

WOJCIECH SZWEDA, BARBARA PRZYBYLSKA-GORNOWICZ\*

# Zmiany ultrastrukturalne w migdałkach i płucach po eksperymentalnym zakażeniu świń immunizowanych przeciw chorobie Aujeszkyego

Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych oraz \*Katedra Histologii i Embriologii  
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej ART, ul. Oczapowskiego 13, 10-957 Olsztyn-Kortowo II

## Summary

### Ultrastructural changes in tonsils and lungs after experimental infection of pigs immunized against Aujeszky's disease

The aim of the study was to evaluate ultrastructural changes in tonsils and lungs after the infection with a virulent Aujeszky's disease virus (ADV) of pigs immunized with various types of vaccines against Aujeszky's disease. Three experimental groups comprising 4 pigs each were formed: the first one was vaccinated once with the living deleted, TK and gG-negative Tolvid (TM) vaccine (Upjohn), the second one, i.e. the conventional attenuated Suivac A (Biowet-Puławy) was given twice 4 weeks apart, and the third served as the non-vaccinated control. Three months later all the pigs were infected with  $10^{5.5}$  TCID<sub>50</sub>/ml of virulent Northern Ireland Aujeszky-3 (NIA-3) strain of ADV by instilling at a dose of 1 ml into each nostril. On day 5, 8 and 23 post infection (dpi), samples of tonsil and lung tissue were taken for ultrastructural studies. The results have been presented in the form of electronograms: the presence of ultrastructural changes was noticed up until at least 23 dpi. These kinds of lesions can unfavourably influence the animal's growth, leading to essential financial losses. Though the lesions were also observed in vaccinated animals, they were of minor intensiveness.

Choroba Aujeszkyego (chA) jest zakaźną i zaraźliwą chorobą wielu gatunków zwierząt gospodarskich i wolno żyjących, wywoływaną przez wirus z rodziny *Herpesviridae* (*Herpesvirus suis* typ 1). U świń wrażliwość na zakażenie jest odwrotnie proporcjonalna do wieku. U prosiąt ssących, zwłaszcza w pierwszych dwóch tygodniach życia, chA przebiega ostro i najczęściej kończy się zejściem śmiertelnym. Im świnię starsze tym przebieg choroby jest łagodniejszy z mniejszym odsetkiem śmiertelności, który u tuczników zwykle nie przekracza 5%. U wielu świń występują jedynie zakażenia bezobjawowe lub latentne. Takí przebieg choroby u świń stwarza możliwość obserwacji powstających zmian patologicznych w różnych okresach po zakażeniu, w odróżnieniu od innych gatunków zwierząt, u któ-

rych chA powoduje najczęściej śmierć po kilku – kilkunastu godzinach (9, 23, 25, 61, 62).

Piśmiennictwo dotyczące badań ultrastrukturalnych narządów świń po zakażeniu zjadliwym wirusem chA jest nieliczne, uwzględniające najczęściej pierwszy okres zakażenia u zwierząt młodych, nie immunizowanych (4, 8, 10, 11, 12, 37, 44, 45, 46, 47, 54).

Wirus chA cechuje się głównie neurotropizmem (ośrodkowy układ nerwowy – OUN) (5, 6, 10, 11, 13, 14, 18, 25, 33, 35, 37, 38, 39, 42, 47, 50, 60), ale niektóre szczepy wirusa mają również powinowactwo do układów: oddechowego (2, 3, 4, 7, 8, 16, 53, 54, 59), rozrodczego (15, 17, 21, 22, 26, 27, 28, 63), chłonnego (29, 34, 45), krwionośnego (12, 44) i pokarmowego (20, 46, 52, 56).

Celem badań było określenie rodzaju zmian ultrastrukturalnych w migdałkach i płucach po eksperymentalnym zakażeniu zjadliwym szczepem wirusa chA świń immunizowanych dwoma różnymi typami szczepionek – żywą delecyjną, TK- i gG-ujemną oraz konwencjonalną atenuowaną.

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 12 świnich rasy wbp o masie ciała 20-25 kg, pochodzących z fermy uznanej za wolną od wirusa chA w toku odrębnego postępowania.

Po przywiezieniu do pomieszczeń Katedry świnię oznakowano, odrobaczono oraz wykonano badania serologiczne w kierunku chA, uzyskując u wszystkich wynik negatywny. Zwierzęta miały stały dostęp do wody pitnej i były karmione 2-krotnie w ciągu doby, o stałych porach, paszami pełnoporcjowymi (PP-Grower, PT-1) zgodnie z normami dla chowu przemysłowego.

