrowany słownik immunologiczny. PZWL, Warszawa, 1983.
32. Tarasiuk K., Pejsak Z., Hogg A., Carlson M.: Proc. IPVS Congress, Hague, 1992, s. 211.
33. Thacker B. J., Mulks M. H., Jolie H.: Proc. IPVS Congress, Hague 1992, s. 193.
34. Vanselow B. A.: Vet. Bull. 77, 381, 1987.
35. Waksman B.: Immunopathology 2, 8, 1979.

Adres autora: prof. dr hab. Marian Truszczyński, ul. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

IWONA MARKOWSKA-DANIEL

artykuł przeglądowy

Przydatność propionibakterii w immunomodulacji

Zakład Chorób Świń Instytutu Weterynarii, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Zagadnienie stymulacji odpowiedzi immunologicznej przy pomocy naturalnych i chemicznych immunomodulatorów stało się przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków naukowo-badawczych na całym świecie. Do badań klinicznych wprowadzono szereg nowych substancji ingerujących w reakcje odpornościowe organizmu i podnoszących odporność ustroju na różnego rodzaju infekcje. W procesach pobudzania odpowiedzi immunologicznej dominującą rolę odgrywają modulatory niespecyficzne, charakteryzujące się wielokierunkowym mechanizmem działania. Takie właściwości posiadają m.in. stosowane coraz częściej w profilaktyce i terapii drobnoustroje z rodzaju *Propionibacterium sp.*

Zainteresowanie wykorzystaniem tych bakterii w medycynie datuje się od 1964 roku, kiedy Halpern i wsp. (22) wykazali, że podanie zabitych beztlenowych komórek *Corynebacterium parvum* (przemianowanego w 1972 r. na *Propionibacterium acnes* (19) powoduje szybką i silną stymulację układu siateczkowo-śródbłonkowego u myszy.

Beztlenowce zaliczane do propionibakterii stanowią grupę drobnoustrojów o różnej aktywności biologicznej. Znanych jest obecnie ponad 20 różnych gatunków, wśród których największą aktywność wykazują *Propionibacterium granulosum*, *avidum* i *acnes* (27, 32, 65). Istnieją również propionibakterie nie posiadające ak-

tywności immunostymulującej i przeciwnowotworowej np. szczep ADCC (43, 52, 55, 65).

Propionibakterie, w zależności od drogi podania, dawki inokulum, czasu iniekcji (przed, po, w czasie choroby) oraz statusu odpornościowego zwierzęcia mogą działać immunostymulacyjnie, bądź też immunosupresyjnie (27).

Aktywność biologiczna wspomnianego gatunku drobnoustrojów związana jest z niektórymi składnikami ich ścian komórkowych, głównie peptydoglikanami, polisacharydami i kwasem teichowym oraz wzajemnym stonkaniem tych substancji (6, 19, 21). Podjednostką molekularną odpowiadającą za aktywność adiuwancyjną jest N-acetylo- muramyl- dwupeptyd oraz 6,6 dwumykolylotrehaloza (cord factor) (28, 64). Adlam i Scott (1, 2) uważają, że o aktywności ścian komórkowych decyduje integralny kompleks peptydoglikanowy, ale nie bez znaczenia jest komponenta lipidowa, tworząca luźno związaną osłonkę w rodzaju „otoczki” (capsula), która silnie stymuluje makrofagi.

Komórki propionibakterii wykazują swoją aktywność zarówno w formie żywej, jak i zabitej termicznie (60°C — 1 godz., 80°C — 30 min) lub chemicznie (1% formaldehyd). Również alkalizacja zawiesiny bakterii do pH = 11,1 nie znosi ich właściwości uczulających, a zakwaszenie do pH = 1,6 tylko częściowo je osłabia (9).

Mechanizm działania propionibakterii polega na bar-