

KONFLIKT IMMUNOLOGICZNY U ŚWIŃ

Henryk Balbierz

Pracownia Immunopatologii i Immunogenetyki Instytutu
Chorób Niezakaźnych Wydziału Weterynaryjnego
Akademii Rolniczej we Wrocławiu

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Ryszard Badura
Kierownik naukowy problemu: prof. dr hab. Henryk Balbierz

Ustroje stojące wyżej w hierarchii świata zwierzęcego mają swoistą zdolność reagowania na obce substancje, które przeniknęły do ich wnętrza. Zdolność ta przejawia się w uruchamianiu różnych mechanizmów obronnych. Najskuteczniejsze jest wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciw substancjom o właściwościach antygenowych, które taką właśnie reakcję spowodowały. Reakcja ta zachodząca w ustroju między antygenem a przeciwciałem jest potężnym, swoistym i bardzo czułym orężem w walce z obcymi, szkodliwymi, często chorobotwórczymi czynnikami natury ożywionej lub nieożywionej; jest także mechanizmem bardzo pomocnym w utrzymaniu odrębności osobniczej.

Zdarzają się jednak sytuacje, w których ten tak pożyteczny mechanizm, nie zmieniając swej natury, kieruje swe ostrze przeciw ustrojowi, którego winien bronić zgodnie ze swym biologicznym przeznaczeniem. Z takim właśnie mechanizmem niekorzystnego działania i skutkami odpowiedzi immunologicznej spotykamy się m. in. w chorobie hemolitycznej, zwanej inaczej zespołem hemolitycznym, który u zwierząt występuje najczęściej w okresie pozapłodowym.

Przyczyną prowadzącą do powstawania zespołu hemolitycznego u noworodków jest zróżnicowanie antygenowe kojarzonej pary rodzicielskiej, to jest nieobecność w garniturze antygenowym krwinek matki tych cech, które posiada ojciec. Jeżeli ten odrębny antygen, nieznanый układowi immunologicznemu matki przeniknie przez łożysko, wówczas dochodzi do jej immunizacji. Następstwem tego jest wytwarzanie przez układ immunologiczny matki przeciwciał skierowanych swoiście przeciw antygenom ojca. Okres, w którym ujawnią się skutki immunizacji, uzależniony jest od momentu zetknięcia się przeciwciał z antygenami.

U samic, wytwarzających łożysko przepuszczalne dla wielkocząsteczkowych przeciwciał (immunoglobulin), a do takich należą: myszy, szczury, świnki morskie, króliki, a prawdopodobnie także koty i psy [10], lub wybiórczo przekazujących przeciwciała z klasy IgG, jak to ma miejsce u kobiety [10], do takiego spotkania przeciwciał, skierowanych przeciw antygenom odziedziczonym po ojcu a zlokalizowanych na erytrocytach płodu, dochodzi wcześniej — jeszcze w łonie matki.

U samic naszych dużych zwierząt gospodarskich, których łożyska są dla immunoglobulin nieprzepuszczalne, kontakt przeciwciał wytworzonych przez matkę z odziedziczonymi po ojcu antygenami noworodka następuje dopiero po spożyciu siary przez oseska. Wchłonięcie dużych ilości przeciwciał (immunolaktoglobulin) przez ustrój noworodka umożliwia ich reakcję z krwinkami obdarzonymi antygenem ojcowskim.

Choroba noworodków uzewnętrznia się klinicznie bądź żółtaczką, która jest następstwem lizy komórek spowodowanej komplementarnym współdziałaniem przeciwciał, bądź uszkodzeniem narządów mięsaszowych [5, 9]. Przy nieco wolniejszym przebiegu choroby ubytek niszczonej krwinek jest stopniowo kompensowany wzmożoną odnową elementów układu erytroblastycznego. Wówczas w tych narządach, które w życiu płodowym uczestniczyły w hematopoezie (wątroba, śledziona, szpik kostny), pojawiają się na powrót ogniska odnowy hemoblastycznej.