Po okresie kwarantanny utworzono trzy grupy doświadczalne, oznaczone symbolami T, S i K. W każdej z grup znajdowały się 4 wybrane losowo osobniki.

Świnię grup doświadczalnych umieszczono następnie w izolowanych, odkażonych boksach i poddano immunizacji, zgodnie z zaleceniami producentów szczepionek:

– grupa T – szczepionką żywą delecyjną Tolvid™ (Pseudorabies vaccine modified live virus – Upjohn USA) jednokrotnie w dawce 2 ml/zwierzę domięśniowo w środkową okolicę szyi po stronie lewej. Szczepionka ta produkowana jest w oparciu o szczep PRV HR po modyfi-

kacji genomu, polegającej na delecji 276 nukleotypów z genu kodującego kinazę tymidynową (TK) oraz 196 nukleotydów z genu kodującego glikoproteinę X (gX), aktualnie określaną jako gG. Pierwsza delecja miała na celu pozbawienie wirusa zjadliwości oraz możliwości rewersji i replikacji w neuronach, natomiast druga miała stworzyć marker immunologiczny, który umożliwiłby serologiczne (test gG-ELISA) odróżnianie świń zakażonych od szczepionych tą szczepionką przy zastosowaniu specjalnego zestawu – Pseudorabies virus glycoprotein gpX antibody test kit (Tolvid™ Diagnostic),

– grupa S – szczepionką żywą konwencjonalną Suivac A (Biowet Puławy), wyprodukowaną na bazie atenuowanego szczepu BUK – TK-900. Świnie immunizowano dwukrotnie w odstępie 4 tyg. podając szczepionkę w dawkach 2 ml/zwierzę podskórnie w środkową okolice po obu stronach szyi,

– grupa K – świnie pozostawiono nie szczepione (grupa kontrolna).

Po upływie 24 h po immunizacji wykonano odkażenie pomieszczeń i skóry zwierząt.

Po 3 mies. po immunizacji wszystkie świnie zakażono  $10^{5,5}$  TCID<sub>50</sub>/ml szczepu NIA-3 (Northern Ireland Aujeszky – 3). Szczep ten o mianie TCID<sub>50</sub> =  $10^{-7,95}$ /ml otrzymano od dr J. T. van Oirschota z Institute for Animal Science and Health w Lelystad (Holandia). Zakażenie wykonano wkraplając po 1 ml zawiesiny wirusa w każde nozdrze po uprzedniej premedykacji preparatem Relanim (Polfa Terpol) i unieruchomieniu zwierzęcia w pozycji siedzącej z głową odchylną maksymalnie ku górze i tyłowi.

Po 24 h po zakażeniu wykonano ponowne odkażenie pomieszczeń i skóry zwierząt.

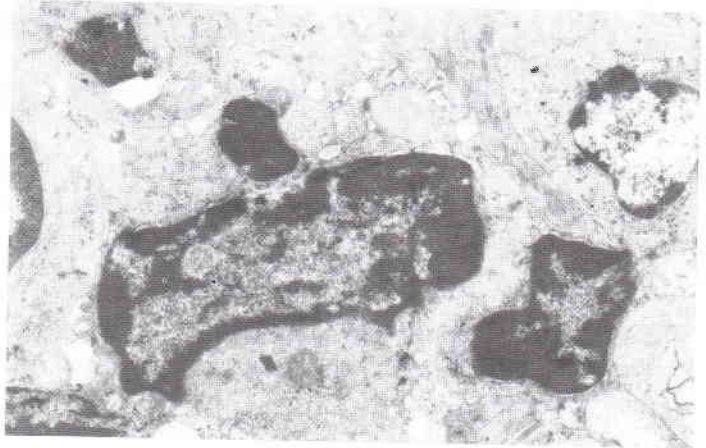
Wycinki migdałków i płuc do badań ultrastrukturalnych pobierano w 5, 8 i 23 dniu po zakażeniu (dpz), w czasie do 3 min. od skrwawienia zwierzęcia. Dokonywano wstępnego utrwalenia wycinków w mieszaninie 2,5% aldehydu glutarowego i 1% paraformaldehydu w 0,2 M buforze fosforanowym o pH 7,4 w temp. +4°C przez 2 h. Płukano w 0,2 M buforze fosforanowym i utrwalano powtórnie w 2% czterotlenku osmu w 0,2 M buforze fosforanowym. Po odwodnieniu w szeregu rozcieńczeń (50, 70, 80, 90, 96 i 100%) alkoholu etylowego i tlenu propylenu skrawki zatapiano w Eponie 812, krojono na ultramikrotomie LKB i kontrastowano octanem uranylu i cytrynianem ołowiu. Preparaty oglądano i fotografowano w transmisyjnym mikroskopie elektronowym (TEM) Tesla 500 przy KV 60.

