
ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN – POLONIA

VOL. LVII, 14

SECTIO DD

2002

*Katedra Epizootiologii i Klinika Chorób Zakaźnych

**Katedra i Klinika Rozrodu Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR w Lublinie

***Prywatna Lecznica dla Zwierząt w Chęcinach

KRZYSZTOF KOSTRO*, LESZEK KRAKOWSKI**,
ZDZISŁAW GLIŃSKI*, MICHAŁ KRAKOWSKI***

*Stymulacja odporności nieswoistej – alternatywną metodą
w profilaktyce i terapii zakażeń układu rozrodczego
lisów hodowlanych*

Stimulation of non-specific immune responses as an alternative method
for control of infections of the reproductive tract of breeding foxes

Słowa kluczowe: odporność nieswoista, układ rozrodczy, lisy hodowlane

Key words: non-specific immunity, reproductive tract, breeding foxes

Ochrona zdrowia mięsożernych zwierząt futerkowych w warunkach intensywnego chowu i produkcji stwarza wiele nowych problemów zdrowotnych. Największe straty ekonomiczne w fermach mięsożernych zwierząt futerkowych w Polsce spowodowane są przez zaburzenia w rozrodzie, których główną przyczyną pozostają infekcje układu moczowo-płciowego. Źródłem infekcji są przede wszystkim skażone pasze przemysłowe i karma pochodzenia zwierzęcego i roślinnego, nieodpowiednie warunki jej przechowywania oraz nieprzestrzeganie zasad sanitarno-weterynaryjnych. Pomimo ogromnego postępu w leczeniu chorób infekcyjnych chemioterapia pozostaje nadal metodą z wyboru. Jednakże stosowanie metafilaktyczne antybiotyków i chemioterapeutyków nie przynosi pożądanych efektów w profilaktyce zakażeń układu rozrodczego ciężarnych samic lisów hodowlanych. Co więcej, niektóre antybiotyki stosowane przez dłuższy okres działają hepatoksycznie, nefrotoksycznie i immunosupresyjnie, a w przypadku samic ciężarnych również alergizująco, toksycznie i teratogennie na płód (5, 8, 16, 17, 18, 24, 25, 26).

Wśród czynników ryzyka usposabiających do rozwoju zakażeń bakteryjnych wywołanych zwłaszcza przez drobnoustroje oportunistyczne kluczowe znaczenie odgrywiają zaburzenia naturalnych mechanizmów odporności przeciwzakaź-

nej. U ciężarnych samic z dysfunkcją układu odpornościowego przy równoczesnym braku kompetencji immunologicznej płodów rozwijają się infekcje śródmaciczne powodujące zamieranie płodów, zaburzenia rozwojowe, przedwczesne porody oraz rodzenie osłabionych lub niezdolnych do życia osobników.

Profilaktyka swoista i nieswoista jest jedną z najbardziej efektywnych metod postępowania. Immunoprofilaktyka ma na celu zmniejszenie dyspozycji zwierzęcia poprzez stymulację odporności swoistej czynnej (szczepienia) i biernej (podawanie surowic odpornościowych) oraz nieswoistej (stosowanie immunomodulatorów i immunostymulatorów). Stosując immunoprofilaktykę swoistą stymuluje się specyficzną odporność przeciwwakaźną. Ponadto istnieje możliwość stymulowania odporności organizmu na ściśle określone zarazki, a nawet na poszczególne składniki patogena przez użycie szczepionek z podjednostek. Często względy natury ekonomicznej, ograniczony dostęp do biopreparatów, brak szczepionek przeciwko wielu drobnoustrojom oportunistycznym utrudniają immunoprofilaktykę swoistą przeciwko wielu chorobom zakaźnym występującym u lisów i norek. Stąd też w profilaktyce infekcji wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne coraz częściej wykorzystuje się immunostymulację nieswoistą w celu wzmocnienia odporności naturalnej (wrodzonej). Efektem tych działań jest wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej lub zwiększenie czasu jej trwania. Immunostymulacja czynna niespecyficzna jest coraz częściej stosowaną metodą w profilaktyce, metafilaktyce i terapii chorób zakaźnych zwierząt (1, 3, 6, 7, 9, 11, 21, 23).

