

Cytokiny i ich rola w patogenezie wybranych chorób zwierząt*)

JOANNA MIECZKOWSKA, ANNA WINNICKA

Katedra Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 02-776 Warszawa

Mieczkowska J., Winnicka A.

Review of cytokines and their role in the pathogenesis of some animal diseases

Summary

Cytokines are peptides that play a primary role in transmitting regulatory signals between various cell types. Analyses of the activation, growth, proliferation and the differentiating process by which mature cells become effector cells (macrophages, memory T-cell or B-cell) have led to a deeper understanding of the cellular and molecular mechanisms which underlie immunity and inflammation. The examination of cytokines in the peripheral blood of animals is very useful for discovering the pathogenesis, as well as in the diagnostics of some animal diseases.

Keywords: cytokines, interleukines, interferones, animal diseases

Cytokiny są liczną, heterogenną grupą niskocząsteczkowych, rozpuszczalnych białek, które działając w nano- i pikomolowych stężeniach w organizmie regulują wszystkie procesy życiowe na poziomie komórek. Białka te są wytwarzane i uwalniane m.in. przez leukocyty, makrofagi, fibroblasty, komórki śródbłonna oraz keratynocyty i wpływają na ich wzrost, różnicowanie, a także na wzajemne oddziaływania, między innymi, drogą: aktywacji, inhibicji i regulacji apoptozy (7). Taki właśnie mechanizm działania o charakterze auto-, para- i endokrynnym upodabnia cytokiny do hormonów. W odróżnieniu od hormonów cytokiny są wytwarzane przez komórki, a nie przez wyspecjalizowane gruczoły dokrewne. Nathan i Sporn zaliczyli cytokiny, obok hormonów, autokoidów i neuroprzekazników, do głównych cząsteczek sygnałowych organizmu zwierzęcego (17). Cytokiny charakteryzuje częściowa zastępowalność funkcji, nazywana także nadmiarowością lub redundancją, co oznacza, że różne cytokiny dają podobne efekty biologiczne. Przykładem może być interleukina 6 (IL-6), która indukuje syntezę białek ostrej fazy w hepatocytach i IL-11, onkostatyna-M (OSM) oraz czynnik hamujący wzrost białaczki (LIF), choć każda z wymienionych cytokin powoduje tworzenie produktu o nieco innym profilu białkowym.

Biochemiczna klasyfikacja cytokin opiera się na strukturze cząstek cytokin oraz liczbie i rozmieszczeniu receptorów. Funkcjonalna klasyfikacja natomiast uwzględnia ich rolę biologiczną oraz znaczenie dla patologii i medycyny. Biorąc pod uwagę wpływ cyto-

kin na procesy zapalne oraz przebieg reakcji ostrej fazy dzielone są one na: 1) cytokiny prozapalne lub wczesne: IL-1, czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), IL-8, IL-15; 2) cytokiny z rodziny interleukiny-6: IL-6, IL-11, OSM, LIF, rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF), kardiotropina (CT-1) oraz 3) cytokiny przeciwzapalne lub późne: IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ i czynnik martwicy nowotworu β (TGF- β) (12, 13, 22).

Pierwsze prace dotyczące cytokin pochodzą z lat pięćdziesiątych XX wieku. Opisano wówczas czynnik zahamowania migracji makrofagów (MIF), o którym aktualnie wiadomo, że stymuluje wytwarzanie przez makrofagi nadtlenku wodoru, tlenu azotu, IL-1 β , IL-6, TNF- α oraz wzmacnia ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II) na makrofagach, ale także pobudza proliferację komórek nowotworowych i bierze udział w rozwoju nadwrażliwości typu późnego (7). W tym też czasie został odkryty interferon, choć dopiero w latach siedemdziesiątych poznano jego budowę i opisano proces oczyszczania. Współczesna wiedza o interferonach rozszerzyła pojęcie tej cytokiny na całą grupę cytokin, na którą składa się u ludzi pięć podstawowych rodzajów interferonów: α (20 podtypów), β , κ , ω i γ . Interferony α , β , κ , ω wytwarzane są pod wpływem zakażeń wirusowych: IFN- α – przez leukocyty, IFN- β – fibroblasty, IFN- κ – przez keratynocyty. IFN- γ natomiast, wytwarzany jest przez limfocyty T, komórki NK, komórki NKT oraz makrofagi. Z kolei u zwierząt wyróżnia się interferony α , β , ω i τ (24). IFN- α i ω produkowane są przez limfocyty, monocyty i makrofagi a IFN- ω wytwarzany jest ponadto przez komórki tro-

