

# Upośledzenie mechanizmów obronnych – ważna przyczyna zespołów chorobowych świń\*)

ZYGMUNT PEJSAK, IWONA MARKOWSKA-DANIEL

Zakład Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Pejsak Z., Markowska-Daniel I.

## Impairment of immune defense mechanisms – an important causative factor for new diseases in pigs

### Summary

Most newly diagnosed and described swine diseases are characterized by a multifactorial etiology. Generally, in the names of new swine diseases the word “syndrome” has been used. In 1989 porcine respiratory and reproduction syndrome (PRRS) was described for the first time, later the concept of porcine respiratory disease complex was introduced; in the late nineties porcine multisystemic wasting syndrome (PMWS) and subsequently porcine dermatitis nephropathy syndrome (PDNS) were diagnosed and described.

The causes of those diseases differ. Among the main factors responsible for their occurrence are: changes in the organization of pig production; the introduction of new, genetically modified breeds of pigs; rapidly growing global trade of the animals; the emergence of new microorganisms or mutations of existing pathogens; the wide range of various antigenic subtypes of different pathogens; enzootic persistent or latent infections or mixed infections (co-infections); the occurrence of unapparent infections; long-term stress; the active immunization of immunologically incompetent very young suckling piglets; as well as overloading the immune system with excessive numbers of antigens and adjuvants.

Among others, the above-mentioned factors cause the dysfunctioning of the immune defense system in pig bodies, especially in young animals. As a consequence, bacteria conditionally pathogenic or physiologically occurring in mucous membrane can easily multiply and participate in the etiology of the disease.

The mechanisms of the destructive influence of microorganisms on the functioning of the immune system differ, from damaging the anatomic barriers to the impairment of non-specific and specific humoral and cellular immune responses.

There is no full knowledge of the existing mechanisms of interaction between micro and macroorganisms and this can be a major reason of difficulty in the controlling of pig diseases, especially those occurring in the respiratory tract.

**Keywords:** pigs, syndrome diseases, immunological mechanisms

Znamienną cechą odkrytych i opisanych w okresie ostatnich lat chorób świń jest ich wieloczynnikowa etiologia. Praktycznie w nazwach wszystkich nowych jednostek chorobowych świń stanowiących problem ostatniego piętnastolecia znajduje się słowo „zespół”. W 1989 r. opisano po raz pierwszy zespół rozrodczo-oddechowy (porcine reproductive respiratory syndrom – PRRS) (13), nieco później wprowadzono do piśmiennictwa pojęcie zespołu oddechowego świń (porcine respiratory disease complex – PRDC) (9, 23), pod koniec lat dziewięćdziesiątych zdiagnozowano i opisano zespół wyniszczenia poodsadzeniowego świń (porcine multisystemic wasting syndrom – PMWS), a w ślad za tym zespół skórno-nerkowy (porcine dermatitis nephropathy syndrom – PDNS) (16, 19). Można stwierdzić, że weszliśmy w epokę, w której choroby monoetiologiczne zdarzają się sporadycznie, wywo-

lując niekiedy olbrzymie straty, czego dowodem były mające miejsce w Europie, w ostatnim dziesięcioleciu, epizootie pryszczycy oraz pomoru klasycznego świń (6, 8, 22). Codziennym problemem lekarzy weterynarii stały się natomiast choroby wieloczynnikowe.

### Czynniki etiologiczne zespołów chorobowych

Przyczyny zespołów chorobowych są wielorakie i niezwykle zróżnicowane. Przy ich rozpatrywaniu pod uwagę należy wziąć takie czynniki, jak:

- zmiana organizacji i zasad produkcji świń (wieloetapowość, koncentracja i intensyfikacja produkcji),
- wprowadzenie do chowu nowych, szybko rosnących ras świń, w tym ras genetycznie zmodyfikowanych,
- globalizacja obrotu zwierzętami, determinująca błyskawiczne rozpowszechnianie się patogennych drobnoustrojów,
- intensywna wymiana stad podstawowych oparta o zwierzęta zarodowe pochodzące z zakupu,

\*1 Referat wygłoszony na XI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Olsztyn, 18-21.09.2002 r.

