

# Pomór królików ze szczególnym uwzględnieniem zjawisk odpornościowych

BEATA TOKARZ-DEPTUŁA, WIESŁAW DEPTUŁA, ANDRZEJ KĘSY\*

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, ul. Felczaka 3a, 71-412 Szczecin  
\*Zakład Pryszczycy Państwowego Instytutu Weterynaryjnego, 98-220 Zduńska Wola

Tokarz-Deptuła B., Deptuła W., Kęsy A.

## Plaque rabbit and the associated immune phenomena

### Summary

VHD virus and the spread of rabbit plaque in the world were described in the paper. Animals sensitive to infection with the virus were presented, as well as pathways of virus penetration to the hosts. Mechanisms of pathogenic action of VHD virus on rabbit organism were given, especially concerning virus interaction with various strains and doses of VHD virus. The anatomopathologic pattern as well as methods of diagnosing and preventing development of the disease were also presented.

**Keywords:** VHD virus, rabbit plaque, immune phenomena

Pomór królików po raz pierwszy został opisany w 1984 r. w Chinach, zaś w naszym kraju na przełomie 1986/87 r. (31). Zgodnie z mianownictwem przyjętym przez OIE z 1989 r., chorobę tę nazwano wirusową krwotoczną chorobą królików (VHD – viral haemorrhagic disease of rabbits), choć częściej stosuje się nazwę – krwotoczna choroba królików (RHD – rabbit haemorrhagic disease) (31). W Polsce określa się ją jako pomór królików. Chorobę tę zarejestrowano w Azji, Europie, Ameryce Środkowej i Południowej, Afryce, Australii i Nowej Zelandii, a ostatnio w USA (4, 8, 17, 31).

### Charakterystyka wirusa VHD

Wirus VHD (viral haemorrhagic disease) jest czynnikiem etiologicznym pomoru królików, który dopiero w 1992 r. zakwalifikowano do rodziny *Caliciviridae* (31). Do tej rodziny należy także wirus wywołujący chorobę wirusową zajęcy – EBHS (European brown hare syndrome), opisaną w Europie w latach 80-tych (31). Ostatnio wykryto również niepatogenny kaliciwirus króliczy (RCV – rabbit calicivirus) (31), który u tych zwierząt indukuje powstawanie przeciwciał reagujących także z wirusem VHD. Wirus RCV w odróżnieniu od VHD w najwyższej ilości występuje w jelitach, a nie w wątrobie i śledzionie, jak to ma miejsce w przypadku wirusa VHD czy EBHS (31). Ostatnio zwrócono uwagę na występowanie dużego podobieństwa między chorobą i jej przebiegiem spowodowanym wirusem VHD a ludzkimi wirusowymi gorączkami krwotocznymi (HVHF), co sugerować może, że obraz zachodzących zmian i zjawisk przy VHD, może być dobrym zwierzęcym modelem, służącym poznaniu patogenyzy HVHF (21). VHD jest małym bezotoczkowym wirusem o wielkości 28-40 nm i gęstości 1,310-1,365 g/cm<sup>3</sup>. Wewnątrz kapsydu, o symetrii kubicznej, który występuje w postaci regularnego dwudziestościanu z trzydziestoma dwoma kapsomerami, jest upakowany jednoniciowy, linearny, dodatnio

spolaryzowany kwas rybonukleinowy, składający się z 7437 (7500) par zasad – nukleotydów (8, 31). Kapsyd wirusa VHD zawiera 180 podjednostek białkowych kształtujących powierzchnię wirionu, na której znajduje się 10 „kolców”, utworzonych przez najbardziej zewnętrznie położone cylindryczne kapsomery (8, 31). Analiza genetyczna wykazała, że głównym składnikiem kapsydu jest polipeptyd VP 60 o masie cząsteczkowej 60 kDa (17, 31).