## Wyniki i omówienie

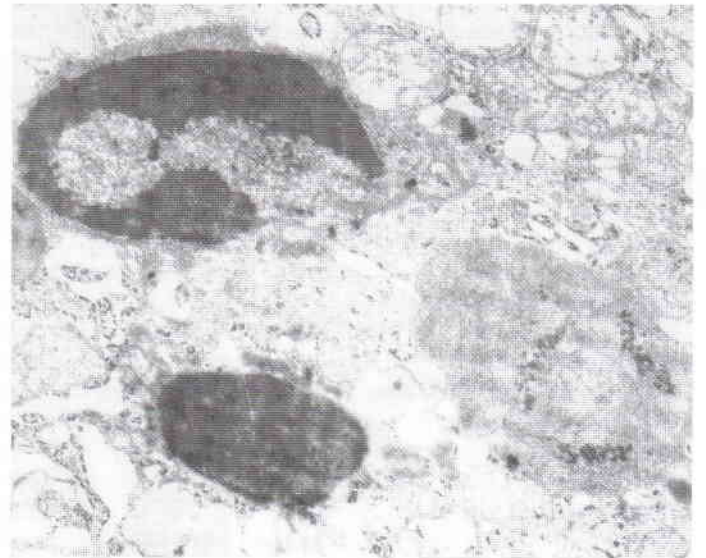
Badania ultrastrukturalne wycinków migdałków wykazały wyraźne zmiany ich struktury u świń z wszystkich grup doświadczalnych. Stwierdzono liczne i rozległe skupiska komórek o zatartych granicach komórkowych, z obrzmiałymi i rozpadającymi się jądrami oraz zanikiem typowej budowy cytoplazmy, a także obecność „gruzu komórkowego” powstałego z rozpadających się komórek, poprzerastanego wiązkami włókien kolagenowych (ryc. 1). Występowały

również liczne makrofagi oraz limfocyty o daleko posuniętej marginacji chromatyny oraz wakuolizacji cytoplazmy (ryc. 2).

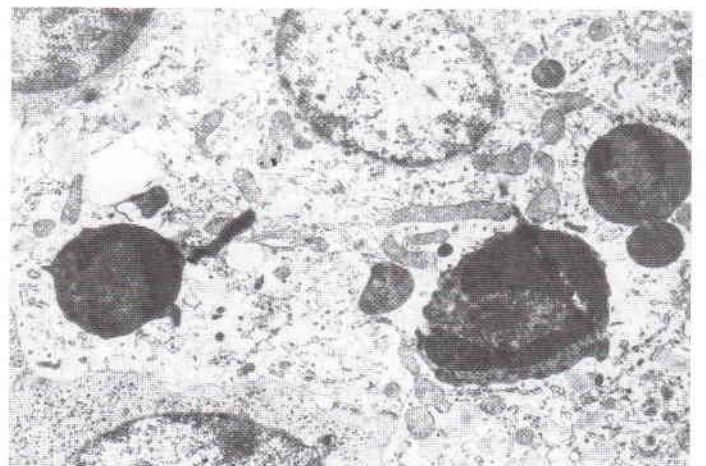
U świń immunizowanych stwierdzono mniejszą liczbę skupisk komórek z opisanymi zmianami mart-



Ryc. 1. Fragment migdałka z widocznymi skupiskami komórek podlegających procesom degeneracji. Świnia nie szczepiona, uśpiona w 23 dpz. Pow. 9000x



Ryc. 2. Limfocyt z widoczną marginacją chromatyny i uszkodzoną częściowo osłonką jądrową. Obok limfocyt z licznymi wakuolami w obrębie cytoplazmy. Świnia szczepiona Suivac A., uśpiona w 23 dpz. Pow. 15 000x



Ryc. 3. Makrofag z widocznymi sfagocytowanymi komórkami. Świnia szczepiona Suivac A, uśpiona w 23 dpz. Pow. 8000x



wicowymi, natomiast obserwowano liczne, olbrzymie makrofagi z fragmentami sfagocytowanych komórek, usytuowane zarówno w pobliżu zmian martwicowych, jak i daleko poza nimi (ryc. 3). Natężenie tych zmian było większe u świń w 5 i 8 niż w 23 dpz. W obrębie jąder limfocytów obserwowano również obecność skupisk tworów nitkowatych (ryc. 4).