*) Praca przygotowana w ramach grantu KBN nr 3PO6K 020 23.

foblastu. Jedynie u zwierząt przeżywających komórki trofoblastu produkują dodatkowo IFN- τ . Interferony wytwarzane przez komórki trofoblastu biorą udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej łożyska i płodu.

Interferony odgrywają zasadniczą rolę w odporności przeciwwirusowej poprzez wpływ na inne komórki i indukowanie w nich powstania czynników przeciwwirusowych. Interferony wykazują także rozległy wpływ na układ odpornościowy oraz charakteryzuje je działanie antyproliferacyjne i równocześnie stymulujące różnicowanie komórek. Interferony, a zwłaszcza IFN- α , znalazły zastosowanie w leczeniu chorób wirusowych i nowotworowych. Interferony α i β powstają jednak nie tylko w wyniku zakażenia komórki przez wirusy, ale także pod wpływem niektórych infekcji bakteryjnych i pasożytniczych, hamując np. wewnątrzkomórkowe namnażanie się tachyzoitów *Neospora caninum* w fibroblastach i komórkach mózgu owiec oraz krów (18). U myszy natomiast IFN- γ wstrzymywał wzrost tego pierwotniaka w makrofagach, uruchamiając mechanizm zabijania tlenkiem azotu. Myszy potraktowane przeciwciałami przeciw IFN- γ wykazywały wysoką wrażliwość na infekcję *Neospora caninum*. Porównując działanie IFN- γ z IFN- α i β Nishikawa i wsp. (18) stwierdzili, że najbardziej skuteczny w działaniu przeciw *Neospora caninum* był IFN- γ .

Większość cytokin charakteryzuje pleiotropia, czyli zdolność oddziaływania na różne komórki docelowe. Przykładem jest TNF, na który składają się: TNF- α , limfotoksyna α (LT- α) i LT- β , a który jest cytokiną prozapalną, wytwarzaną głównie przez aktywowane makrofagi i monocyty (7). Oprócz działania immunomodulującego TNF wywiera również działanie przeciwnowotworowe, hamując wzrost niektórych guzów nowotworowych, a nawet powodując ich regresję. Dlatego, pomimo swojej toksyczności, TNF znajduje zastosowanie w terapii nowotworów, głównie nieoperacyjnych czerniaków oraz mięsaków kończyn. Przeciwnowotworowe działanie TNF polega w pierwszej kolejności na bezpośrednim wpływie toksycznym na komórki nowotworowe oraz pośrednim wpływie na układ odpornościowy, a także na łożysko naczyniowe guza (14). TNF wykazuje działanie cytostatycznie lub cytotoksycznie na komórki śródbłonna naczyń oraz pobudza aktywność neutrofilów. TNF wywiera również wpływ stymulujący na proces angiogenezy prowadzący do rozwoju unaczynienia guza nowotworowego. TNF wpływa także na procesy krzepnięcia krwi oraz fibrylizy, modulując dopływ krwi do tkanek nowotworu. Zwiększa infiltrację tkanek guza przez komórki układu immunologicznego, jednocześnie zwiększając aktywność tych komórek. Wpływając na ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna i komórek nowotworowych, TNF przyspiesza proces tworzenia przerzutów (14).