W immunostymulacji czynnej niespecyficznej są wykorzystywane różnego rodzaju naturalne i syntetyczne immunostymulatory. Najkorzystniejsze efekty w stanach obniżonej odporności organizmu, niezależnie od przyczyn, które ją wywołały, przynosi immunostymulacja. Znajomość mechanizmów odpowiedzi immunologicznej pozwala na prowadzenie kontrolowanej immunopotencjalizacji nieswoistej odporności naturalnej, odpowiedzialnej w dużym stopniu za niewrażliwość zwierząt na różne infekcje.

Immunostymulatory biologiczne w formie szczepionek nieswoistych zawierające całe bakterie lub ich frakcje antygenowe wyzwalają endogenne pirogeny, pobudzają produkcję interferonu oraz stymulują aktywność komórek B i T. Szczepionki nieswoiste nie tylko stymulują odporność naturalną, ale dodatkowo pod ich wpływem zostaje pobudzona odporność swoista w stosunku do drobnoustrojów zawartych w szczepionce. Są one produkowane najczęściej na bazie paciorkowców, gronkowców, pałeczek ropy błękitnej, *Propionibacterium acnes* względnie parapoxvirusa owiec szczep D1701X. Innym preparatem tej grupy o działaniu immunostymulacyjnym jest szczepionka BCG zawierająca żywy atenuowany szczep *Mycobacterium tuberculosis*. Jest ona silnym induktorem syn-

tezy cytokin, aktywuje mechanizmy odpowiedzi humoralnej i komórkowej, szczególnie monocyty i makrofagi. BCG znalazła szczególne zastosowanie u ludzi w immunoterapii nieswoistej raka pęcherza moczowego (14, 15, 20, 22).

Drugą grupę preparatów biologicznych o działaniu immunostymulującym stanowią adjuwanty bakteryjne (Picibanil, Bestatyna) oparte o bakteryny lub przesącze niektórych gatunków bakterii (*Streptococcus haemolyticus*, *S. olivereticuli*, *Propionibacterium acnes*). Te preparaty nasilają odporność komórkową i humoralną w wyniku stymulacji limfocytów T i B lub interakcji makrofagów z limfocytami B (1, 6, 23).

Interesującą grupę związków o działaniu immunostymulującym stanowią polisacharydy izolowane z grzybów. Chemicznie są to połączenia typu glukanu, z charakterystycznym wiązaniem 1.3 i β -1.6, warunkującym immunofarmakologiczną aktywację komórek układu immunologicznego. Jakkolwiek aktywność immunologiczna glukanów jest różna w związku z ich różnorodną strukturą, to jednak wszystkie typy glukanów wywołują silną stymulację komórek fagocytyzujących, szczególnie makrofagów. Efekt ten jest prawdopodobnie uzyskiwany na drodze powolnej degradacji glukanów przez enzymy działające na wiązania β -glukozydowe w komórkach fagocytyzujących. W wyniku aktywacji makrofagów uwolnione cytokiny oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) pobudzają komórki prekursorowe fagocytów powodując wzrost liczby monocytów i neutrofilów w krwi obwodowej. Glukany po podaniu zwierzętom zwiększają liczbę i aktywność cytotoksyczną limfocytów T, aktywują komórki polimorfonuklearne oraz powodują wzrost poziomu lizozymu w surowicy. Praktyczne zastosowanie w medycynie weterynaryjnej znalazł 1.3/1.6 glukan izolowany z drożdży. Preparat ten oprócz immunostymulującego działania na makrofagi i limfocyty T wykazuje również działanie przeciwnowotworowe poprzez zwiększenie aktywności cytotoksycznej limfocytów T. Preparat ten podawany zwierzętom powoduje wzrost odporności na doświadczalne zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne. Z danych uzyskanych przez K r a k o w s k i e g o (12, 14) wynika, że podanie 1.3/1.6 glukanu ciężarnym kłaczom pobudza nieswoiste komórkowe mechanizmy obronne u nowo narodzonych źrebiąt.