Migdałki uważane są za jedno z pierwotnych miejsc namnażania wirusa chA (34, 45, 52, 53), z czym związane są jego właściwości immunosupresyjne (29, 45, 55). Narita i wsp. (45) badając zmiany ultrastrukturalne u 5-dniowych prosiąt zakażonych *per os* dawką 2 ml w rozcieńczeniu 1:10 zjadliwego szczepu Yamagata 881 o mianie  $10^7$  TCID<sub>50</sub>/ml, stwierdzili występowanie ognisk zapalno-martwicowych w strefie podnabłonkowej między grudkami chłonnymi a nabłonkiem krypt, w obrębie których obserwowano dużą liczbę komórek zwyrodniałych, trudny do identyfikacji „gruz komórkowy” i leukocyty. Zmiany te ulegały nasileniu do 5 dpz obejmując grudki chłonne i nabłonek krypt, po czym pojawiał się wysięk włóknikowy i następowała stopniowa regeneracja uszkodzonych tkanek. W jądrach komórek nabłonka obserwowano marginację chromaty. Zmiana ta występuje dość regularnie w zakażonych komórkach zarówno w OUN, jak i w innych tkankach, natomiast nigdy nie była obserwowana u zwierząt nie zakażonych (19). Tuboly i wsp. (58) stwierdzili ją w jądrach histiocytów mięśni, Baskerville (4, 8) i Vannier (59) w jądrach komórek nabłonka oskrzeli i płuc, Muhm i Beard (42) w jądrach komórek nerwowych OUN, a Ducatelle i wsp. (19) w jądrach komórek kory mózgu i hepatocytów.

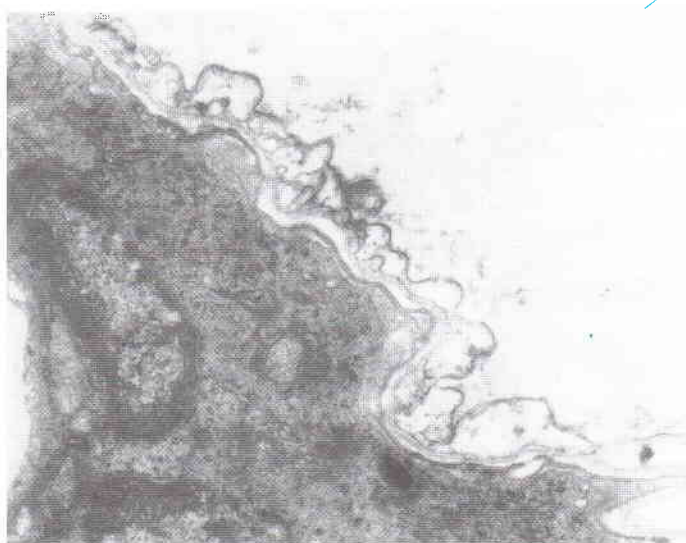
Interesującym zjawiskiem było stwierdzenie obecności tworów nitkowatych (*plexiform vermicellar arrays*) w jądrach limfocytów. Narita i wsp. (47) stwierdzili takie twory w komórkach zwojów gwiazdzistych prosiąt w przebiegu zakażenia wirusem chA. Podobne twory nitkowate obserwowano również u ludzi w przebiegu zapalenia mózgu i zwojów nerwowych wywołanego wirusami *Herpes varicella-zoster* (36, 43) i *Herpes simplex* (57) oraz przy zmianach skórnych po zakażeniu wirusem *Herpes varicella* (24), a także u myszy po zakażeniu wirusem *Herpes simplex* (51) i u chomików po zakażeniu wirusem ronienia klaczy (1).

Liczne zwłóknienia obserwowane w badaniach własnych u świń nie szczepionych przy długim okresie działania wirusa chA wskazują na penetrację przez tkankę łączną uszkodzonych obszarów migdałka i nieodwracalność zmian.