Beutler i wsp. (2) badali cytotoksyczność TNF- α produkowanego przez makrofagi pęcherzyków płuc-

nych u źrebiąt i stwierdzili, że zarówno makrofagi, jak i monocyty potraktowane LPS produkowały TNF- α o większej aktywności cytotoksycznej w porównaniu z komórkami przebywającymi w środowisku pozbawionym lipopolisacharydu. Autorzy ci stwierdzili także, że TNF- α produkowany przez makrofagi wykazywał większą cytotoksyczność niż produkowany przez monocyty, mimo ilościowej przewagi tego ostatniego (3). Wydzielanie TNF- α przez makrofagi stymulowane może być także przez wirusy i *Candida albicans* (4).

Franchini i wsp. (6) oraz MacKay i wsp. (16) sugerowali, że TNF- α wytworzony przez makrofagi jest ważnym czynnikiem ograniczającym następstwa chorobotwórcze wynikające z powtarzanej bądź ciągłej stymulacji przez endotoksyny. Chorobą koni o znacznej częstotliwości występowania jest przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD). Charakterystyczne objawy kliniczne tej choroby to: chroniczny kaszel, nadreaktywność oskrzeli, gromadzenie się w nich dużej ilości wydzieliny i duszność wydechowa. Pobudzone makrofagi pęcherzykowe gromadzą się w miejscu działania alergenu oraz pobudzają do gromadzenia się neutrofilów drogą uwalniania czynników chemotaktycznych dla neutrofilów, tj. IL-8 i białka zapalnego makrofagów -2 (MIP-2). Równocześnie obserwowany był wzrost aktywności chemotaktycznej w otoczeniu makrofagów i zmniejszenie ich aktywności fagocytarnej, co sugeruje, że długotrwała obecność czynnika wywołującego pobudzenie makrofagów pęcherzykowych w środowisku przebywania zwierząt prowadzi do przewlekłego zapalenia i stałej neutrofilii (6). Eksperymenty przeprowadzone na szczurach i psach wskazują na silniejszą aktywność IL-8 i MIP-2 od innych substancji o właściwościach chemotaktycznych, takich jak: czynnik aktywujący płytki czy leukotrieny B₄ (6).

Hisaeda i wsp. (11) oznaczali stężenie IFN- γ oraz TNF- α (ELISA) w surowicy i mleku od krów z zapaleniem gruczołu mlekowego (*mastitis*) wywołanym przez *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* i od krów zdrowych klinicznie. Autorzy ci stwierdzili, że u krów zdrowych IFN- γ był niemal niewykrywalny w obu wymienionych materiałach biologicznych, a stężenie TNF- α było niskie. Natomiast u krów z *mastitis* stężenia IFN- γ w surowicy i mleku, jak i TNF- α w mleku były bardzo wysokie, podczas gdy stężenie TNF- α w surowicy znajdowało się na takim samym poziomie jak u zwierząt zdrowych. Obserwacje te zostały potwierdzone przez Taylora i wsp. (23), którzy wykazali wzmożoną ekspresję mRNA IFN- γ w komórkach mleka u chorych zwierząt. Hisaeda i wsp. (11), a także Sordillo i wsp. (20) stwierdzili ponadto wysokie stężenie IFN- γ w surowicy i mleku krów zdrowych, które przebyły zapalenie wymienia, z czego wnioskowali, że IFN- γ uczestniczy w patogenezie *mastitis* u krów. Wymienieni autorzy stwierdzili natomiast niskie stężenie TNF- α w surowicy oraz obniżone w mleku w porównaniu z bydłem z *mastitis* (21). Brak różnic w koncentracji TNF- α w surowicy krów: zdrowych, z *mas-*

titis i wyleczonych sugeruje, że stężenie TNF- α nie ma bezpośredniego wpływu na rokowanie w *mastitis*, mimo że lokalna produkcja TNF- α może prowadzić do uszkodzenia tkanek i występowania objawów klinicznych. Jednak wielu autorów uważa, że określenie poziomu cytokin może być pomocne w leczeniu *mastitis* (10, 26).