Ważną grupę tworzą preparaty pochodzenia roślinnego o działaniu modyfikującym odporność naturalną. W oddziaływaniu na układ immunologiczny poszczególne substancje obecne w roślinach wykazują wyraźną swoistość. Preparaty pochodzenia roślinnego o działaniu immunostymulującym powodując wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu cGMP (cykliczny guanozynomonofosforan) i równoczesny spadek cAMP (cykliczny adenozynomonofosforan) wzmagają aktywność makrofagów oraz stymulują proliferację limfocytów,

szczególnie komórek B. Efektem jest wzrost syntezy przeciwciał oraz aktywacja limfocytów cytotoksycznych. Właściwości immunostymulacyjne preparatów roślinnych lub wyizolowanych z nich substancji aktywnych polegają również na wzmożeniu aktywności fagocytarnych makrofagów, zwiększeniu liczby pobudzonych limfocytów B i T, indukcji syntezy interferonu oraz wzroście aktywności lizozymu. Preparaty pochodzenia roślinnego coraz częściej są wprowadzane do weterynarii, np. wyciągi z jeżówki (*Echinaceae*). Są one stosowane zapobiegawczo względnie wspomagają leczenie różnorodnymi chemioterapeutykami (4).

Do immunostymulatorów pochodzenia biologicznego należą również cytokiny (IL-2, IL-12, TNF- α , interferony), czynniki wzrostu dla komórek szpiku (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), hormony grasicy (tymozyna, surowiczy czynnik grasicy FTS, humoralny czynnik grasicy THF, TFX) oraz poliwalentne preparaty immunoglobulin. Preparaty te ze względu na wysokie koszty stosowania nie znajdują miejsca w terapii zwierząt.

Ciekawą grupę tworzą immunostymulatory homeopatyczne. Ich stosowanie wymaga powtórzeń, zaś efekty pojawiają się po dłuższym okresie. Engystol ad usum vet. pobudza mechanizmy odpornościowe organizmu poprzez wpływ na układ naczyniowy i współczulny. Jest zalecany w chorobach wirusowych, którym towarzyszy gorączka (influenza bydła, grypa prosiąt, początkowy okres nosówki, zakażenia herpeswirusami i parwowirowa). Innym preparatem posiadającym właściwości immunostymulujące jest Galium-Heel. Pobudza on nieswoiste mechanizmy obronne i jest zalecany szczególnie w chorobach chronicznych (12, 13, 15).

Przedstawicielami grupy immunostymulatorów pochodzenia syntetycznego są: lewamizol, izoprynozyina, azymekson, pirydoksyna, nitrogranulogen oraz zalecana w niedoborach immunologicznych azydodymidyna. Wśród nich najlepiej poznanym pod względem działania na układ obronny i szeroko stosowanym w medycynie ludzkiej i weterynaryjnej jest lewamizol. Jest on lekiem nicienobójczym, natomiast podany w dawce wielokrotnie niższej (0,5–5 mg/kg) wywiera działanie immunomodulujące. Z kolei wyższe dawki mogą wywierać efekt immunosupresyjny. Lewamizol jest lewoskrętnym izomerem tetramisolu, który według Haddena należy do grupy tzw. tymomimetyków klasy I, modulujących dojrzewanie protymocytów oraz funkcje efektorowe dojrzałych limfocytów T. Mechanizm modulującego działania lewamizolu polega m.in. na jego cholinergicznym wpływie na leukocyty, tj. wzroście stężenia wewnątrzkomórkowego 3'5' cGMP i równoczesnym spadku poziomu cAMP. Efektem jest wzmożona fagocytoza, spontaniczna migracja i chemotaksja makrofagów oraz zwiększona proliferacja i cytotoksyczność limfocytów i komórek NK (*natural killer*). Innym