Badaniami ultrastrukturalnymi wycinków płuc świń kontrolnych, nie szczepionych, w 5 dpz stwierdzono zagrubienie i wakuolizację części spłaszczonej alveocytów płaskich i błony podstawnej (ryc. 5) oraz ubytki surfaktantu. Obserwowano zwyrodnienie fibroblastów i duże skupiska włókien kolagenowych (ryc. 6) oraz włóknika (ryc. 7) przyle-



Ryc. 4. Twory nitkowate w obrębie jądra limfocyta. Świnia szczepiona Suivac A, uśpiona w 8 dpz. Pow. 16 000x

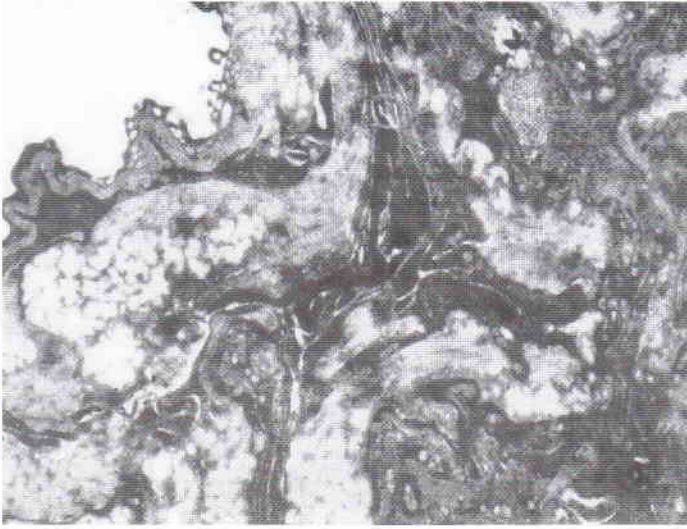


Ryc. 5. Wakuolizacja cytoplazmy alveocytów płaskich nabłonka oddechowego. Surfaktant z oznakami rozpadu prawidłowej struktury. Świnia nie szczepiona, uśpiona w 5 dpz. Pow. 12 000x

gające do przegród międzypęcherzykowych. Zmiany te ulegały nasileniu w dalszym okresie po zakażeniu (do 23 dpz).

Ducatelle i wsp. (19) stwierdzali w płucach drobne śródmiąższowe ogniska martwicowe, w obrębie których komórki wykazywały rozpad jąder, a także jednorodne jądra amfofili ze zgrubiałą błoną jądrową.

Baskerville (4) obserwował makrofagi fagocytujące „gruz komórkowy” oraz wysięk włóknikowy w świetle oskrzeli. Również Baskerville (7) badając zmiany w układzie oddechowym u 4 tyg. prosiąt zakażonych donosowo szczepem NIA-2 stwierdzał zmiany zapalno-martwicowe i zwyrodnieniowe w oskrzelach, oskrzelikach i pęcherzykach płucnych, dotyczące nabłonka, śródbłonka i tkanki łącznej do 6 dpz, po którym następowała faza regeneracji, połączona z organizacją wysięku włóknikowego przez fibroblasty, prowadząca do zarastania oskrzelików (*bronchiolitis obliterans*) i rozległego zwłóknienia płuc, trwająca do 16 dpz. Ten sam autor stwierdzał



Ryc. 6. Skupiska włókien kolagenowych w obrębie przegród łącznotkankowych miąższu płuc. Świnia nie szczepiona, uśpiona w 5 dpz. Pow. 8000x



Ryc. 7. Skupisko włókien w obrębie światła pęcherzyka płucnego. Świnia nie szczepiona, uśpiona w 5 dpz. Pow. 9000x

ponadto w okresie 1-6 dpz (faza ostra) marginację chromatyny w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych i komórkach tkanki śródmiąższowej, a ponadto rozszerzenie cystern w retikulum endoplazmatycznym oraz obrzęk i rozpad mitochondriów i innych organelii. Obserwował także rozpad obu typów (I i II) komórek nabłonka, jako wynik zmian zwyrodnieniowych. Powstały w wyniku rozpadu tych komórek „gruz komórkowy” był usuwany do światła pęcherzyków płucnych. W wielu naczyniach włosowatych pęcherzyków płucnych już w 24 h po zakażeniu stwierdzono tworzenie włókienka. Komórki śródbłonka wielu naczyń ulegały całkowitemu zwyrodnieniu tworząc „gruz komórkowy”. Zmiany zwyrodnieniowe występowały również w komórkach mięśni gładkich większych naczyń krwionośnych. Od 3 dpz w pęcherzykach płucnych i przegrodach międzypęcherzykowych stwierdzano komórki plazmatyczne, polimorfonuklearne (PMN) i limfocyty, a w wysięku makrofagi. Obserwowano różnego stopnia obrzęk przegród międzypęcherzy-