### Drogi zakażenia i obraz kliniczny choroby

„Gospodarzem” dla wirusa VHD są jedynie króliki domowe ras mięsnych i angora oraz króliki dzikie (31). W naturalnych warunkach wnika on do organizmu drogą – aerogenną, alimetarną i poprzez uszkodzone powłoki ciała, zaś w warunkach doświadczalnych króliki zakażono drogą domięśniową, podskórną, dootrzewnową, dożylną oraz dospójówkową (31). Wykazano także (29), że eksperymentalne zakażenie prosiąt wirusem VHD powoduje jedynie przejściowe pojawienie się przeciwciał hemaglutynujących. Natomiast u ludzi mających kontakt z królikami zakażonymi wirusem VHD, nie stwierdzono występowania przeciwciał w surowicy krwi (5). Pomór królików przebiega najczęściej w formie nadostrej i ostrej charakteryzującej się 80-90%, a nawet 100% śmiertelnością lub w formie podostrej, w której wartości te wynoszą około 40-60% (31). Okres inkubacji choroby po zakażeniu doświadczalnym waha się od 4 h do 36 h, śmierć następuje po 12-36 h od wystąpienia objawów, zaś śmiertelność wynosi w zależności od rodzaju szczepu od 70-100% (31, 32).

### Patogeneza pomoru królików

Do tej pory nie wyjaśniono do końca mechanizmu oddziaływania VHD na organizm królików, który powoduje w tak krótkim czasie duże zmiany narządowe i wysoką śmiertelność. Przyjmuje się, że działanie to łą-

czy się z powinowactwem wirusa do naczyń krwionośnych, w których powoduje uszkodzenie *endothelium* i rozsiane koagulacje wewnątrznaczyniowe (31). Sugeruje się, że zmiany te mogą powstawać w wyniku uszkadzającego działania kompleksów immunologicznych w trakcie wirerii lub w wyniku alergizacji organizmu, prawdopodobnie głównie alergii typu I (31). Można przyjąć, że na skutek uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych, w wyniku działania tego wirusa, dochodzi w nich do powstawania wybroczyn i wylewów krwawych. Uszkodzone „koryto naczyniowe” prowadzi do powstawania obrzęków, zwłaszcza w płucach, wskutek czego, tuż przed śmiercią zwierząt, pojawia się silna duszność (31). Przyjmuje się także, że obumieranie komórek wątrobowych następuje w wyniku apoptozy i nekrozy (2). To ostatnie zjawisko powstaje w wyniku bezpośredniego działania wirusa na komórki wątrobowe, zaś proces apoptozy najprawdopodobniej w wyniku jego oddziaływania na genetyczne mechanizmy tego procesu (2). Według tych samych autorów (2), zjawisko apoptozy odgrywa główną rolę, gdyż dotyczy ono, poza komórkami wątroby, także monocytów, makrofagów, komórek nabłonkowych, naczyń i organów limfatycznych. Udowodniono nadto, że w trakcie eksperymentalnego zakażenia królików dochodzi do zaburzeń procesu krzepliwości i zmian ilościowo-jakościowych płytek krwi (8, 21, 29) oraz wzrostu jak i spadku liczby białych krwinek (rzadko erytrocytów), a także swoistych zmian w obrazie odpornościowym (10-14, 20, 24, 31, 32).

### Odporność u królików zakażonych wirusem VHD

Badania nad zjawiskami odpornościowymi przy pomorze królików dotyczą jedynie zakażeń eksperymentalnych i są stosunkowo nieliczne. Badacze z Chin (20, 24) wykazali wysoką koncentrację interferonu u królików w 12 h po podaniu szczepionki oraz niski jego poziom i zwiększoną aktywność pochłaniania przez komórki MN wzorcowych bakterii, w okresie tuż przed śmiercią u królików zainfekowanych eksperymentalnie wirusem VHD. Natomiast obserwacje krajowe wykazały (10, 11, 13, 31, 32) przy zakażeniu eksperymentalnym królików 100% dawką letalną siedmioma krajowymi szczepami (Kr-1, KGM, SGM, MAŁ, BLA) i dwoma szczepami (Fr-1, Fr-2) wirusa VHD z Francji, że zasadniczym elementem odpowiedzi w tej infekcji jest proces fagocytozy, w tym zdolność bójcza komórek PMN, a także aktywność mieloperoksydazy (MPO) w nich, jak też stężenie i aktywność surowiczego lizozymu (LZM) (10, 11, 13, 31, 32). Ci ostatni autorzy stwierdzili, że wartości badanych wskaźników wykazują duże zróżnicowanie w zależności od użytego zakażenia szczepu. Wzrost ich przypada z reguły na początek okresu zakażenia i niejednokrotnie utrzymuje się do 48-56 h, zaś spadek rejestrowano w zasadzie w końcowej fazie zakażenia, zwykle tuż przed śmiercią zwierząt. Z badań tych wynika, że najbardziej immunogennym spośród badanych szczepów był szczep Fr-2, a w następnej kolejności szczep SGM, Fr-1, BLA, KGM, MAŁ i Kr-1. Największe różnice przy tych szczepach dotyczą zdolności bójczej ko-

