

chmiczną nową ich generacji. Szczególnie dużo możliwości stwarza metoda chemicznej syntezy receptorów drobnoustrojów, które zastosowane w szczepionkach indukują najbardziej pożądaną odpowiedź. W odniesieniu do populacji, działanie ochronne większości szczepionek sprowadza się do redukcji transmisji zarazka w środowisku, co niekoniecznie jest jednoznaczne z indukcją odporności u każdego osobnika. Brak odpowiedzi poszczepiennej na niektóre antygeny podkreśla znaczenie restrykcyjności MHC w prognozowaniu aktywności immunogennej szczepionek. Dotyczy to w szczególności determinant syntetycznych, które aby mogły wywołać odpowiedź immunologiczną, wymagają integracji z odpowiednimi agretopami. Polimorfizm cząsteczek MHC jest powodem różnic w zdolności rozpoznawania syntetycznych peptydów przez osobniki danego gatunku, rasy itp. Stąd w pracach nad technologiami syntetycznych szczepionek dominują poszukiwania agretopów aktywnych u możliwie największej liczby przedstawicieli danego gatunku. W poszukiwaniach tych wykorzystywana jest wiedza o molekularnych podstawach zależności odpowiedzi immunologicznej od zmienności antygenów MHC.

## Piśmiennictwo

1. Anderer F.A.: Z. Naturforsch B 18, 1010, 1963.
2. Audibert F., Jolivet M., Chadid L., Alouf J.E., Goquet P., Rivaille P., Siffert O.: Nature (London) 289, 593, 1981.
3. Audibert F., Jolivet M., Chadid L., Arnon R., Sela M.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 79, 5042, 1982.
4. Benacerraf B., Mc Devitt H.: Science 175, 273, 1972.
5. Bittle J.L., Haughten R.A., Alexander H.: Nature 298, 30, 1982.
6. Borrás-Cuesta F., Petit-camurdan A., Fedon Y.: Eur. J. Immunol. 17, 1213, 1987.
7. Claman H., Chaperon E., Triplett R.: Soc. exp. Biol. Med. 122, 1167, 1966.
8. Clarke B.: Nature (London) 335, 507, 1988.
9. Davis M.H., Bjorkman P.J.: Nature (London) 334, 395, 1988.
10. Franus M.J., Hastings G.Z., Syred A.D., Mc Ginn B., Brown F., Rowlands D.: Nature (London) 330, 168, 1987.
11. Gammon G., Geysen H.M., Apple R.J., Pickett E., Palmer M., Ametani A., Sercarz E.E.: J. exp. Med. 173, 609, 1992.
12. Gotohda T., Ogasawara K., Wambua P.P., Onoe K.: Int. Immunol. 3, 503, 1991.
13. Guillet S.: Science 235, 865, 1987.
14. Itoh Y., Ogasawara K., Gotohda T., Takami K., Naruse H., Onoe K.: Int. Immunol. 4, 779, 1992.
15. Kleid D.G., Xansura D., Small B.: Science 214, 1125, 1981.
16. Kohler C., Milstein C.: Nature 256, 495, 1975.
17. Lederc C., Przewlocki C., Chutze N., Chedit L.: Eur. J. Immunol. 17, 269, 1987.
18. Maxam A.M., Gilbert W.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 74, 560, 1977.
19. Merrifield R.B.: J. Am. Chem. Soc. 86, 304, 1964.
20. Milich D., Mc Lachlan A., Tharnton G., Hughes J.: Nature 329, 547, 1987.
21. Millar S.E., Chamow S.M., Baur A.W., Oliver C., Robey F., Dean J.: Science 246, 935, 1989.
22. Mitchinson N.A.: Eur. J. Immunol. 1, 10, 1971.
23. Nagy L.K., Walker P.D.: Develop. Biol. Stand. 53, 189, 1982.
24. Ogasawara K., Naruse H., Itoh Y., Gotohda T., Arikawa J., Kida H., Good R.A., Onoe K.: Proc. Natl Acad. Sci. USA, 59, 8995, 1992.
25. Ogasawara K., Wambua P.P., Gotohda T., Onoe K.: Int. Immunol. 2, 219, 1990.
26. Pamer E.G., Harty J.T., Bevan M.J.: Nature (London) 353, 852, 1991.
27. Pasteur L., Chamberland C.H., Roux E.: C. R. Acad. Sci. 92, 429, 1881.
28. Ramon C.: C. R. Soc. Biol. 86, 661, 1922.
29. Roitt T., Brastoff J., Male D.: Immunology Gower, London 1985.
30. Rowlands D.J., Clarke B.E., Carrol A.B.: Nature (London) 306, 694, 1983.
31. Salmon E.E.: Comiss. Agric. Rep., GPO, Washington DC, 1885, s. 511.
32. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 74, 5463, 1977.
33. Schaeffer B., Sette A., Johnson D.L., Bekoff M.C., Smith J.A., Grey H.M., Buus E.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 86, 4649, 1989.
34. Shipley H.W., Gyles C.L., Falkow S.: Infect. Immunity 20, 559, 1978.
35. Woolcock J.B.: Austr. vet. J. 62, 177, 1985.