mechanizmem oddziaływania lewamizolu na odpowiedź immunologiczną jest regulacja syntezy i wydzielania przez makrofagi IL-1 oraz IL-2 przez aktywowane limfocyty T. Lewamizol powodując wzrost ogólnej liczby limfocytów T przywraca prawidłowy stosunek limfocytów $TCD4^+/TCD8^+$, wzmacnia spontaniczną lub stymulowaną antygenem zdolność proliferacji oraz aktywność supresorową, a także zwiększa produkcję limfokin i pośrednio przez limfocyty Th aktywuje limfocyty B (2,12, 13, 19).

Do praktyki lekarsko-weterynaryjnej coraz częściej wprowadzana jest izoprynozyne, preparat farmakologiczny, który hamuje replikację wirusów zawierających kwas DNA i RNA oraz stymuluje komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną i nieswoiste procesy obronne organizmu. Substancja aktywna preparatu składa się z kompleksu zawierającego 1-(dwumetylamino)-2-propanolo-(4-acetamidobenzoesan) oraz inozynę w stosunku molarnym 1:3. W odróżnieniu od lewamizolu, izoprynozyne cechuje się niską toksycznością, gdyż podanie dawki 10-krotnie wyższej od terapeutycznej nie powoduje efektu cytotoksycznego, teratogennego i immunosupresyjnego (typowy lek immunopotencjalizujący). Izoprynozyne jest stosowana w medycynie ludzkiej przede wszystkim w terapii ospy wietrznej, półpaśca, opryszczki wirusowej oraz grypy.

Badania wykonane na zwierzętach wykazały, że znakowana radioaktywnym izotopem izoprynozyne wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, szybko ulega przemianom i w ciągu 48 godz. następuje poprzez nerki jej całkowita eliminacja z organizmu. Mechanizm przeciwwirusowego działania izoprynozyny jest dwójaki. Hamuje ona replikację wirusa w zakażonym organizmie (zmniejszenie natężenia objawów klinicznych i skrócenie czasu trwania choroby), a jednocześnie pobudza układ odpornościowy znosząc supresyjne oddziaływanie wirusa na układ immunologiczny. Uczestniczy ona w wewnątrzkomórkowej przemianie nukleozydów. Wywierając wpływ na rybosomalny proces translacji hamuje replikację wirusów zawierających RNA i DNA. Przedkliniczne i kliniczne badania wykazały, że izoprynozyne wzmacnia proliferację limfocytów T oraz działa ochronnie na powierzchniowe ich markery, co ułatwia tym komórkom rozpoznanie antygeny. Aktywuje ona limfocyty T pomocnicze i cytotoksyczne, stymuluje produkcję interleukiny 1 i 2 (IL-1, IL-2) i specyficzną syntezę immunoglobulin oraz wzmacnia przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe działanie interferonów, szczególnie interferonu alfa ($IFN\alpha$) i gamma ($IFN\gamma$). Izoprynozyne potęguje również wpływ mitogenów na komórki T i B oraz wzmacnia właściwości fagocytarne makrofagów. Ponadto pobudza aktywność fagocytarną i bójczą bakterii przez neutrofile (13, 14, 15, 19).

Dotychczasowe wyniki badań wielu autorów wskazują zarówno na bezpieczeństwo stosowania, jak i dużą skuteczność tej metody w profilaktyce schorzeń

występujących w okresie okołoporodowym u bydła, owiec, świń i koni. Stwierdzono również, że podanie immunostymulatora samicom ciężarnym zwiększa potencjał immunologiczny siary oraz pobudza humoralne i komórkowe mechanizmy odporności nieswoistej u nowo narodzonych zwierząt. Ten sposób postępowania skutecznie zapobiegał chorobom występującym u zwierząt w okresie neonatalnym i postnatalnym. Ponadto zwierzęta pochodzące od matek poddanych nieswoistej immunostymulacji cechowała lepsza żywotność i osiągały one wyższe przyrosty masy ciała w stosunku do zwierząt pochodzących od matek niestymulowanych (12, 13, 14, 15).