mórek PMN określanej testem redukcji błękitu nitrotrazoliowego (NBT) w metodzie spektrofotometrycznej, przy którym rejestruje się wzrost od 4-8 h do 52-56, a nawet i 60 h po zakażeniu oraz stężeniu i aktywności LZM, manifestujące się tak wzrostem jak i spadkiem przypadającym na okres między 4-8 h, a 52-56 h po zakażeniu królików. Oceniając (10-12, 31, 32) zjawiska odpornościowe u królików zakażonych czterema różnymi dawkami (100%, 75%, 50% i 25% dawką letalną) wirusa VHD – szczep Fr-2 (najbardziej immunogenny) i szczep Kr-1 (najłabszy pod względem immunogenności), wykazano że większy wzrost i spadek – chociaż częściej spadek, zarejestrowano także przy szczepie Fr-2 niż Kr-1. Stwierdzono, że przy szczepie Fr-2 największe zmiany w zakresie tak spadku jak i wzrostu, obserwowano w kolejności przy dawce 75% (4-8 h a 120 h), 100% (8-56 h), 50% (4-36 h) i 25% (4-8 h a 36 h) i najbardziej zaznaczone były one w zdolności adhezji, zdolności bójczej komórek PMN w teście spontanicznym, spektrofotometrycznym i stymulowanym, a nieco mniejsze w aktywności LZM oraz współczynnika aktywności metabolicznej dla stymulowanego testu NBT. W przypadku szczepu Kr-1 zarówno największy wzrost jak i spadek dotyczył w kolejności dawki 100% (4-12 h a 48-56 h), 75% i 25% (4-8 h a 36 h dla obu dawek) oraz 50% (4, 8, 12, 36 h) i był największy w wartościach WAMG-u spontanicznego i stymulowanego, indeksu stymulacji w teście NBT, stężenia i aktywności LZM oraz testu NBT-spektrofotometrycznego i spontanicznego. Wyniki te dowodzą, że dwa oceniane szczepy wirusa VHD, niezależnie od użytej do zakażenia dawki, różnią się między sobą w stymulacji odpowiedzi immunologicznej, której jakościowy obraz nie zawsze współgra z wielkością obliczonej matematycznie dawki wirusa. Wykazane, niezależnie od wielkości dawki zakażającej dwóch badanych szczepów wirusa VHD, ich supresyjne oddziaływanie na układ odpornościowy królików, w szczególności tuż przed śmiercią, dowodzi roli i udziału zjawisk odpornościowych w patogenezie tej gwałtownie przebiegającej infekcji wirusowej. Potwierdzeniem roli czynników odporności nieswoistej w przebiegu tego zakażenia są obserwacje patologów, którzy wykazali zwiększoną aktywność komórek Browicz-Kupfera oraz duży nacisk makrofagów w śledzionie, węzłach chłonnych oraz wątrobie i płucach (1, 6, 22, 25-28, 30), po eksperymentalnym zakażeniu królików VHD. Też roli czynników komórkowych potwierdzają także pośrednio wyniki badań Haralambieva i wsp. (18), którzy wykazali brak możliwości przeniesienia odporności u królików immunizowanych VHD poprzez surowicę, co według tych autorów ma być dowodem, że obronność zwierząt przy tej infekcji jest związana z elementami odporności komórkowej.

Obecnie wskazuje się także na rolę barier odporności związanych z limfocytami T i B po części z surowiczymi IgG u królików zakażonych eksperymentalnie wirusem VHD (cyt. 31 i 10-12, 14, 31, 32). Udowodniono, że u królików eksperymentalnie zakażonych wirusem VHD, stwierdza się z reguły wzrost, głównie limfocy-