Adres autora: doc. dr hab. Jerzy Molenda, ul. Rodakowskiego 6, 50-966 Wrocław

WIESŁAW DEPTUŁA, JAN BUCZEK\*

artykuł przeglądowy

## Odporność w chorobach wirusowych u zwierząt\*)

Katedra Mikrobiologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, ul. Felczaka 3a, 71-412 Szczecin

\*Katedra Mikrobiologii Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Prezentowany artykuł dotyczy zagadnień immunologicznych związanych z interakcją pomiędzy wirusem a obiektem biologicznym, jakim są zwierzęta gospodarskie i domowe, tj.: bydło, owca, koza, świnia, koń, pies, kot, lis, królik. Mechanizmy obronne, występujące u wymienionych gatunków zwierząt, są jednakże porównywalne do mechanizmów obronnych człowieka, a dodatkowo stanowią one badania modelowe. Dlatego też uzyskiwane rezultaty mają nie tylko znaczenie dla danego gatunku, ale stają się w dużej mierze źródłem informacji ogólnobiologicznych.

Rozpatrując układ odpornościowy u tych zwierząt przede wszystkim jako mechanizm obronny organizmu przed czynnikami zakaźnymi, nie zaskakuje fakt, że w zakażeniach wirusowych (choć nie tylko) dysponują one prawie pełnym repertuarem mechanizmów obronnych, jakie występują u człowieka. Mechanizmy te znajdują się w ciągłym współdziałaniu, mającym na celu stworzenie jak najefektywniejszych układów obronnych w stosunku do zmiennego czynnika zakaźnego, jakim jest wirus (3, 18, 19, 25, 26, 28, 29, 33-36, 38). Stąd podobnie jak w przebiegu zakażeń wywołanych przez inne czynniki, mechanizmy odporności przeciwvirusowej, nieswoiste i swoiste, występujące u zwierząt gospodarskich i domowych, należy podzielić na humoralne i komórkowe (tab. 1).

\*) Referat wygłoszony na sesji „Immunologia weterynaryjna” w czasie VII Zjazdu Pol. Tow. Immunol. w Solinie, 3-5.XI.1992 r.

Tab. 1. Nieswoiste i swoiste mechanizmy obrony u zwierząt gospodarskich i domowych\*

Mechanizmy nieswoiste		
Anatomiczno-fizyczne: Mechaniczne – szczelność powłoki skóry i błon śluzowych; – złuszczenie naskórka; – ruchy perystaltyczne jelit; – wentylacja i filtracja dróg oddechowych Chemiczne – kwaśne pH skóry; – niskie pH w żołądku Biologiczne – antybakteryjne wydzieliny łez, spermy, dróg rodnych, flora antagonistyczna	Humoralne: Produkty komórek PMN, MN, płytek krwi, tkanek organizmu: IL-1, INF, LZM, C, Lf, Tf, konglutynina, properdyna, przeciwciała naturalne, mukoproteidy, polipeptydy, białka kationowe, fetuina, bovine platelet factor-BPF-4, TNF, perforyna, cytolizyna, proteoglikany, defenzyny, leukoregulina, fosfolipazy, esterazy serynowe, ewentualnie IL 6-8 oraz IL 10-13	Komórkowe: Komórki PMN, MN, płytki krwi poprzez zjawisko: cytotoksyczności, cytolizy, fagocytozy, pinocytozy?
Mechanizmy swoiste		
Humoralne: Produkty limfocytów B: immunoglobuliny klasy G, M, A, E, ich odmiany, ewentualnie paraimmunoglobuliny?	Komórkowe: Produkty limfocytów T i ich subpopulacji: IL 2-6, 8-10, 12-13; limfokiny (np. LIMF, LIF) czy cytokiny (np. GM-CSF, G-CSF)	