Kanaliki wątrobowe są wyraźnie rozszerzone i często przepelnione złogami żółci. Także mięsasz nerek, obciążonych nadmiarem składników z rozpadłych erytrocytów, poprzetykany jest brunatnymi złogami, zalegającymi w świetle kanalików. Tkanka nerwowa podlega zwyrodnieniu różnego stopnia. Taka postać konfliktu serologicznego występuje u ludzi przy niezgodności w układzie Rh (CcDdEe).

W piśmiennictwie fachowym można znaleźć opisy podobnej w przebiegu choroby hemolitycznej u prosiąt [1, 5, 7], cieląt [6] i źrebiąt [11]. W dwu pierwszych przypadkach — u prosiąt i cieląt — za moment wyzwalający izoimmunizację matek uznane zostały szczepienia ochronne szczepionkami uzyskiwanymi ze zwierząt tego samego gatunku (szczepionka przeciw pomorowi świń — CV lub przeciw pierwotniakom z rodzaju *Babesia*), natomiast u źrebiąt istnieje przypuszczenie śródciażowej immunizacji poprzez uszkodzone łożysko.

BADANIA WŁASNE

W połowie 1970 r., w towarowej chlewni jednego z PGR już 2-3 dnia po urodzeniu zaczęły padać całe mioty zdrowo urodzonych prosiąt. W chlewni tej chowano przeciętnie 100 loch, głównie ostrouchych rasy wielka biała polska (wbp), oraz 3-4 knury tej rasy. Podczas uzupełniania

stada podstawowego, na początku 1970 r., sprowadzono do wspomnianego gospodarstwa 40 loszek zwiślouchych rasy polska biała zwiśloucha (pbz). Kryto je dwoma knurami rasy wbp, które dotychczas z dobrym skutkiem wykorzystywano w gospodarstwie, i które w dalszym ciągu kryły także pozostałe w stadzie lochy rasy wbp.

Do czasu masowych padnięć zachorowania prosiąt w tym gospodarstwie były sporadyczne, a w przypadkach ich pojawienia się dobry rezultat dawało leczenie. Obsługa chlewni nie skarżyła się na jakiegokolwiek trudności w odchowie prosiąt. Należy także podkreślić, że w krytycznym momencie w tym samym budynku prosiły się lochy rasy wbp i odchowwały swoje potomstwo bez jakichkolwiek zaburzeń. Spostrzeżenia te nasunęły przypuszczenie, że masowe upadki prosiąt loch pbz mogą być następstwem konfliktu serologicznego. Przypuszczenia nasze, dotyczące genezy czynnika etiologicznego, sprawdziliśmy próbami biologicznymi, z których jednoznacznie wynikało, że przypadłość ta nie jest wywołana czynnikami natury zakaźnej [2].

Obserwowane przez nas objawy kliniczne były nieco inne niż opisywane dotychczas u prosiąt z klasycznym konfliktem [5, 7]. Wspólna była tylko gwałtowność stanów zwiastujących zbliżający się kryzys. Badania hematologiczne nie wykazywały ani ubytków krwinek czerwonych, ani szybkiego zwiększenia się wskaźnika barwnego — symptomów towarzyszących niedokrwistościom hemolitycznym, do których należą również stany towarzyszące konfliktowi immunologicznemu [3]. Stosunkowo mała ilość białka całkowitego, stwierdzona u prosiąt tuż po urodzeniu, jest znamieną dla noworodków. Zastanowienia natomiast wymaga fakt, że nowo narodzone prosięta, które nie piły jeszcze siary lub piły jej niewiele, na co wskazywał niski poziom białka całkowitego w ich surowicy, posiadały dość dużo gamma-globuliny.