tów T (CD3), Th (CD4), Tc/Ts (CD8), B (CD19) zaaktywowanych limfocytów T i B (CD25) oraz surowiczych IgG. Ten wzrost, a także spadek wartości badanych wskaźników przypadał najczęściej na okres od 4-8 godzin po zakażeniu i utrzymywał się przeważnie do 36-48-60 godzin. Zmiany te były jednakże zróżnicowane w zależności od biotopu, z którego pochodził wirus VHD (rodzaj szczepu), jak też wielkości stosowanej dawki wirusa. Wykazano, że szczep Fr-2 powodował głównie wzrost limfocytów T, B, Tc/Ts i Th oraz zaaktywowanych limfocytów T i B, zaś szczep Kr-1 prowadził tak do wzrostu jak i spadku komórek T, Th, Tc/Ts oraz zaaktywowanych limfocytów T i B. Stosując 100% letalną dawkę wirusa VHD – szczep Fr-2, zarejestrowano wzrost liczby limfocytów B rozpoczynający się od 4 godziny infekcji, limfocytów T i Th od godziny 12, a zaaktywowanych limfocytów T i B od 24 h (limfocytów Tc/Ts nie określono), który utrzymywał się do 56-60 h zakażenia. W przypadku 75% dawki letalnej tego szczepu, zarejestrowano wzrost limfocytów T, zaaktywowanych limfocytów T i B oraz komórek Tc/Ts, B i Th, który występował między 4-8 h a 56-60 h po zakażeniu. Przy 25% dawce letalnej tego wirusa obserwowano mniej intensywny wzrost niż przy poprzednich dawkach (i częściowo spadek) i dotyczył on głównie zaaktywowanych limfocytów T i B. Rejestrowano też wzrost i spadek liczby komórek T, Tc/Ts, Th, B, które w zasadzie pojawiały się w pojedynczych godzinach i w 36 h po zakażeniu. Jeszcze mniej intensywny wzrost niż przy dawce 25% dotyczył dawki 50%. Przypadał on jedynie na 24 h doświadczenia i odnosił się do limfocytów T, Tc/Ts oraz zaaktywowanych limfocytów T i B.

Natomiast w przypadku 100% dawki letalnej wirusa VHD – szczep Kr-1, wzrost i spadek w zakresie limfocytów Tc/Ts, Th oraz zaaktywowanych limfocytów T i B, rozpoczynały się kolejno dla wymienionych komórek od 8 h, 24 h i 36 h po zakażeniu i utrzymywały się nawet do 120 h badania. W przypadku limfocytów T wzrost i spadek występował między 8-72 h po zakażeniu, zaś limfocytów B między 12-48 h. Znaczący wzrost i spadek (4,8-48 h) zarejestrowano także przy dawce 25% tego szczepu i obserwowano go w zasadzie prawie równomiernie przy wszystkich określanych limfocytach. Zmiany te były mniej intensywne i krócej trwające w porównaniu do zmian zarejestrowanych przy dawce 100%. Były one jednakże bardziej nasilone w porównaniu do 75% i 50% letalnej dawki tego szczepu i dotyczyły również tak wzrostu jak i spadku (częściej był wzrost) badanych limfocytów. Przy 75% dawce letalnej wzrost i spadek dotyczył w głównej mierze komórek B, zaaktywowanych limfocytów T i B, Th, Tc/Ts. Rozpoczynał się najwcześniej od 12 h doświadczenia i utrzymywał się najdłużej do 36 h eksperymentu. Przy 50% dawce letalnej tego wirusa wzrost i spadek większości oznaczanych limfocytów, był słabszy w porównaniu do poprzednich użytych dawek i rozpoczynał się w 4-8 h, a kończył się podobnie jak przy dawce 75%, w 36 h. Wyniki badań własnych dotyczące roli swoistej odporności w zakażeniu królików wirusem VHD, stanowią po czę-

ści potwierdzenie rezultatów prac Huanga (20) oraz Denga i wsp. (cyt. 20), którzy stwierdzili u królików immunizowanych wirusem VHD podwyższoną liczbę limfocytów T, a także limfocytów produkujących przeciwciała. Należy jednak podkreślić, że autorzy ci oznaczali te komórki testem rozetkowym w układzie statycznym i nie prześledzili dynamiki zachodzących zmian.