kowych i w wielu miejscach martwicę włókien kolagenowych. W fazie naprawy trwającej do 14 dpz, już od 4 dpz pojawiały się w dużej ilości makrofagi w pęcherzykach płucnych i uszkodzonych przegrodach międzypęcherzykowych, pochłaniające „gruz komórkowy” i włóknik. W makrofach stwierdzano duże wakuole cytoplazmatyczne, zawierające „gruz komórkowy”, erytrocyty i leukocyty – po fagocytocie tworzyły się elektronowo-gęste fagosomy o średnicy 200-400 nm obserwowane w okresie 6-12 dpz. W tej fazie stwierdzano też dużą ilość fibroblastów w zawierających wysięk pęcherzykach płucnych oraz w uszkodzonych przegrodach międzypęcherzykowych, z cysternami retikulum endoplazmatycznego, które zawierały bezpostaciowy materiał o umiarkowanej gęstości. Od 7 do 14 dpz w obszarach działania fibroblastów stwierdzano duże skupiska pozakomórkowego kolagenu i mniejsze ilości włókien elastycznych umiejscowionych bezpośrednio pod błoną podstawną i rozprzestrzeniających się w zgrubiałych przegrodach międzypęcherzykowych. W tej fazie stwierdzano umiarkowaną ilość komórek plazmatycznych, limfocytów i sporadycznie komórki PMN. Pochłaniany przez makrofagi „gruz komórkowy” i włóknik były zastępowane przez komórki nabłonkowe typu I. W żadnym okresie choroby nie stwierdzono wzrostu liczby komórek nabłonkowych typu II pokrywających pęcherzyki płucne. Obserwowano też zatory w drobnych naczyniach krwionośnych.

Scheffer i Becker (54) w płucach 4 tyg. prosiąt zakażonych wirusem chA stwierdzali zmiany wsteczne w komórkach nabłonka i ścianach pęcherzyków płucnych z częściowym odstąpieniem błony podstawnej, które ich zdaniem mogą stanowić miejsca predylekcyjne dla wtórnych zakażeń bakteryjnych.

U świń immunizowanych, zarówno w początkowym, jak i w późniejszym okresie po zakażeniu stwierdzono podobne zmiany w budowie ściany pęcherzyków płucnych, chociaż w większości z nich natężenie ich było mniejsze, a okres utrzymywania się krótszy, bez względu na preparat użyty do uodporniania. Różnice między świnią nie immunizowaną i immunizowaną nie były jednak tak wyraźne i zdecydowane, jak w przypadku innych narządów, a więc i ocena na tej podstawie ochronnego oddziaływania obu badanych szczepionek na zmniejszenie uszkadzającego działania wirusa chA nie może być jednoznaczna. Może to wynikać z pneumotropowych właściwości szczepu NIA-3, donosowej drogi jego wprowadzenia do organizmu oraz stosunkowo dużej dawki użytej do eksperymentalnego zakażenia. De Leeuw i wsp. (30) twierdzą, że wyniki badań wartości ochronnej szczepionek uzyskiwane w warunkach eksperymentalnych są z reguły gorsze niż w terenowych, ponieważ dawka wirusa użyta do zakażenia zwierząt jest zwykle wyższa od terenowej. W badaniach własnych stosowano dawkę  $10^{5,5}$  TCID<sub>50</sub>/ml szczepu NIA-3 wirusa chA,



podczas gdy De Leeuw i Tiessink (31) oraz Van Oirschot i Gielkens (48) w podobnych badaniach stosowali dawkę  $10^5$  PFU/ml tego samego szczepu wirusa.

Wyniki badań własnych, zwłaszcza dotyczące struktur decydujących o wymianie gazowej, wskazują na uszkodzenie przez wirus chA najważniejszego elementu strukturalno-funkcjonalnego płuc. Uzyskane wyniki są zgodne z opisanymi przez Baskerville'a (8) zmianami w komórkach nabłonka oddechowego występującymi w okresie 14 dni od momentu donosowego zakażenia. Długi okres utrzymywania się tych zmian (do co najmniej 23 dpz), znacznie przekraczający czas występowania objawów klinicznych, a także obserwowane zwłóknienia mięszu płuc są niekorzystnymi zjawiskami w przebiegu zakażenia wirusem chA, upośledzającymi prawidłowy rozwój zwierząt i predysponującymi do rozwoju oportunistycznych zakażeń układu oddechowego.