Grone i wsp. (8) w badaniach psów zakażonych wirusem nosówki stwierdzili obecność we krwi IFN- γ , TNF- α oraz IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, a także TGF- β_1 . W postaci nerwowej nosówki, w której dochodziło do gromadzenia nukleoprotein w mózgu u wszystkich badanych psów, wymienieni autorzy nie stwierdzili obecności IFN- γ a jedynie IL-8. W przebiegu nosówki, gdy nastąpiło uszkodzenie centralnego układu nerwowego, zaobserwowali pojawianie się IL-1, IL-12, TNF- α i TGF- β_1 . O ile wymienieni autorzy stwierdzili obecność IL-6 tylko u zwierząt we wczesnym stadium zapalenia centralnego układu nerwowego, to TGF- β_1 był obecny u psów z przewlekłą postacią choroby. Analiza ekspresji cytokin w mózgu wykazała obecność IL-1 i IL-6 na wszystkich etapach choroby. IL-12 była obecna jedynie w pojedynczych komórkach okołonaczyniowych. Z kolei TNF- α przeważał w astrocytach i jego poziom wzrastał w stanach ostrych, a obniżał się – w przewlekłych. Wg Grone i wsp. (9) TNF- α jest obecny również w obszarach sąsiadujących z ogniskiem zakażenia. Brak pozostałych cytokin w badanych próbkach krwi wynikał, wg wymienionych autorów, z wysokiego indeksu antygenowego i wiremii. Duże stężenie wirusa może bowiem hamować produkcję cytokin, w ten sposób paraliżując układ immunologiczny. W omawianych pracach ich autorzy nie stwierdzili też żadnych korelacji między obecnością cytokin a oddechową i żołądkowo-jelitową postacią choroby.

Równie częstą jak nosówka chorobą występującą u psów, jest atopowe zapalenie skóry. U ludzi, w patogenezie atopowego zapalenia skóry wiodącą rolę odgrywają limfocyty Th-2. Nuttall i wsp. (19), badając (RT-PCR) we krwi psów ekspresję transkrypcyjnego genu dla immunosupresyjnych cytokin: TGF- β , IL-10 oraz limfocytów Th-2 (IL-4, IL-6) i Th-1 (IFN- γ , TNF- α , IL-2), stwierdzili podwyższenie ekspresji mRNA IL-4 i TGF- β , a ponadto wysoką ekspresję mRNA IFN- γ , TNF- α i IL-2. Nie obserwowali natomiast różnic w poziomach cytokin: IL-10, IL-6, IL-12. Wg wymienionych autorów, w atopowym zapaleniu skóry u psa występuje nadprodukcja IL-4, przy obniżonej ekspresji TGF- β .

Jedną z wcześniej opisanych w piśmiennictwie cytokin była IL-1, produkowana w odpowiedzi na infekcje bakteryjne, będąca także kostymulatorem proliferacji tymocytów. Aktualnie pod pojęciem IL-1 rozumiemy całą rodzinę cytokin, do której należy ponad 10 cząsteczek, a które są wydzielane głównie przez monocyty i makrofagi różnych tkanek pod wpływem lipopolisacharydów (LPS) będących głównym skład-

nikiem ściany bakterii Gram-ujemnych, a także pod wpływem wirusów, drożdży i peptydoglikanów (7). IL-1 pobudza limfocyty T, a także indukuje ekspresję na tych komórkach receptora dla IL-2 oraz pobudza wytwarzanie IFN- γ przez limfocyty T i IL-6 przez makrofagi, komórki śródbłonna oraz fibroblasty. Wpływa też na proliferację i różnicowanie limfocytów B i gromadzenie neutrofilów, a także monocytów. Jest to jedna z głównych cytokin prozapalnych, odpowiedzialna za regulację odpowiedzi immunologicznej i zapalnej (25). IL-1 działa na komórki docelowe za pośrednictwem receptorów błonowych, z których jeden (typu I) odpowiada za jej sygnalizację wewnątrzkomórkową, drugi natomiast (typu II) stanowi naturalny regulator aktywności cytokiny (5). Interakcja IL-1 z receptorem typu I prowadzi do utworzenia kompleksu receptorowego inicjującego szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Jednym z ważniejszych szlaków wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału IL-1 jest szlak prowadzący do mobilizacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Czynniki te jest niezbędny do inicjacji transkrypcji większości genów, których produkty uczestniczą w reakcji zapalnej (5).