– pojawienie się nowych mikroorganizmów – wirus zespołu rozrodczo-oddechowego (PRRSV) oraz mutantów znanych drobnoustrojów – cirkowirus świń typ 2 (PCV-2), wirus grypy (szczep  $H_1N_2$ ), koronawirus płucny (PRCV),

– coraz powszechniejsze występowanie drobnoustrojów charakteryzujących się właściwościami immunomodulacyjnymi (*Mycoplasma hyopneumoniae* – Mhp, PRRSV, PCV-2, wirus choroby Aujeszkiego (chAV),

– rozpowszechnienie się drobnoustrojów występujących w wielu różnych odmianach antygenowych (*Streptococcus suis* – *Strep. suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* – App, *Haemophilus parasuis* – Hps, PRRSV). W rezultacie dochodzić może do jednoczesnego lub kolejno występujących zakażeń różnymi typami, podtypami lub serotypami wymienionych mikroorganizmów. Doskonałym przykładem uwidaczniającym konsekwencje zmienności genetycznej zarazków jest zespół rozrodczo-oddechowy świń. Analiza sekwencji nukleotydów PRRSV wykazała wyraźne mutacje i rekombinacje genomu PRRSV (1). Wiele szczepów izolowanych na początku lat dziewięćdziesiątych różni się od wirusów wykrywanych obecnie, co wskazuje na istnienie wyraźnej zmienności PRRSV (21), nieskuteczność immunoprofilaktyki wynika również z determinowanego zmiennością drobnoustrojów braku swoistości immunitetu humoralnego. Zjawisko to jest konsekwencją tak zwanego „pierworodnego grzechu immunologicznego”, w następstwie którego układ odpornościowy po zakażeniu lub szczepieniu dowolnym serotypem drobnoustroju wytwarza przeciwciała dla odmiany antygenowej z pierwszego kontaktu. Stwarza to możliwość ograniczonego szerzenia się infekcji „innym” serotypem tego samego mikroorganizmu (15). Opisane zjawisko obserwuje się ostatnio bardzo wyraźnie w przebiegu zakażeń PRRSV,

– mieszane infekcje (koinfekcje) układu oddechowego. Ma to miejsce przede wszystkim w przypadku zakażeń drobnoustrojami mającymi zdolność replikacji w organizmie mimo obecności swoistych przeciwciał (PRRSV, chAV, PCV-2). W takiej sytuacji długotrwała obecność wirusa stwarza możliwość występowania zakażeń wtórnych, co determinuje wydzielanie dużej ilości cytokin, czego rezultatem są ostre objawy chorobowe. Przykładem ilustrującym niniejsze zjawisko jest opisana niedawno jednostka chorobowa określana jako zespół wyniszczenia poodsadzeniowego świń (16),

– enzootyczne utrzymywanie się infekcji w stadzie (streptokokoza, pleuropneumonia, mykoplazmowe zapalenie płuc, PRRS, chA). Przyczyną enzootycznego utrzymywania się choroby w stadzie oraz „falowego” narastania jej skutków może być między innymi istotne różnicowanie odporności biernej poszczególnych miotów. Badania wykonane w Belgii wykazały, że w fermach o cyklu zamkniętym 40% miotów uległo zakażeniu PRRSV do 10 tygodnia życia, 82% mię-

dzy 10 a 15 tygodniem; w chwili uboju przeciwciała dla tego wirusa stwierdzano u 92% świń (18). Oznacza to, że część zwierząt mimo wielomiesięcznego przebywania w środowisku zakażonym z różnych powodów pozostała w pełni wrażliwa na infekcję,