Z piśmiennictwa i naszych własnych obserwacji wynika, że prosięta przychodzą na świat ze śladami tej frakcji białkowej lub zupełnie jej pozbawione, świnie bowiem zaliczane są do grupy samic „nieprzekazywaczy” immunoglobulin [10].

Badania antygenów krwinkowych*, przeprowadzone za pomocą 61 surowic testowych, umożliwiły ustalenie prawie wszystkich, poznanych dotąd grup krwi trzody chlewnej. W wyniku przeprowadzonej analizy immunogenetycznej stwierdzono niezgodność antygenów erytrocytarnych we wszystkich badanych kojarzeniach. Obecność przeciwciał w surowicach świń konfliktowych starano się wykryć w reakcji z krwinkami knurów, którymi lochy te były kryte oraz z krwinkami innych świń.

* Badania te przeprowadził doc. dr Ignacy Wiatroszak w Pracowni Grup Krwi Trzody Chlewnej Instytutu Hodowli i Technologii Produkcji Zwierzęcej Akademii Rolniczej w Poznaniu

W badaniach zastosowano wszystkie możliwe testy serologiczne i tylko w jednym przypadku stwierdzono przeciwciała, o których można było sądzić, iż powstały w wyniku konfliktu serologicznego. Były to przeciwciała typu lizyn, które z krwinkami knura dawały wyraźnie dodatnią reakcję hemolityczną przy rozcieńczeniu 1:32. U 6 innych loch wykryto — bardzo słabe w działaniu — aglutyniny, których nie można było zidentyfikować ani też stwierdzić, czy powstały w wyniku konfliktu serologicznego, czy też miały charakter tzw. naturalnych przeciwciał.

Okazało się więc, że rutynowe badania serologiczne nie wykazały istnienia klasycznego konfliktu; tylko u jednej lochy potwierdziły obecność silnych przeciwciał litycznych, skierowanych przeciw układowi Hb. Nie wykazały również obecności przeciwciał w siarze poszczególnych loch.

Równocześnie w Pracowni Immunopatologii i Immunogenetyki podjęliśmy badania serologiczne i immunoelektroforetyczne, zazwyczaj pomocne w takich wypadkach. Jednak i one nie przyczyniły się do wykazania właściwego mechanizmu patogenetycznego [3]. Należało się więc zastanowić, jaki inny, nieklasyczny czynnik niezgodności antygenów krwinkowych mógł wywołać konflikt? Braliśmy pod uwagę następujące okoliczności:

— w odpowiedzi immunologicznej ze strony świń uczestniczą przeciwciała takiej klasy immunoglobulin, które nie są wykrywane stosowanymi przez nas metodami;

— reakcja immunologiczna jest reakcją typu miejscowego; lokalizuje się w którymś z ważnych dla życia ośrodków lub narządów oseska i nie ujawnia się w płynach ustrojowych;

— czynnik wywołujący gwałtowną reakcję immunologiczną jest związany z nieznanym nam układem enzymatycznym, którego zablokowanie lub nieobecność zagrażałaby bezpośrednio życiu nowo narodzonych prosiąt;

— w badaniach diagnostycznych nie uwzględniono (w sposób nie zamierzony), jakiegoś istotnego czynnika, który warunkuje uzewnętrznienie się *in vitro* efektu reakcji immunologicznej.

Szczegółowe rozważania, stanowiące odpowiedź na kolejno przedstawiane okoliczności, zostaną opublikowane w czasie późniejszym.