Charakterystyczne jest podobieństwo strukturalne IL-1 i TNF- α . Obie cytokiny stymulują odpowiedź immunologiczną poprzez pobudzenie aktywności limfocytów Th-2. Po prezentacji antygenów tym limfocytom przez komórki prezentujące antygen (APCs) w kontekście MHC-II następuje wydzielanie IL-1 i TNF- α (7). W tym przypadku można mówić o działaniu autokrynnym cytokin. Ponadto IL-1 i TNF- α wykazują działanie parakrynnie w stosunku do limfocytów Th-1, które zwiększają sekrecję IL-2, co prowadzi do wzrostu ekspresji receptora dla IL-2 i IFN- γ . Dzięki ich zdolności pobudzającego oddziaływania na komórki pomocnicze, IL-1 i TNF- α wzmagają zarówno odpowiedź humoralną, jak i komórkową. W tym zakresie wymienione cytokiny często współdziałają z IL-6. IL-1 i TNF- α zawsze wpływają w sposób bezpośredni na różne typy komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, np. mogą wzmacniać wzrost i różnicowanie limfocytów B, szczególnie podczas przejścia komórki macierzystej w komórki pre-B. Mogą aktywować neutrofile i makrofagi, stymulować hematopoezę i indukować ekspresję innych cytokin i mediatorów zapalenia (5). Wobec podobnego efektu działania IL-1 i TNF- α w odpowiedzi immunologicznej zwykle dochodzi do interakcji pomiędzy nimi, co może prowadzić do znacznego wzrostu ich aktywności.

Znane są także białka, które, nie będąc cytokinami, mają z nimi wiele wspólnych cech. Przykładem jest leptyna, produkowana głównie przez tkankę tłuszczową, z receptorami należącymi do receptorów rodziny cytokin klasy I (1, 15). Największe podobieństwo w szlaku przekazu sygnału stwierdzono między leptyną a cytokinami z grupy IL-6. Leptyna indukuje proliferację, różnicowanie i aktywację komórek hematopoetycznych, a także stymuluje proliferację komórek

CD4⁺ oraz wzmacnia produkcję cytokin, takich jak IL-2 i IFN- γ przez limfocyty Th-1 (1). Leptyna poprzez wpływ na uwalnianie IL-1 i prostaglandyn może ponadto regulować odpowiedź immunologiczną mózgu. Podanie leptyny szczurom wywołuje wzrost temperatury ciała oraz zahamowanie apetytu, jak również prowadzi do wzrostu stężenia IL-1 β w podwzgórzu (1). Efekty te są hamowane przez antagonistę receptora IL-1, którym jest inhibitor cyklooksygenazy (1, 15). Prozapalne działanie leptyny może wskazywać na udział tego białka w patogenezie chorób o podłożu zapalnym. W przypadku chorób wątroby stwierdzono podobieństwo szlaku przekazu sygnału od receptora leptyny do szlaku biegnącego od cytokin z grupy IL-6 (1). W odpowiedzi na leptynę zaobserwowano zarówno aktywację białek STAT, indukcję genów białek ostrej fazy – hemopeksyny i tiostatyny, jak i synergizm leptyny i IL-1 lub TNF- α we wpływie na ekspresję genów białek ostrej fazy typu I. Stwierdzono, że choć leptyna, podobnie do IL-6, nie jest zdolna do indukcji ekspresji genu dla IL-1, wzmacnia ona stymulowaną przez IL-1 lub TNF- α ekspresję tego genu (1). Działanie leptyny, zaangażowanej zarówno w regulację równowagi energetycznej, procesy rozrodu, jak i działanie układu odpornościowego, jest dobrym przykładem funkcjonalnej plejotropii.