Pomyślne wyniki uzyskane w badaniach własnych nad nieswoistą stymulacją ciężarnych samic lisów polarnych potwierdzają obserwacje innych autorów dotyczące zarówno bezpieczeństwa, jak i dużej skuteczności tej metody u tego gatunku zwierząt. Dwukrotne, domięśniowe podanie preparatu Isoprivet (izoprynozyne) w dawce 10 mg/kg m.c. nie powodowało wystąpienia u samic lisów polarnych zarówno odczynów ogólnych, jak i miejscowych. Podanie preparatu samicom przed zbliżającym się okresem krycia oraz w czasie trwania ciąży nie wywierało również ujemnych skutków na przebieg rui ani ciąży. U wszystkich samic objętych doświadczeniem wystąpiła ruja i zostały one prawidłowo pokryte. W zestawieniu porównawczym samic prawidłowo pokrytych, lecz niewykoconych („samice puste”) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Odsetek samic „pustych” wynosił 8,3% w grupach doświadczalnych i 12,5% w grupach kontrolnych. Natomiast występowały istotne różnice pomiędzy badanymi grupami w liczbie samic roniących oraz tracących potomstwo w pierwszych dniach po wykotach. W grupach samic, którym podano dwukrotnie preparat Isoprivet nie stwierdzono przypadków ronień, natomiast w grupach kontrolnych odsetek samic roniących wynosił 16,6%. Stwierdzono również istotne różnice w liczebności samic tracących potomstwo w pierwszych dniach po wykocie. Wszystkie samice stymulowane preparatem Isoprivet pomyślnie urodziły i odchowwały potomstwo. Natomiast w grupach kontrolnych zanotowano dość dużą liczbę samic, od których padły wszystkie lub prawie wszystkie szczenięta w pierwszych 5 dniach po wykoceniu. Miarodajny wskaźnik rozrodu, określany stosunkiem liczby odsadzonych do liczby szczeniąt urodzonych, wynosił 82,7% w grupach samic stymulowanych preparatem Isoprivet i 24,6% w grupach kontrolnych.

Uzyskane wyniki badań jednoznacznie wskazują, że podawanie preparatu Isoprivet samicom lisów polarnych w okresie rozrodu korzystnie wpływa na zdrowotność potomstwa. Szczenięta pochodzące od samic stymulowanych cechowały się lepszą żywotnością i większym tempem wzrostu, a także wykazywały znacznie większą odporność na infekcje bakteryjne w stosunku do szcze-

niąt grup kontrolnych pochodzących od matek „niestymulowanych”. Ponadto u samic, którym podano Isoprivet wyraźnie obniżył się wskaźnik zapaleń wymienia i beźmleczności w okresie trwania laktacji. W trakcie prowadzonej obserwacji klinicznej u szczeniąt pochodzących od samic stymulowanych nie stwierdzono klinicznych objawów chorobowych, podczas gdy u szczeniąt grup kontrolnych pochodzących od matek „niestymulowanych” zanotowano dość wysoki wskaźnik śmiertelności wynoszący 31,6%.

Racjonalne postępowanie w profilaktyce chorób zakaźnych u mięsożernych zwierząt futerkowych wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne polega z jednej strony na stworzeniu takich warunków bytowania i żywienia, aby nie występowała dysfunkcja odporności, z drugiej zaś na przestrzeganiu rygorów sanitarnych, a zwłaszcza na przeprowadzaniu okresowych dezynfekcji, dezynsekcji i deratyzacji oraz kontrolowaniu jakości karmy. Ze względu na narastający problem zakażeń układu moczowo-płciowego u lisów hodowlanych oraz malejącą skuteczność antybiotyków i chemioterapeutyków, a także pozytywne efekty uzyskane w badaniach własnych po zastosowaniu izoprynozyiny u samic ciężarnych lisów polarnych należy sądzić, że czynna immunostymulacja nieswoista stanie się w przyszłości metodą alternatywną w profilaktyce i terapii infekcji układu rozrodczego u tego gatunku zwierząt. Lepsze poznanie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej u mięsożernych zwierząt futerkowych umożliwi prowadzenie kontrolowanej stymulacji odporności nieswoistej odporności naturalnej, odpowiedzialnej w dużym stopniu za niewrażliwość na infekcje.