Ważną obserwacją wynikającą z badań z zakresu zjawisk odporności (cyt. 31 oraz 10-14, 31, 32) u królików zakażonych eksperymentalnie 7 szczepami wirusa VHD – pochodzącymi z różnych biotopów w Polsce (BLA, KGM, SGM, MAŁ, Kr-1) i Francji (Fr-1, Fr-2) jest ich odmienna reaktywność immunologiczna, co wskazuje na występowanie wśród szczepów wirusa VHD immunotypów. Potwierdzeniem tej hipotezy są obserwacje Berningera i House (3), którzy wykazali różnice we właściwościach hemaglutynacyjnych, między szczepami meksykańskimi i koreańskimi wirusa VHD. Opisano (23) także, w zależności od miejsca pochodzenia wirusa VHD we Francji, istnienie 8 różniących się między sobą, pod względem genetycznym, szczepów tego zarazka.

Omawiając zjawiska odpornościowe u królików zakażonych wirusem VHD należy wspomnieć o badaniach Di Guardo (15), który podaje, że hipotetycznie ważnymi elementami mogącymi brać udział w odporności królików zakażonych VHD są: czynnik stymulujący powstanie kolonii komórek układu obronnego (CSF), czynnik nekrotyczny (TNF- $\beta$ ) i bliżej nieokreślone limfokiny. Również badacze z Chin (20) wskazali na dużą rolę czynnika przenoszenia (TF) wyizolowanego ze śledziony królików, zakażonych wirusem VHD. Natomiast Deptuła i wsp. (13) stwierdzili aktywizujące działanie rekombinowanego TNF- $\alpha$  na układ odpornościowy u królików zakażonych eksperymentalnie wirusem VHD, co w praktyce manifestowało się przedłużeniem ich życia o 8-12 godzin. Dodać także należy, że u królików zakażonych wirusem VHD opisano (18) bliżej nie wyjaśnione zjawiska odpornościowe powstające prawdopodobnie w wyniku istniejących w przyrodzie interakcji pomiędzy inaktywowanym (szczepionkowym) wirusem VHD a żywym. Innym trudnym w interpretacji zjawiskiem u królików laboratoryjnych oraz wolno żyjących, jest występowanie naturalnych przeciwciał, jeszcze przed ich zetknięciem się z wirusem VHD – a prawdopodobnie powstałych po stymulacji wirusem RCV (8, 20).

Reasumując wyniki badań nad tymi zjawiskami należy stwierdzić, że jedną z głównych przyczyn spadku obronności w tak dynamicznym i tak bardzo szybko przebiegającym procesie występującym u królików zakażonych wirusem VHD, jest zmiana aktywności komórek PMN i po części MN, a także limfocytów T i B oraz ich subpopulacji – komórek Th, Tc/Ts, zaaktywowanych limfocytów T i B. Należy także dodać, że stwierdzony już od 36 h wzrost stężenia surowiczych IgG u królików zakażonych eksperymentalnie wirusem VHD (10, 11, 31, 32), wskazują na nową – szybszą drogę syntezy tych białek u tego gatunku zwierząt, której czas w infekcjach wirusowych u ssaków przyjmowano i przyjmuje się, że następuje dopiero po 5-10 dniach od zakażenia (9).

## Obraz anatomohistologiczny, rozpoznanie i zapobieganie pomorowi królików

Patomorfologiczny obraz zwierząt, naturalnie i sztucznie zakażonych wirusem VHD, zależy od przebiegu choroby (8, 31). Zmiany sekcyjne jednakże dotyczą głównie płuc, oskrzeli, tchawicy, które są przekrwione, obrzękłe z licznymi wybroczynami oraz wylewami krwawymi. W powiększonej wątrobie stwierdza się zwyrodnienie i zmiany martwicze, zaś w nerkach i sercu przekrwienie. Śledziona i grasica są powiększone, a nadto w grasicy stwierdza się przekrwienie i często martwicę. Przekrwione są także początkowe pętle jelita cienkiego. Obserwuje się także nieregularny w czasie wzrost jak i spadek ilości krwinek białych i po części czerwonych (cyt. 31 oraz 11, 17, 31, 32), a także zmniejszenie się ilości trombocytów (21) oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (19, 21).

Podstawowym testem stosowanym do wykrywania wirusa w narządach mięsnych (wątroba lub śledziona), jest odczyn hemaglutynacji – HA z czerwonymi krwinkami człowieka grupy 0. Wykorzystuje się także badanie histopatologiczne, techniki mikroskopii elektronicznej, odczyn immunofluorescencji, test ELISA oraz reakcję PCR (8, 31). Obecnie stosuje się także test western blot oraz próbę RT-PCR, którą uznano za  $10^4$  razy bardziej czułą niż test ELISA (8, 31). Prowadzone są także badania nad zastosowaniem rekombinowanego białka kapsydu wirusa VHD (8, 31).