Piśmiennictwo

1. Bazela K.: Leptyna – przekaz sygnału i współdziałanie z cytokinami. Post. Biol. Kom. 2001, 28 supl. 16, 23-44.
2. Beutler B., Krochin N., Milsark I. W., Goldberg A., Cerami A.: Induction of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis by influenza virus: Deficient production by endotoxin-resistant (C3H/HeJ) macrophages. Clin. Res. 1986, 34, 491-495.
3. Beutler B., Krochin N., Milsark I. W., Leudke C., Cerami A.: Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: Mechanism of endotoxin resistance. Science 1986, 232, 977-980.
4. Djeu J. Y., Blanchard D. K., Richards A. L., Friedman H.: Tumor necrosis factor induction by *Candida albicans* from human natural killer cells and monocytes. J. Immunol. 1988, 141, 4047-4052.
5. Doszczak M. M., Pierzchałska A., Bigda J.: Mechanizmy sygnalizacji interleukiny-1. Post. Biol. Kom. 2001, 28 (1), 99-127.
6. Franchini M., Gilli U., Akens M. K., Fellenberg R. V., Bracher V.: The role of neutrophil chemotactic cytokines in the pathogenesis of equine chronic ob-

- structive pulmonary disease (COPD). Vet. Immunol. and Immunopathol. 1998, 66, 53-65.
7. Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W.: Immunologia. PWN, Warszawa 2002.
8. Grone A., Frisk A. L., Baumgartner W.: Cytokine mRNA expression in whole blood samples from dogs with canine distemper virus infection. Vet. Immunol. Immunopathol. 1998, 65, 11-27.
9. Grone A., Alldinger S., Baumgartner W.: IL-1 β , -6, -12, TNF- α expression in brains of dogs with canine distemper virus infection. J. Neuroimmunol. 2000, 110, 20-30.
10. Hill A. W., Frost A. J., Booker B. E.: Progressive pathology of severe *Escherichia coli* mastitis in dairy cows. Res. Vet. Sci. 1984, 37, 179-183.
11. Hisaeda K., Hagiwara K., Eguchi J., Yamanaka H., Kirisawa R., Iwai H.: Interferon- γ and tumor necrosis factor- α levels in sera and whey of cattle with naturally occurring coliform mastitis. J. Vet. Med. Sci. 2001, 63, 1009-1011.
12. Koj A.: Termination of acute phase response: role of some cytokines and anti-inflammatory drugs. Gen. Pharmacol. 1998, 31, 9-18.
13. Koj A.: Niektóre cytokiny przeciwzapalne – właściwości i mechanizm działania. Post. Biol. Kom. 2001, 28 supl. 16, 5-13.
14. Koszałka P., Bigda J.: Wpływ czynnika martwicy nowotworu (TNF) na łożysko naczyniowe nowotworów. Post. Biol. Kom. 2001, 28, 351-372.
15. Luheshi G. N., Gardner J. D., Rushforth D. A., Luodon A. S., Rothwell N. J.: Leptin action on food intake and body temperature are mediated by IL-1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 7047-7052.
16. MacKay R. J., King R. R., Dankert J. R., Reis K. J., Skelley L. A.: Cytotoxic tumor necrosis factor activity produced by equine alveolar macrophages: preliminary characterization. Vet. Immunol. Immunopathol. 1991, 29, 15-30.
17. Nathan C., Sporn M.: Cytokines in context. J. Cell Biol. 1991, 113, 981-986.
18. Nishikawa Y., Iwata A., Nagasawa H., Fujisaki K., Otsuka H., Mikami T.: Comparison of the growth inhibitory effects of canine IFN- α , - β and - γ on canine cells infected with *Neospora caninum* tachyzoites. J. Vet. Med. Sci. 2001, 63, 445-448.
19. Nuttall T. J., Konight P. A., Mc Aleese S. M., Lamb J. R., Hill P. B.: T-helper-1, T-helper-2 and immunosuppressive cytokines in canine atopic dermatitis. Vet. Immunol. Immunopathol. 2002, 87, 379-384.
20. Sordillo L. M., Pighetti G. M., Davis M. R.: Enhanced production of tumor necrosis factor- α during the periparturient period. Vet. Immunol. Immunopathol. 1995, 49, 263-270.
21. Sordillo L. M., Peel J. E.: Effect of interferon-gamma on the production of tumor necrosis factor during acute *Escherichia coli* mastitis. J. Dairy Sci. 1992, 75, 2119-2125.
22. Stepień A., Jana B.: Wpływ cytokin na funkcjonowanie ciała żółtego. Post. Biol. Kom. 1997, 24, 83-93.
23. Taylor B. C., Keefe R. G., Dellinger J. D., Nakamura Y., Cullor J. S., Stott J. L.: T cell populations and cytokine expression in milk cells derived from normal and bacteria-infected bovine mammary glands. Cell. Immunol. 1997, 182, 68-76.
24. Tizard I.: Veterinary Immunology, Saunders W. B. Comp. 2001.
25. Zarębski A.: Niektóre inhibitory przekazu sygnału wewnątrzkomórkowego w hamowaniu syntezy cytokin. Post. Biol. Kom. 2001, 28 supl. 16, 15-22.
26. Zia S., Giri S. N., Cullor J., Emau P., Osburn B. I., Bushnell R. B.: Role of eicosanoids histamine and serotonin in the pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae* induced bovine mastitis. Am. J. Vet. Res. 1987, 48, 1617-1623.