Objaśnienia: IL – interleukiny, INF – interferony, LZM – lizozym, C – dopełniacz, Lf – laktoferyna, Tf – transferyna, TNF – czynnik martwicy guza, LIMF – czynnik hamujący migrację leukocytów, LIF – granuloocytów, GM-CSF – czynnik wzrostu granulocytów i makrofagów, G-CSF – czynnik wzrostu granulocytów;

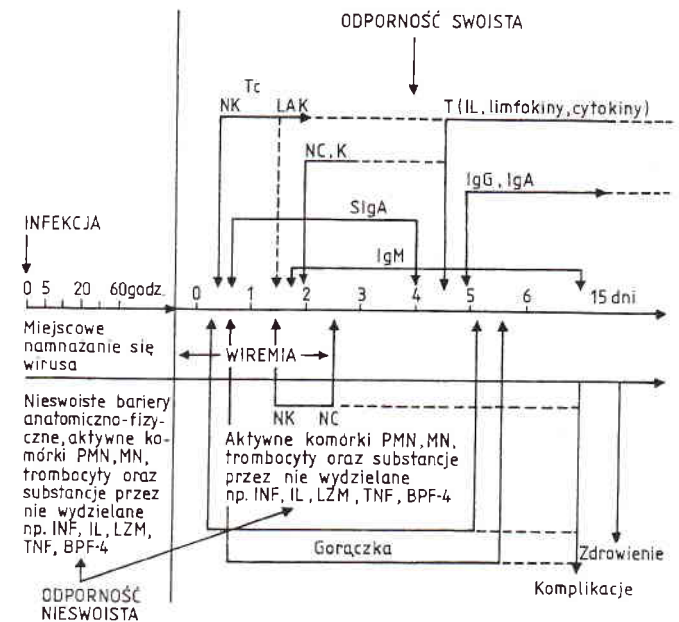
\* – u tych zwierząt udokumentowano jedynie występowanie IL 1-6

Charakteryzując i przedstawiając zagadnienia związane z odpornością przeciwwirusową u tych zwierząt należy zwrócić uwagę, że różne właściwości wirusów jako antygenów czynią je unikalnymi (18, 19, 24-26, 29, 30, 33, 38). Stwierdzenie to obliguje do podania definicji tej unikalności i zmusza do refleksji nad konsekwencjami praktycznymi tej cechy wirusa jako antygeny. Wirus to nie tylko kompleks antygenowy i to o różnych właściwościach, co prowadzi do jego rozpoznania przez komórki układu odpornościowego – nawet i wtedy, kiedy nie będąc jeszcze w pełni wirusem, może być przez nie rozpoznawany i wiązany. Rzecz ważniejsza – wirus, to także antygen podlegający replikacji, a jego genetyczne mechanizmy mogą tworzyć w nim różne zmiany, mające istotny wpływ na typ odpowiedzi immunologicznej oraz efektywność i przebieg tej reakcji. Sprawia to, że sama natura wirusa jako antygeny stwarza wiele dodatkowych możliwości odreagowania organizmu (nie tylko u zwierząt), co może prowadzić do powstania swoistego obrazu w obrębie układu odpornościowego – typowego tylko dla tych, tak powszechnie występujących w przyrodzie zarasków.