Skutecznym sposobem zapobiegania tej chorobie są szczepienia profilaktyczne narządowymi szczepionkami z tkanki wątrobowej, które są dość immunogenne w zakresie stymulacji swoistych przeciwciał, bo praktycznie głównie w tym aspekcie prowadzone były badania. W badaniach własnych (cyt. 31) wykazano, że po podaniu takiej narządowej szczepionki, aktywność komórek PMN kształtuje się na „wysokim poziomie”, już od 3-5 dnia, a po około 10-14 dniach nie można jej przełamać nawet zakażając eksperymentalnie króliki zjadliwym szczepem wirusa VHD. Warto dodać, że obecnie w profilaktyce rozważa się stosowanie szczepionek rekombinowanych w oparciu o białko VP60, produkowane w systemie wirus, drożdże, rośliny np. ziemniak – który może ewentualnie być wykorzystany w żywieniu królików (7).

## Piśmiennictwo

- Alexandrov M., Peshev R., Yanchev I., Bozhkov S., Doumanova L., Dimitrov T., Zacharieva S.: Immunohistochemical localization of the rabbit haemorrhagic disease viral antigen. *Arch. Virol.* 1992, 127, 355-363.
- Alonso C., Oviedo J.M., Martin-Alonso J.M., Diaz E., Boga J.A., Parra F.: Programmed cell death in the pathogenesis of rabbit hemorrhagic disease. *Arch. Virol.* 1998, 143, 321-332.
- Berninger M.L., House C.: Serologic comparison of four isolates of rabbit haemorrhagic disease virus. *Vet. Microbiol.* 1995, 47, 157-165.
- Capucci L., Fallacara F., Grazioli S., Lavazza A., Lodovica Poccjarini M., Brocchi E.: A further step in the evolution of rabbit haemorrhagic disease virus: the appearance of the first consistent antigenic variant. *Virus Res.* 1998, 58, 115-126.
- Carman J.A., Garner M.G., Catton M.G.: Viral haemorrhagic disease of rabbit and human health. *Epidemiol. Infect.* 1998, 121, 409-418.
- Carrasco L., Rodriguez F., Martin de las Mulas J., Sierra M.A., Gomez-Villamandos J.C., Fernandez A.: Pulmonary intravascular macrophages in rabbits experimentally infected with rabbit haemorrhagic disease. *J. Comp. Path.* 1991, 105, 345-352.
- Costanon S., Marin M.S., Martin-Alonso J.M.: Immunization with potato plants expressing VP60 protein protects against rabbit haemorrhagic disease virus. *J. Virol.* 1999, 73, 4452-4455.
- Chaeseey D.: Rabbit haemorrhagic disease: the new scourge of *Oryctolagus cuniculus*. *Lab. Anim.* 1997, 31, 33-44.
- Deptuła W., Buczek J.: *Zarys immunologii ssaków*. Wydawnictwo UJ, Kraków 1998.
- Deptuła W., Kęsy A., Tokarz-Deptuła B., Stosik M.: Immune responses in rabbits experimental infected with RHD (rabbit haemorrhagic disease) virus, 2 nd Conf. Molecular Biology in Diagn. Inf. Dis. and Biotechnol. Warsaw, 1999, s.131-142.
- Deptuła W., Kęsy A., Tokarz-Deptuła B., Stosik M., Travníček M.: Dynamics of selected parameters in rabbits infected with rabbit haemorrhagic disease virus. *Folia Veterinaria* 1999, 43, 186-190.
- Deptuła W., Tokarz-Deptuła B.: Subpopulations of peripheral blood lymphocytes in rabbits experimentally infected with various dose of VHD (viral haemorrhagic disease) various polish strain Kr-1. *Immunology Letters* 2000, 73, 354.
- Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Kęsy A., Fitzner A., Stosik M.: Odporność u królików zakażonych eksperymentalnie wirusem RHD (rabbit haemorrhagic disease) po podaniu rekombinowanego białka TNF- $\alpha$  w: Wpływ ksenobiotyków na układ odpornościowy. Red. A.K. Siwicki Wyd. IRŚ Olsztyn, 1997, s. 207-226.
- Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Kostorzewa A., Kęsy A., Wiktorowicz K.: Subpopulations of peripheral blood lymphocytes in rabbits infected with various doses of viral haemorrhagic disease (vhd) virus, *Folia histoch. cytobiol.* (suppl. 1), 1999, 9, 37.
- Di Guardo G.: Viral haemorrhagic disease of rabbits: a pathogenetic hypothesis. *Acta Virol.* 1991, 35, 106-107.
- Du N.: Rabbit Haemorrhagic Disease (RHD) – a new disease and its viral etiology. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.* 1990, 97, 105-136.
- Goody L.: Rabbit Haemorrhagic Disease. *Comp. Cont. Educat. Practive.* 2001, 23, 249-254.
- Haralambiev H., Peschlejski P., Mintschev V., Peschev R.: Interferenz zwischen dem inaktivierten und dem virulenten Virus der virusbedingten haemorrhagischen Krankheit (RHD – rabbit haemorrhagic disease) der Kaninchen. *Tierarztl. Umsch.* 1991, 46, 83-86.
- Hłyńczyk A.J., Suska M., Baranowska-Bosiacka I., Duber A., Deptuła W.: Aktywność aminotransferaz w surowicy krwi u królików zakażonych wirusem RHD. *Mat. IX Zjazdu Pol. Tow. Immun. Klin. i Doświad.*, Warszawa, 1998, s. 248.
- Huang Do Hai-Bo.: Vaccination against and immune response tviral haemorrhagic disease of rabbits: a review of research in the People's Republic of China. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 1991, 10, 481-498.
- Kęsy A., Fitzner A., Niedbalski W., Paprocka G., Walkowiak B.: Rabbit haemorrhagic disease – An animal model for human viral haemorrhagic fevers. *Acta hem. Pol.* 2000, 31, 127-137.
- Kimura T., Mitsui I., Okada Y., Furuya T., Ochai K., Umemura T., Itakura C.: Distribution of rabbit haemorrhagic disease virus RNA in experimentally infected rabbits. *J. Comp. Path.* 2001, 124, 134-141.
- Le Gall G., Arnault C., Boilletot E., Morisse J.P., Rasscharet D.: Molecular epidemiology of rabbit haemorrhagic disease virus outbreaks in France during 1988 to 1995. *J. Gen. Virol.* 1998, 79, 11-16.
- Li J.N.: Studies on interferon anti RHDV activities in rabbits. *J. Anim. Quar.* 1990, 3, 19-22.
- Park J.H., Itakura C.: Detection of rabbit haemorrhagic disease virus antigen in tissues by immunochemistry. *Res. Vet. Sci.* 1992, 52, 299-306.
- Park J.H., Lee Y.S., Itakura C.: Pathogenesis of acute necrotic hepatitis in rabbit haemorrhagic disease. *Lab. Anim. Sci.* 1995, 45, 445-449.
- Prieto J.M., Fernandez F., Alvarez V., Espi A., Garc I.A.M.J.F., Alvarez M., Martin J.M., Parra F.: Immunohistochemical localisation of rabbit haemorrhagic disease virus VP60 antigen in early infection of young and adult rabbits. *Res. Vet. Sci.* 2000, 68, 181-187.
- Ramiro-Ibanez F., Martin-Alonso J.M., Garcia Palencia P., Parra F., Alonso C.: Macrophage tropism of rabbit haemorrhagic disease virus is associated with vascular pathology. *Virus Res.* 1999, 60, 21-28.
- Shien J.H., Lee L.H.: Susceptibility of piglets to rabbit haemorrhagic disease virus following experimental infection. *Can. J. Vet. Res.* 2000, 64, 134-137.
- Stoerckle-Berger N., Keller-Berger B., Ackermann M., Ehrensperger F.: Immunohistological diagnosis of rabbit haemorrhagic disease (RHD). *J. Vet. Med.* B, 1992, 39, 237-245.
- Tokarz-Deptuła B.: Kształtowanie się wybranych wskaźników odporności nieswoistej u królików po zakażeniu wirusem VHD (viral haemorrhagic disease). *Praca dokt. PIW Puławy*, 1998.
- Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Odporność u królików zakażonych czterema szczepami wirusa VHD (viral haemorrhagic disease). *Mat. Konf. „Biologia molekularna w diagnostyce chorób zakaźnych i biotechnologii*. Warszawa, 1998, s.163-170.