– występowanie infekcji bezobjawowych (PRCV, PCV-2, PPV, niektóre europejskie szczepy PRRSV). W jednoważnych infekcjach tymi drobnoustrojami nie zawsze obserwuje się kliniczne objawy choroby. Konsekwencje zakażenia uwidaczniają się dopiero wtedy, gdy zwierzęta zainfekowane zostaną kilkoma różnymi mikroorganizmami,

– długotrwale utrzymujący się stres. Jedną z pierwszych reakcji organizmu na stres jest uwalnianie przysadkowej adrenokortykotropiny oraz steroidów z kory nadnerczy. Niekorzystny wpływ kortykosteroidów na zdolności obronne zwierząt jest oczywisty (31),

– niekontrolowane, często niezgodne z zasadami stosowanie chemioterapeutyków, w tym przede wszystkim nadużywanie ich u młodych zwierząt (12),

– czynna immunizacja niedojrzałych immunologicznie osesków,

– obciążenie układu immunologicznego zwierząt nadmierną liczbą różnych antygenów i adiuwantów (14),

– mikotoksyny (10).

Konsekwencją oddziaływania wymienionych czynników na organizm świń, w tym w szczególności na ustrój młodych zwierząt, jest między innymi upośledzenie sprawności mechanizmów odpornościowych i w ślad za tym stworzenie sprzyjających warunków do intensywnego namnażania się warunkowo chorobotwórczej flory bakteryjnej warunkowo chorobotwórczej (*Strep. suis*, App, Hps). Opisane zjawisko dotyczy przede wszystkim układu oddechowego, ale w mniejszym stopniu również innych układów organizmu.

Mechanizmy destrukcyjnego oddziaływania mikroorganizmów na funkcjonowanie systemu odpornościowego.

Są one zróżnicowane. Koncentrując się na układzie oddechowym można uszeregować je następująco:

– uszkodzenie barier anatomicznych i morfologicznych, w tym w szczególności zanik małżowin nosowych, a w ślad za tym upośledzenie procesu oczyszczania i ogrzewania przenikającego do płuc powietrza. Odpowiedzialne za ten proces są dermonekrotyksyny (DNT) uwalniane przez posiadające zdolność adhezji do nabłonka błony śluzowej nosa, toksynotwórcze szczepy Pm lub/i *Bordetella bronchiseptica* – Bbr (8),

– częściowe lub całkowite zniszczenie nabłonka migawkowego dróg oddechowych, czynnikiem patogennym są w tym przypadku drobnoustroje Mhp (2),

– zahamowanie oczyszczania śluzowo-rzęskowego „clearance”, czego rezultatem jest zaleganie śluzu w drzewie oskrzelowym (5). Stwarza to korzystne warunki do namnażania się mikroorganizmów. Opisane zjawisko związane jest z odczynem zapalnym i przekształcaniem się komórek obwodowej tkanki limfo-

idealnej w produkujące śluz komórki kubkowe. Niektóre drobnoustroje, np. Mhp czy Hps, mają zdolność przylegania do rzęsek lub komórek nabłonka co prowadzi do uszkodzenia wspomnianego aparatu i w ślad za tym zaburzeń w oczyszczaniu górnych dróg oddechowych z drobnoustrojów i ich metabolitów,

– uszkodzenie włóscinek błon śluzowych, czego następstwem może być rozprzestrzenianie się drobnoustrojów i ich toksyn w organizmie. Wśród szeregu mikroorganizmów wytwarzających toksyny uszkadzające naczynia np. hemolizynę (7) lub suilizynę (11) wymienić należy przede wszystkim bakterie *App* i *Strep. suis*,

– upośledzenie mechanizmów nieswoistej odporności komórkowej, polegające na zaburzeniu mechanizmów fagocytozy, spowodowane replikacją wirusów w makrofagach płucnych lub komórkach dendrytycznych (PRRSV i chAV) oraz na oddziaływaniu lipopolisacharydów (LPS) bakteryjnych na makrofagi płucne. U świń makrofagi płucne odgrywają dominującą rolę w obronie immunologicznej pęcherzyków płucnych. Stanowią one 80-85% komórek wypłukanych z oskrzelików i pęcherzyków, a przeciwciała klasy IgG dominują w stosunku do IgA. Dowiedziono, że będące składnikiem ściany komórkowej bakterii Gram (-) LPS indukują sekrecję cytokin przez makrofagi, co przyczynia się do powstania nacieków neutrofilii i makrofagów w płucach,