Zschiesche (39) podaje, że wirusy u zwierząt mogą wywierać dwojaki wpływ na reaktywność organizmu, w którym replikują – stymulujący lub supresyjny. Z drugiej strony pod względem immunologicznym organizm może odreagowywać jakościowo, między innymi poprzez tworzenie w stosunku do danego antygeny izo- i allotypowych immunoglobulin lub – co ważniejsze i gorsze – jawną reakcją autoimmunologiczną, np.: w przypadku, jeżeli wirus będzie paraantygenem (23). Trzeba także dodać, że w zależności od rodzaju i „jakości”

Tab. 2. Typy zakażeń wirusowych u zwierząt gospodarskich i domowych

Typy zakażenia	Przykład wirusa
Zakażenia lityczne wirusami bezotoczkowymi	choroby cieszyńskiej, pryszczycy
Zakażenia powodowane przez wirusy otoczkowe	niedokrwistości zakaźnej koni, białaczki kotów
Zakażenia latentne	herpeswirus bydła 1
Zakażenia powodujące transformację komórek	białaczki bydła



Ryc. 1. Kinetyka odpowiedzi przeciwwirusowej u zwierząt gospodarskich i domowych

Tab. 3. Wirusy powodujące immunosupresję u zwierząt gospodarskich i domowych

Miejsce oddziaływania	Przykład wirusa
Komórki pnia	niedoboru odporności bydła
Torba Fabrycjusza	choroby Gumboro
Limfocyty T	niedoboru odporności kotów
Limfocyty B	zapalenia otrzewnej kotów
Limfocyty T i B	pomoru bydła
Komórki pnia, limfocyty T, B	panleukopenii kotów
Komórki pnia, limfocyty T, B, komórki PMN	parwovirus psów
Limfocyty B, komórki PMN i MN	choroby aleuckiej nerek
Limfocyty B, komórki PMN	syncytialny bydła
Limfocyty B, komórki PMN i MN	herpeswirus bydła 1
Limfocyty T, B, komórki PMN	nosówki psów
Komórki PMN i MN	parainfluenzy 1 i 2
Komórki MN	maedi – visna

wirusów, już w momencie zakażenia wrażliwego gospodarza obserwuje się nie tylko duże różnice dotyczące patogenezę i objawów klinicznych, ale przede wszystkim odmienny obraz związany bezpośrednio z charakterem odpowiedzi immunologicznej (3-6, 18, 19, 25, 26, 28, 29, 33-38).

Onions (29) u zwierząt wyróżnia cztery typy zakażenia wirusowego (tab. 2). Typ I, to zakażenie powodowane przez lityczne wirusy bezotoczkowe, zwykle wydalone z komórki bardzo gwałtownie w procesie prowadzącym do lizy i śmierci komórki. W procesie tym proteiny wirusa nie są inkorporowane do błony komórek, stąd odpowiedź immunologiczna nie jest skierowana przeciwko zakażonej wirusem komórce, ale głównie jako odporność typu humoralnego, przeciwko wirionom znajdującym się poza komórką.

Typ II, to zakażenie powodowane przez wirusy otoczkowe, uwalniane w procesie replikacji poprzez uwypuklenie błony komórkowej, co w pewnych wypadkach prowadzi także do śmierci komórki. Częściej jednak proces uwalniania jest długotrwały, lecz nie prowadzący do jej gruntownego zniszczenia, tak jak to się dzieje w zakażeniach wywoływanych przez retrowirusy np.: wirus NZK, gdzie zakażona komórka wydala wirus w sposób ciągły, bez utraty funkcji. W tym II typie zakażeń obserwować można również kodowanie przez wirus białka na błonie komórkowej, np. białko p15 (34) występujące na limfocytach kotów zakażonych wirusem białaczki. Receptor ten jest rozpoznawany przez system odpornościowy, co w konsekwencji doprowadza do eliminacji zakażonej komórki nawet przed uwolnieniem z niej wirusa.

Typ III, to latentne zakażenie wirusowe. W tym typie zakażeń wirus jest reprezentowany w komórce gospodarza przez genom bez wytworzenia kompletnego wirionu. Reaktywacja z formy latentnej do stanu produkcji wirionów wiąże się często z pojawieniem się objawów klinicznych. W przypadku retrowirusów u bydła stan latencji wydaje się być związany ze swoistą odpornością komórkową i humoralną, skierowaną przeciw ekspresji antygenów wirusowych na powierzchni komórek (3, 33, 34).

Typ IV, to stan powodujący transformację nowotworową. Komórki transformowane np. przez retrowirusy często wydają wirus w sposób ciągły, co nie występuje w przypadku komórek transformowanych przez wirusy DNA, np. herpeswirusy. Jednak w obydwu przypadkach ekspresja wirusa lub kodowanych przez wirus antygenów na powierzchni komórki stwarza z niej komórkę docelową dla mechanizmów obronnych, prowadząc do jej eliminacji z ustroju. Klasycznym przykładem może być ekspresja antygeny MATSA obecnego w komórkach nowotworowych w chorobie Mareka u ptaków (33, 34).