Adres autora: dr hab. Anna Winnicka, ul. Nowoursynowska 159C, 02-776 Warszawa; e-mail: winnicka@alpha.sggw.waw.pl

KADEN V., RENNER CH., ROTHE A., LANGE E., HÄNEL A., GOSSGER K.: Ocena doustnej immunizacji dzików przeciwko klasycznemu pomorowi świń w Badenii-Wirtembergii. (Evaluation of the oral immunisation of wild boar against classical swine fever in Baden-Württemberg). Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 116, 362-367, 2003 (9/10)

Po 20 latach pojawił się ponownie we wrześniu 1998 r. klasyczny pomór świń u dzików na terenie Badenii-Wirtembergii. W latach 1992-1998 zbadano 4000 dzików na obecność przeciwciał dla wirusa klasycznego pomoru świń. Reakcje pozytywne wystąpiły u 0,5% sztuk. Szczepionkę opartą o szczep C podano *per os* dwukrotnie w odstępie 14 dni, po 28 dniach i po 3-4 miesiącach. Potrójne szczepienie było bardzo skuteczne. Po przeprowadzeniu całego programu szczepień przeciwciała występowały w surowicy 49,2% dzików. Odsetek zwierząt seropozytywnych istotnie wzrastał po pierwszym roku szczepień i osiągnął maksymalną wartość 72% po 3. okresie szczepień. Po 4. roku przeprowadzonej kampanii szczepień doustnych odsetek seropozytywnych dzików uległ obniżeniu.

G.

SCHWEIZER G., HILBE M., BRAUN V.: Wyniki badań klinicznych, hematologicznych, immunohistochemicznych i sekcyjnych 10 krów z chłoniakiem skóry. (Clinical, haematological, immunohistochemical and pathological findings in 10 cattle with subcutaneous lymphomas). Vet. Rec. 153, 525-528, 2003 (17)

Badania kliniczne, hematologiczne, immunohistochemiczne i anatomopatologiczne przeprowadzono na 10 krowach w wieku od 10 miesięcy do 5 lat. U 9 zwierząt objawy kliniczne choroby pojawiły się w okresie od 1 tyg. do 4 miesięcy. Na czole objawów wysuwała się obecność licznych rozsiansych śródkomórkowych guzków o twardej konsystencji. Skóra nad guzkami była pozbawiona okrywy włosowej, niekiedy pokrywał ją krwawy strup. Węzły chłonne były powiększone. U 8 sztuk występowała leukocytoza, u 2 ponadto limfocytoza. W oparciu o badanie histopatologiczne biopłatów guzków u 7 zwierząt zdiagnozowano raka układu limfatycznego. U części zwierząt zmiany nowotworowe występowały też w nerkach, sercu, śledzionie i w płucach.

G.