Podczas prowadzonych poszukiwań nasuwał się nieodparcie wniosek, że podobnie jak w chlewni gospodarstwa „G”, również i w innych chlewniach, mających materiał hodowlany z linii Szwejk G 212 Op i stosujących krzyżówkę towarową między rasami pbz i wbp, winny być odnotowywane masowe upadki nowo narodzonych prosiąt. Liczne wywiady przeprowadzone z obsługą chlewni, personelem zootechnicznym oraz służbą weterynaryjną zakładów, które sprawowały opiekę nad chlewnia-

mi państwowych gospodarstw rolnych woj. opolskiego, potwierdziły nasze przypuszczenia. Mamy prawo sądzić, że konflikt zatoczył szerszy krąg, nie ograniczając się wyłącznie do woj. opolskiego, bowiem z rodowodu knura Szwejk G 212 Op wynika, iż jego przodkowie występowali w kilku województwach [4]. Również w fachowym piśmiennictwie znajdujemy pracę, w której autorka opisuje trudności związane z wykazaniem czynnika wywołującego konflikt u świń [8], mimo że z klinicznego punktu widzenia przebiegał on klasycznie. Autorka ta opisała defekt o podłożu immunologicznym u lochy rasy Pietrain, która po sześciu kojarzeniach tym samym knurem, tej samej rasy, urodziła 6 miotów. W pierwszym wyproszeniu wszystkie prosięta były żywe i zdrowe. W kolejnych trzech wyproszeniach rodziła po 10-11 prosiąt, z których jednak w okresie postnatalnym ubywało 1-2 prosiąt. Piąta ciąża zakończyła się urodzeniem 16 prosiąt, z których część było martwych lub ginęło w okresie postnatalnym; przeżyły tylko 2 prosięta. Szósta ciąża zakończyła się natomiast poronieniem. Testowanie surowicy tej maciory z krwinkami knura-partnera w teście antyglobulinowym wykazało ich aglutynację. Nie udało się jednak zidentyfikować przeciwciała, chociaż stwierdzono, że reaguje ono z krwinkami innych osobników także z innych stad.

Autorka stwierdza, że opisane zjawisko świadczy o immunizacji samicy jakimś dotąd nie poznany czynnikiem antygenowym knura, a kliniczny przebieg immunizacji jest całkiem podobny do typowego przypadku progresywnej choroby hemolitycznej noworodków.

Zarówno z przytoczonych opisów innych autorów, jak i z naszych badań można wysnuć ogólny wniosek, że należy zwracać uwagę na nagłe, wczesne upadki całych miotów, przy jednoczesnym wykluczeniu czynników etiologicznych natury infekcyjnej; a także na zmniejszającą się liczbę prosiąt odchowywanych w kolejnych miotach tych samych loch, lub na zmniejszającą się liczebność miotów, czy wreszcie na trudności w zapładnianiu macior. Niepowodzenia te mogą być następstwem immunologicznej niezgodności kojarzonych partnerów.

PIŚMIENNICTWO

1. Andressen E.: A study of blood groups of the pig. Munksgaard, Copenhagen 1963.
2. Balbierz H., Kluczniok P.: Badania nad konfliktem immunologicznym u świń. I. Badania środowiskowe, hodowlane i biologiczne. *Medycyna Wet.* 27, 675, 1971.
3. Balbierz H., Kluczniok P., Nikolaiczuk M., Wiatroszak I.: Badania nad konfliktem immunologicznym u świń. II. Szczegółowe badania diagnostyczne. *Medycyna Wet.* (w druku).
4. Balbierz H., Kluczniok P.: Badania genetyczne knurów i świń dających konfliktowe potomstwo. *Medycyna Wet.* (w druku).

5. Böhm O., Senk L., Langus J.: A case of haemolytic disease of new-born pigs in Slovenia. VIIIth Anim. Blood Grup Conference in Europa, Ljubljana, Yugoslavia, 21-24 August 1962.
6. Dimmock Corinne K., Bell K.: Haemolytic disease of the newborn calves. Austr. vet. J. 46, 44, 1970.
7. Boll E. R., Brown R. G.: Cornell Vet. 44, 86, 1954.
8. Hardy Joan: Natural blood group antibodies in pigs. XIIth Europ. Conf. Anim. Groups Blood. Biochem. Polymorph. Budapest 1972.
9. Osterhoff D. R., van der Walt K.: Blood transfusion in cattle with special reference to the: influence of blood groups. VIIIth Anim. Blood Group Conf. in Europa, Ljubljana Yugoslavia, 21-24 August 1962.
10. Schultze H. R., Heremans J. F.: Molecular biology of human proteins vol. I. Elsevier Publ. Comp. Amsterdam-London-New York 1966.
11. Zwoliński J.: Uwagi na temat konfliktu serologicznego u koni. Medycyna Wet. 22, 235, 1966.