Według Trautweina (36) oddziaływanie wirusów na organizm zwierzęcia zawiera się w trzech mechanizmach: immunosupresyjnym – jak np. w przypadkach nosówki psów, działaniu prowadzącym do zakażeń utajonych – wirus Meadi-Visna i do zakażeń powodujących chorobę kompleksów immunologicznych, np. w przypadku wirusa choroby aleucykowej. Jak się wydaje, podział ten nie obejmuje jednak wszystkich możliwości interakcji wirus – komórka gospodarza i

Tab. 4. Nieswoista i swoista odporność w zakażeniach wirusowych zwierząt gospodarskich i domowych

Wirus (zwierzę)	Odporność nieswoista		Odporność swoista	
	komórkowa	humoralna	komórkowa	humoralna
BHV1 (IBR/IPV) (bydło)	proces fagocytozy ↓(1-4 dz)	LZM ↓rzadko ↑(3-7 dz) MPO	DTH wobec BHV1 (↑) LMIF (↑) LIF (↑) (3-7 dz)	G <sub>1</sub> ↑ G <sub>2</sub> ↓ M ↑ A ↑ (7-28 dz)
VDMD (krowy)	proces fagocytozy ↓(0-14 dz)	LZM ↓↑ (różnie) MPO ↓ (0-14 dz)	test agregacji leukocytów ↑(0-28 dz)	G <sub>1</sub> ↓ (14-28 dz) G <sub>2</sub> - M - A ↑(0-28 dz) E -
PI-3 (cielęta)	proces fagocytozy ↑(7-28 dz)	NB	DTH wobec PI-3 ↑(3-56 dz)	G <sub>1</sub> ↓(14-28 dz) G <sub>2</sub> ↓(14-28 dz) M ↑(0-21 dz) A ↓(14-28 dz)
Adeno-2 (cielęta)	proces fagocytozy ↑(7-28 dz)	NB	NB	Ig ↑ (7-56 dz)
Rota (cielęta)	(NB)	LZM ↑ (NB)	NB	G <sub>1</sub> ↑; G <sub>2</sub> ↑; M ↑; A ↑ (NB)
BLV (buhaje)	proces fagocytozy ↓(NB)	LZM ↓ (NB)	NB	Ig ↑ (NB)
PI-3 BHV1 (cielęta)	proces fagocytozy ↓(3-10 dz)	NB	DNCB ↑ (14-28 dz) LMIF ↑ (14-28 dz)	NB
Adeno-5 PI-3 RS (owce)	proces fagocytozy ↓(NB)	LZM ↓ (NB) MPO ↓ (NB)	DNCB ↑ (NB)	G - M ↓ A - (NB)
CDV (lisy)	proces fagocytozy ↑(1-13 dz)	LZM ↑ (1-13 dz) MPO ↑ (1-13 dz)	NB	G ↓(4-13 dz) M ↑(1-10 dz) A ↓(7-13 dz)
RHD (króliki)	proces fagocytozy ↑(4-56 h)	LZM ↓↑ (4-12-56 h) MPO	NB	Ig ↑ (8-56 h)

Objaśnienia: proces fagocytozy – to jest migracja, adhezja, pochłanianie i wewnątrzkomórkowe zabijanie przez komórki PMN; ( ) – czas rozpoczęcia zmian w badanych parametrach; NB – nie badano; — – brak zmian, dz – dzień