PIŚMIENNICTWO

1. Brown W. C., Suarez C. E., Shoda K. M., Estes D. M.: Modulation of host immune responses by protozoal DNA. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **72**, 87, 1999.
2. Davila Velazquez J.R., Santos Preciado J.I., Martinez Cairo S.: Effect of levamisole on microbicidal activity and chemotaxis in polymorphonuclear cells. *Revista Alergia Mexico*, **45**, 43, 1998.
3. Farstad W.: Reproduction in foxes: current research and future challenges. *Animal Reproduction Sci.* **53**, 35, 1998.
4. Grela E., Sembratowicz I., Czech A.: Immunostymulacyjne działanie ziół. *Medycyna Wet.* **54**, 152, 1998.
5. Górski J., Mizak B.: Zakażenia parwowirusowe zwierząt mięsożernych. *Medycyna Wet.* **50**, 465, 1994.
6. Haig D. M., Fleming S.: Immunomodulation by virulence proteins of the parapoxvirus orf virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **72**, 81, 1999.

7. Kołacz R., Bodak E.: Dobrostan zwierząt i kryteria jego oceny. *Medycyna Wet.* **55**, 147, 1999.
8. Kopczewski A., Zdunkiewicz T., Wróblewska M.: Zaburzenia w rozrodzie lisów w świetle badań bakteriologicznych wymazów z pochwy i worka napletkowego w latach 1985-1987. *Medycyna Wet.* **44**, 680, 1988.
9. Kostro K., Wołoszyn S.: Porównanie wybranych parametrów odporności u lisów srebrzystych i polarnych. *Medycyna Wet.* **52**, 255, 1996.
10. Kostro K., Majer-Dziedzic B., Wawrzekiewicz J.: *Corynebacteria* of group A: A frequent pathogen of breeding foxes in the perinatal period. *Scientifur* **21**, 215, 1997.
11. Kostro K., Gliński Z., Krakowski M.: Profilaktyka wybranych chorób zakaźnych lisów i norek. *Magazyn Wet.* (w druku).
12. Krakowski L.: Wpływ podawania lewamizolu i glukanu l. 3/1. 6 ciężarnym klaczom na wybrane wskaźniki odporności nieswoistej u źrebiąt. Praca doktorska, Lublin 1996.
13. Krakowski L., Krzyżanowski J., Siwicki A. K., Wrona Z.: Immunostimulation of pregnant sows with isoprinosine or levamisole and parameters of unspecific cellular and humoral immunity in piglets during first weeks of their life. *Polish J. Vet. Sci.* **2**, 27, 1999.
14. Krakowski L., Krzyżanowski J., Wrona Z., Siwicki A. K., Krakowski M.: Wpływ podawania ciężarnym lochom wybranych immunostymulatorów na parametry immunologiczne siary. *Medycyna Wet.* **55**, 608, 1999.
15. Krzyżanowski J., Krakowski L., Siwicki A. K.: Wpływ podawania izoprinosyny i *Mycobacterium chelonae* na wybrane wskaźniki nieswoistej odporności komórkowej i humoralnej u koni. *Annales UMCS, s. DD* **52**, 261, 1997.
16. Malanowska T.: *Salmonella choleraesuis* przyczyną ronień u lisów. *Medycyna Wet.* **19**, 396, 1963.
17. Mizak B.: Isolation of Polish strains of Blue Fox Parvovirus (BFPV). *Bull. Vet. Inst. Puławy* **38**, 98, 1994.
18. Mizak B., Rzeżutka A., Matras J.: Potencjalne czynniki zaburzeń w rozrodzie samic lisów hodowlanych. *Medycyna Wet.* **54**, 271, 1998.
19. Mulgahy G., Quinn P. J., Hannan J.: The effect of isoprinosine and levamisole on factors relevant to protection of calves against respiratory disease. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **14**, 156, 1991.
20. Rico A. I., Angel S. O., Alonso C., Requena J. M.: Immunostimulatory properties of the *Leishmania infantum* heat shock proteins HSP70 and HSP83. *Molecular Immunol.* **36**, 1131, 1999.
21. Senturk L. M., Arici A.: Immunology of endometriosis. *J. Reproductive Immunol.* **43**, 67, 1999.
22. Singh J., Sidhu S.S., Dhaliwal G.S., Pangaonkar G.R., Nanda A. S., Grewal A. S.: Effectiveness of lipopolysaccharide as an intrauterine immunomodulator in curing bacterial endometritis in repeat breeding cross-bred cows. *Animal Reproduction Sci.* **59**, 159, 2000.
23. Sjolander A., Ahlborg N., Stahl S., Andersson R.: Characterization of immune responses to experimental polyvalent subunit vaccines assembled in iscoms. *Molecular Immunol.* **35**, 159, 1998.