Streszczenie

Autor przedstawił szczegółową analizę konfliktu immunologicznego, jaki wystąpił przy krzyżowaniu świń rasy polska biała zwisłoucha (pbz) knurami rasy wielka biała polska (wbp) z linii Szwejk G 212 Op. Zdrowo urodzone z tych krzyżówek prosięta ginęły 2-3 dnia po urodzeniu wśród gwałtownych objawów. Inne prosięta urodzone z matek rasy wbp po tych samych knurach, pozostające w tej samej chlewni, odchowywały się prawidłowo. Zmiany sekcyjne i histopatologiczne, wyglądem swym nie przypominały objawów typowych dla konfliktu w obrębie krwinek czerwonych, jakie opisali inni autorzy.

Dalsze badania zmierzały do określenia czynnika etiopatogenetycznego, wywołującego konflikt. Analiza genetyczna pochodzenia knura Szwejk G 212 Op oraz świń rasy pbz, u których najwcześniej stwierdzono konflikt, skłoniła autora do zebrania danych z innych gospodarstw, hodujących rodzeństwo tych świń i stosujących krzyżowanie międzyrasowe. Okazało się, że w wielu gospodarstwach, w których stosowano kojarzenia krzyżowe występowały liczne upadki całych miotów w krótkim czasie po oproszeniu.

Г. Бальбеж

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНФЛИКТ У СВИНЕЙ

Резюме

Автор представляет подробный анализ иммунологического конфликта, который появился при гибридизации свиноматок породы польской белой вислouxой (pbz) с хряками породы крупной белой польской (wbp) из линии Швейк G 212 Op. Правильно урожденные после этих гибридизаций поросята гибли на 2 - 3 день после раждения среди бурных симптомов. Другие поросята рожденные свиноматками породы крупной белой польской (wbp) после тех же самых хряков, оставленные в тех самых свинарниках, развивались правильно. Гистопатологические и обнаруженные вскрытием изменения своим видом не припоминали

симптомов, типичных для конфликта в пределе красных телец, представленных другими авторами.

Дальнейшие исследования стремились определить этиопатогенетический фактор, ответственный за появление конфликта. Генетический анализ происхождения хряка Швейк G 212 Op, а также свиноматок породы pbz, у которых раньше всех появился конфликт, заставил собрать данные из других хозяйств культивирующих семейство этих свиней и применяющих межпородную гибридизацию. Оказалось, что во многих хозяйствах, в которых применялась гибридизация, отмечались многочисленные падежи целых помётов в недолгое время после опороса.

H. Balbierz

IMMUNOLOGIC CONFLICT IN PIGS

Summary

Immunologic incompatibility resulting from the crossing of Landrace (pbz) females with large White (wpb) Szwejk G 212 Op males is discussed. Healty piglets coming from the crossing died with violent symptoms 2-3 days after birth. Other piglets born from wpb mothers and the same males showed a normal growth under the same conditions. Post-mortem and histopathologic changes were not characteristic of red cell conflict, as described by other authors.

Further examinations dealt with the etiopathogenetic factor responsible for the conflict. Genetical analysis of the origin of Szwejk G 212 Op males and pbz females, which were the first to show the symptoms of the conflict, prompted a collection of data from other farms breeding sibilings of the pigs and applying intraracial crossings. As a result it has been found that such crossing led to the destruction of entire litters soon after birth.