stąd w naszym przekonaniu bardziej uniwersalnym, choć nieco starszym podziałem jest propozycja przedstawiona przez Richarda i wsp. (32). Autorzy ci interakcję wirus – komórka gospodarza rozpatrują jako działanie destrukcyjne, proliferacyjne oraz działanie prowadzące do zaburzenia jej funkcji, to jest stymulację i/lub supresję. Zagadnienia te zostały omówione szczegółowo przez Larskiego (20-22) i dlatego pomijamy je. Brak natomiast jest w piśmiennictwie polskim przykładów na wirusy immunosupresyjne, stwierdzane u zwierząt gospodarskich i domowych, z ich miejscami oddziaływania w układzie odpornościowym, stąd takie dane przedstawiono w tab. 3 (3, 4, 17, 26-28, 34, 37). Również nie był, jak dotychczas, prezentowany w piśmiennictwie fachowym skomplikowany i uwikłany w wiele zależności mechanizm obrony przeciwwirusowej organizmu w ujęciu kinetycznym, to jest od momentu infekcji aż do zejścia procesu, co także przedstawiono schematycznie na ryc. 1. Z ryciny tej, opracowanej przez Richarda i wsp. (32), a zmodyfikowanej przez autorów, wynika przede wszystkim to, że w stosunku do tradycyjnego ujęcia rola nieswoistej odporności komórkowej i humoralnej w zakażeniach wirusowych jest znacząca, czego dowodem są między innymi zmiany w tych parametrach stwierdzane w dość szeroko przeprowadzonych badaniach własnych u zwierząt gospodarskich i domowych (tab. 4). Przedstawiony schemat na ryc. 1 udowadnia także bardzo istotną rolę swoistej odporności komórkowej oraz humoralnej, oznaczanej za pomocą immunoglobulin – przeciwciał, wykorzystywanych także w badaniach diagnostycznych i dochodzeniach epizootologicznych. Te ostatnie badania były prowadzone systematycznie przez wiele lat u bydła w różnym wieku, także przez autorów (1), w stosunku do wirusa parainfluenzy 3 (PI-3), wirusa herpes (BHV1), adenowirusa 2 i 5, wirusa biegunki i choroby błon śluzowych (VDMD), wirusa syncytialnego (RSV) oraz wirusa białaczki (BLV).

Wspomnianą wcześniej rolę nieswoistych i swoistych mechanizmów odporności, tak w naturalnych i (lub) eksperymentalnych zakażeniach wirusowych u bydła (w różnym wieku), owiec, lisów i królików, a wykazaną w badaniach własnych (2, 3, 5-16), zestawiono w tab. 3. Jak wynika z przedstawionych danych, proces fagocytozy komórek PMN (migracja, adherencja, pochłanianie i wewnątrzkomórkowe zabijanie) oraz zmiany w ilości lizozymu (LZM) i aktywności mieloperoksydazy (MPO) wskazują na ich bardzo aktywny udział w zakażeniach powodowanych przez badane wirusy, chociaż w tradycyjnym, ale obowiązującym nadal ujęciu, rola tych mechanizmów jest mało lub prawie nie zauważana. Badania własne dowodzą również (tab. 4), że w stosunku do przyjętych obecnie poglądów, rola surowiczych immunoglobulin klasy G wydaje się mieć większe znaczenie w pierwszym okresie infekcji wirusowej, niż do tej pory przyjmowano. Doświadczenia te (tab. 4) udowodniły nadto, że większość wirusów użytych w badaniach własnych oddziałuje supresyjnie na niektóre elementy układu odpornościowego, czego także nie odnotowywano w piśmiennictwie, np. w stosunku do wirusa BLV i BHV1 oraz adeno, PI-3 i RSV u owiec. Potwierdzono w tych badaniach także (tab. 4) akceptowaną tezę o dużej roli w chorobach wirusowych swoistej odporności komórkowej.

Reasumując można stwierdzić, że mimo ogromu badań z zakresu oddziaływania wirusa na organizm żywy, nadal istnieje wiele zagadek i ciekawostek do odkrycia, choćby m.in.

rola transportujących peptydów TAP-1, TAP-2 w przenoszeniu sygnału immunologicznego z wirusa na antygeny zgodności tkankowej. O tych faktach wspomniano po raz pierwszy na konferencji, która odbyła się w USA w marcu 1993 r., a która poświęcona była molekularnym aspektom odporności przeciwwirusowej (31). Stąd wszelkie badania prowadzące do przybliżenia i poznania zjawisk zachodzących pomiędzy wirusem a komórką gospodarza, w tym także komórek zwierząt gospodarskich i domowych i ich umiejętne wykorzystanie dla działań czysto praktycznych, to jeden z ważniejszych kierunków naukowych we współczesnej medycynie weterynaryjnej, a może i naukach biomedycznych.