Uzyskane na poziomie ultrastrukturalnym wyniki badań własnych mogą stanowić potwierdzenie wyników badań De Leeuwa i Van Oirschota (32), Van Oirschota i Gielkensa (49) oraz McFerrana i wsp. (40, 41), którzy dowiedli, że szczepienia świń przeciw chA zapobiegają padnięciom i łagodzą objawy kliniczne, ale żadna szczepionka nie daje całkowitego zabezpieczenia przed zakażeniem. Zakażenie to może przebiegać z gorączką, zahamowaniem wzrostu i wydalaniem zjadliwego wirusa chA, jednak w każdym przypadku te parametry są słabiej wyrażone u świń szczepionych niż u nie szczepionych.

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że obserwowane po zakażeniu zjadliwym szczepem wirusa chA zmiany patologiczne na poziomie ultrastrukturalnym u świń, zwłaszcza nie szczepionych mogą w pewnym stopniu wywierać negatywny wpływ na wzrost i rozwój organizmu. Zjawisko to w skali stada może powodować niekiedy mało widoczne i trudne do oszacowania straty ekonomiczne, stanowi również dodatkowe potwierdzenie konieczności zintensyfikowania działań w kierunku uwolnienia ferm trzody chlewnej w naszym kraju od wirusa chA.