24. Śmielewska-Łoś E.: Analiza zakaźnych przyczyn zaburzeń w rozrodzie lisów hodowlanych. Zeszyty Naukowe AR Wrocław. Weterynaria LVIII, 344, 55, 1998.
25. Wawrzekiewicz J., Majer-Dziedzic B., Sadzikowski Z.: Listerioza u lisów hodowlanych. Medycyna Wet. 50, 480, 1994.
26. Wawrzekiewicz J., Majer-Dziedzic B., Kostro K.: Streptococcal infection of foxes during the perinatal period: Specific immunoprophylaxis. Scientifur 21, 220, 1997.

SUMMARY

Specific and non-specific stimulation of the immune system enhances resistance to infections and counteract the immunosuppressive conditions. The role of non-specific immunostimulation is valid especially in infections of the reproductive tract of animals caused by the opportunistic bacteria, which develop their pathogenic action in immunocompromised animals. Immunostimulants vary according to their origin, their mode of action and the way in which they are used. For the non-specific stimulation of the immune system there are used bacteria and bacterial products such as *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium bovis*, *Streptococcus haemolyticus*, and *S. olivereticuli*. The complexes of carbohydrates derived from yeasts, i.e. namely glucans with a characteristic 1.2 and β - 1.6. bonds increase the action of granulocytes and macrophages, Tc lymphocytes. Cytokines IL-2, IL-12, TNF α , interferons, GM-CSF, G-CSF and M-CSF, thymic hormones (FTS, THF, TFX) promote disease resistance and healing. For immunostimulation there are also used products of plant origin and certain homeopathic drugs.

Among a great number of chemical immunostimulators, levamisole and isoprinosine stimulate cellular and cell-free immune responses. Levamisole increases T cells differentiation, restores to a normal value the ratio of TCD4+/TCD8+, increases production of lymphokines and via T cells it activates B lymphocytes. Isoprinosine increases proliferation of T lymphocytes, activates Th and Tc cells, stimulates production of IL-1 and IL-2, and a specific synthesis of immunoglobulins, and increases activity of INF α and INF γ . Isoprinosine also stimulates the phagocytic activity of macrophages and neutrophils.

Our studies revealed that the use of isoprinosine (Isoprivet) at a dose of 10.0 mg/kg b.w. in pregnant foxes was completely safe. Isoprivet completely reduced the number of abortions in pregnant foxes (control 16.6%) and increased the index of reproduction (82.7% in stimulated females and 24.6% in controls), reduced the number of mastitis and agalactia. Progeny of the mothers stimulated with Isoprivet characterized a higher viability and growth rate and a higher resistance to bacterial infections comparing to the progeny of non-Isoprivet stimulated female foxes. Therefore, it should be reasonable to introduce Isoprivet as an alternative method for control of infections of the reproductive tract of breeding foxes.