#### Piśmiennictwo

1. Buczek J., Deptuła W., Deptuła D.: Mat. XXI Zjazdu PTM Olsztyn 1, 229, 1987.
2. Buczek J., Deptuła W.: Proc. XXIV World Veterinary Congress. Rio de Janeiro, Brazil, 1991, s. 9.
3. Deptuła W.: Wskaźniki odporności u bydła zakażonego wirusem IBR/IPV (Bovine herpesvirus 1-BHV1) oraz ich wykorzystanie w profilaktyce otrętu w wychowalni buhajów. Praca hab., AR Lublin 1988.
4. Deptuła W.: Immunosupresja wirusowa. Wykład habilitacyjny 24.IV.1988. Wydział Wet. ART Olsztyn (maszynopis)
5. Deptuła W., Buczek J.: Medycyna Wet. 39, 391, 1983.
6. Deptuła W., Buczek J., Deptuła D.: Informator o wynikach badań naukowych zakończonych w 1984. Ośrodek Inf. PAN 8, 84, 1985.
7. Deptuła W., Buczek J., Deptuła D.: Mat. VIII Kongresu PTNW, Warszawa 2, 102, 1987.
8. Deptuła W., Buczek J., Deptuła D.: Mat. VIII Kongresu PTNW, Warszawa 2, 104, 1987.
9. Deptuła W., Buczek J., Deptuła D.: Medycyna Wet. 47, 64, 1991.
10. Deptuła W., Deptuła D.: Medycyna Wet. 45, 413, 1989.
11. Deptuła W., Stosik M.: Medycyna Wet. 48, 499, 1992.
12. Deptuła W., Szenfeld J., Mardarowicz L.: Proc. IV Int. Symp. Vet. Lab. Diagn., Amsterdam 1966, s. 685.
13. Deptuła W., Tokarz B.: Medycyna Wet. 46, 391, 1990.
14. Deptuła W., Tokarz B.: Medycyna Wet. 47, 204, 1991.
15. Deptuła W., Tokarz B.: Medycyna Wet. 48, 125, 1992.
16. Deptuła W., Trybała E.: Acta vet. (Belgrad) 38, 133, 1988.
17. Egberink H., Horzinek M.C.: Vet. Microbiol. 33, 311, 1992.
18. Essex M., Grant C.K.: Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 23, 183, 1979.
19. Korych B.: Folia Biologica (Praha) 38, 195, 1992.
20. Larski Z.: Medycyna Wet. 40, 131, 1984.
21. Larski Z.: Życie wet. 65, 1, 1990.
22. Larski Z.: Medycyna Wet. 49, 51, 1993.
23. Larski Z.: Medycyna Wet. 49, 195, 1993.
24. McFarland H.F., Jacobson S.: The immune response z: Clinical and molecular aspects of neurotropic viruses infection. Wyd. Kluwer Acad. Pub., Ed. Gildea D.H., Lipton H.L. 1989, s. 469.
25. Mims C.A.: Vet. Microbiol., 33, 5, 1992.
26. Morahan P.S., Connor J.R., Leary K.R.: Brit. Med. Bull., 41, 15, 1985.
27. Muneer M.A., Farah I.O., Newman J.A., Goyal S.M.: Br. vet. J. 144, 288, 1988.
28. Nash A.A.: Brit. Med. Bull., 41, 41, 1985.
29. Onions D.E.: Vet. Immun. Immunopath. 4, 237, 1983.
30. Oldstone M.B.A.: J. Virol. 65, 6381, 1991.
31. Reiss C.S., Rouse B.T.: Immunology Today 14, 333, 1993.
32. Richard Y., Fassi-Fehri M., Oudar J., Flenry C.: Revue Med. vet. 134, 143, 1983.
33. Rouse B.T., Babiuk L.A.: Adv. vet. Sci. comp. Med. 23, 103, 1979.
34. Rouse B.T., Horohov D.W.: Rev. Inf. Dis. 8, 850, 1986.
35. Sissons J.G.P., Borysiewicz L.K.: Brit. Med. Bull. 41, 34, 1985.
36. Trautwein G.: Vet. Microbiol. 33, 19, 1992.
37. Wawrzkiwicz K., Wawrzkiwicz J.: Medycyna Wet. 37, 559, 1982.
38. Zinkernagel R.M.: Vet. Microbiol. 33, 13, 1992.
39. Zschiesche W.: Immune modulation by infections agents. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1987.