#### Piśmiennictwo

- Arhelger R. B., Warlington R. W., Randall C. C.: Am. J. Pathol. 42, 703, 1963.
- Baskerville A.: Res. vet. Sci. 12, 590, 1971.
- Baskerville A., McCracken R., McFerran J.: Res. vet. Sci. 12, 323, 1971.
- Baskerville A.: Res. vet. Sci. 13, 127, 1972.
- Baskerville A.: Br. Vet. J. 128, 394, 1972.
- Baskerville A.: Res. vet. Sci. 13, 394, 1972.
- Baskerville A.: Res. vet. Sci. 14, 223, 1973.
- Baskerville A.: Res. vet. Sci. 14, 229, 1973.
- Baskerville A., McFerran J., Dow C.: Vet. Bull. 43, 465, 1973.
- Becker C.: Experientia 23, 209, 1967.
- Becker C., Bergmann V.: Am. J. Vet. Res. 29, 745, 1968.
- Becker C., Gatzke A.: Arch. Exp. Vet. Med. 26, 589, 1972.
- Bergmann V., Becker C.: Path. vet. 4, 97, 1967.
- Bergmann V.: Mh. Vet. Med. 23, 669, 1968.
- Csontos L., Hejj L., Sabo I.: Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 12, 17, 1962.
- Csontos L., Szeky A.: Magy. Allatorv. Lap. 21, 53, 1968.
- Dieuzy I., Vannier P., Jestin A.: Ann. Rech. Vet. 18, 233, 1987.
- Dow C., McFerran J.: Res. vet. Sci. 3, 436, 1962.
- Ducatelle R., Coussement W., Hoorens J.: Res. vet. Sci. 32, 294, 1982.
- Finazzi M., Mandelli G.: Folia Vet. Latina 6, 368, 1976.
- Hall L., Kluge J., Evans L., Hill H.: Can. J. Comp. Med. 48, 192, 1984.
- Hsu F., Chu R., Lee R., Chu S.: J. Am. Vet. Med. Ass. 177, 636, 1980.
- Janowski H., Szweda W.: Choroba Aujeszkiego, w: Szczegółowa patologia i terapia chorób świń, red. H. Janowski, W. Szweda, T. E. Janowski, Wydawnictwo ART, Olsztyn 1994, s. 183.
- Kimura T., Tosaka K., Nakano T.: Arch. Gesamt. Virusforsch. 36, 1, 1972.
- Kluge J., Beran G., Hill H., Platt K.: Pseudorabies (Aujeszky's disease), w: Diseases of swine, red. A. Leman i in., Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa 1992, s. 312.
- Kluge J., Mare C.: Am. J. Vet. Res. 35, 911, 1974.
- Kluge J., Mare C.: Proc., 4th I.P.V.S. Congr. Ames, Iowa 1976, s. G 3.
- Kluge J., Mare C.: Am. Ass. Vet. Lab. Diagn. 21, 15, 1978.
- Lee W., Liu C., Wang J.: Proc., 9th I.P.V.S. Congr. Barcelona 1986, s. 337.
- Leeuw de P. W., Tiessink J. W. A., Frenkel S.: Zbl. Vet. Med. B 26, 85, 1979.
- Leeuw de P. W., Tiessink J. W. A.: Tijdschr. Diergeneesk. 105, 689, 1980.
- Leeuw de P. W., Van Oirschot J. T.: Vet. Quart. 7, 191, 1985.
- Macarie I., Cure C.: Lucr. Stiint. Inst. Agron. N. Balcescu, Seria C 14, 137, 1971.
- Masic M., Ercegan M., Petrovic M.: Zentbl. Vet. Med. B 12, 389, 1965.
- Mayr A.: Pro Vet. 2, 8, 1984.
- McCormick W. F.: Acta Neuropathol. 21, 559, 1969.
- McCracken R., Dow C.: Acta Neuropathol. 25, 207, 1973.
- McCracken R., McFerran J., Dow C.: J. Gen. Virol. 20, 17, 1973.
- McFerran J., Dow C.: Res. vet. Sci. 19, 17, 1975.
- McFerran J. B., Dow C., McCracken R. M.: Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 2, 327, 1979.
- McFerran J. B., McCracken R. M., Dow C.: Curr. Top. Vet. Med. Anim. Sci. 17, 163, 1982.
- Muhm R., Beard P.: Proc., Am. Ass. Vet. Lab. Diagn. 20, 1, 1977.
- Nagashima K., Nakazawa M., Endo H.: Acta Neuropathol. 33, 105, 1975.
- Narita M., Haritani M., Moriwaki M.: Jpn. J. Vet. Sci. 46, 119, 1984.
- Narita M., Inui S., Shimizu Y.: Am. J. Vet. Res. 45, 247, 1984.
- Narita M., Kubo M., Fukusho A., Haritani M., Moriwaki M.: Vet. Path., 21, 450, 1984.
- Narita M., Osada M., Fukusho A.: Natl. Inst. Anim. Health Q. (Jpn) 23, 61, 1983.
- Oirschot van J. T., Gielkens A. L. J.: Am. J. Vet. Res. 15, 2099, 1984.
- Oirschot van J. T., Gielkens A. L. J.: Vet. Quart. 9, 37 S, 1987.
- Olander H., Gustafson D., Qureshi S.: Proc., 4th I.P.V.S. Congr. Ames, Iowa 1976, s. G 13.
- Rajcani J., Conen P. E.: Acta Virol. 16, 31, 1972.
- Sabo A., Rajcani J., Blaskovic D.: Acta Virol. 12, 214, 1968.
- Sabo A., Rajcani J., Blaskovic D.: Acta Virol. 13, 407, 1969.
- Scheffer A., Becker C.: Arch. exp. Vet. Med. 26, 603, 1972.
- Shiow-Suey Lai, Wei-Chang Ho, Wei-Ming Chang: Proc., 9th I.P.V.S. Congr. Barcelona 1986, s. 335.
- Staforos E., Papadopoulos H., Mastroyami Korkolopoulou M., Axiotis I., Papadonakis C.: Bull. Hell. Vet. Med. Soc. 28, 215, 1977.
- Swanson J. L., Craighead J. E., Reynolds E. S.: Lab. Invest. 15, 1966, 1966.
- Tuboly S., Glavits R., Medveczky J.: Acta Vet. Hung. 36, 11, 1988.
- Vannier P.: Rec. Med. Vet. 163, 407, 1987.
- Veselina A., Tatarov G.: Zbl. Vet. Med., B 20, 533, 1973.
- Wittmann G.: Aujeszky's disease (Pseudorabies) in ruminants, w: Herpesvirus diseases of cattle, horses and pigs, red. G. Wittmann, Kluwer Acad. Publ. Boston, 1989, s. 163.
- Wittmann G., Rziha H. J.: Aujeszky's disease (Pseudorabies) in pigs, w: Herpesvirus diseases of cattle, horses and pigs, red. G. Wittmann, Kluwer Acad. Publ. Boston, 1989, s. 230.
- Wolgemuth K., Leslie P., Reed D., Smidt D.: J. Am. Vet. Med. Ass. 172, 478, 1978.

Adres autora: dr hab. Wojciech Szweda, prof. AR-T, ul. Oczapowskiego 13, 10-957 Olsztyn-Kortowo II