– uszkodzenie komórek układu limfoidalnego np. w następstwie intensywnego namnażania się w nich np. PCV-2 (20),

– upośledzenie wytwarzania anionu nadtlenkowego przez zainfekowane makrofagi, a przez to zaburzenie tlenowego mechanizmu zabijania drobnoustrojów (28),

– oddziaływanie Mhp oraz niektórych wirusów (wirusy grypy, PRRSV) na mechanizmy odporności humoralnej poprzez indukcję wydzielania interleukin: Il-1, Il-2, Il-4, Il-10, Il-6, IFN $_{\alpha, \beta, \gamma}$  oraz TNF. Obecność wymienionych cytokin w płucach jest bezpośrednią przyczyną nacieków neutrofilii, gorączki i ostrych objawów ze strony układu oddechowego (29). Warto pamiętać, że w przebiegu zakażeń, przy których stwierdza się wzrost poziomu tylko jednej cytokiny, np. IFN $_{\alpha}$  lub Il-1, co ma między innymi miejsce w przebiegu infekcji PRCV z reguły nie stwierdza się klinicznych objawów choroby.

Interferencyjne oddziaływanie drobnoustrojów – wykazano, że zakażenie świń PRRSV czy nawet podanie im żywej szczepionki przeciwko tej chorobie okresowo ogranicza sprawność układu odpornościowego zwierząt. Potwierdzeniem powyższego mogą być wyniki badań Thacker i Thacker (26), którzy oceniając efekty skojarzonego stosowania szczepionek przeciw mykoplazmowemu zapaleniu płuc i PRRS dowiedli, że podanie ssącym prosiętom atenuowanego, szczepionkowego szczepu PRRSV i po kilku dniach szczepionki przeciw Mhp osłabiło odpowiedź humoralną

Tab. 1. Objawy oddechowe, przyrosty masy ciała oraz padnięcia świń w grupach zwierząt poddanych działaniu PRRSV i LPS (Pensaert i wsp., 2002)

Grupa	Liczba świń	Kaszel (pkt.)	Przyrosty m.c. (kg)	Padnięcia
PRRSV + LPS	17	13,3	10,8	7
PRRSV	10	6,8	22,0	0
LPS	10	6,4	29,7	0
Placebo	5	–	33,0	0

Tab. 2. Średni współczynnik objawów oddechowych u prosiąt poddanych działaniu PRRSV-LPS (Pensaert i wsp., 2002)

Doświadczenie	Ekspozycja na	Liczba świń	Średni współczynnik objawów oddechowych
1	PRRSV + LPS	15	11,8
	PRRSV	7	1,0
	LPS	8	0,6
2	PRRSV + LPS + LPS*	6	11,0
	PRRSV	4	2,5
	LPS + LPS*	4	0,0

Objaśnienie: \*pierwsza ekspozycja na LPS miała miejsce po 5 dniach od zakażenia PRRSV, a druga 24 godziny później

Tab. 3. Padnięcia, izolacja PRRSV z wypłuczyn z oskrzeli oraz *Strep. suis* z tkanek świń zakażonych PRRSV i *Strep. suis* typ 2\* (Thanawongnuwech i wsp., 2000)

Grupa	Odsetek świń padłych	Odsetek świń, od których izolowano	
		PRRSV	<i>Strep. suis</i>
Kontrolna	0	0	0
<i>Strep. suis</i>	14,3	0	7,7
RespPRRS/Repro	0	38,5	0
RespPRRS/Repro + <i>Strep. suis</i>	37,5	71,4	28,6
PRRSV (VR-2385)	0	100	0
PRRSV (VR-2385) + <i>Strep. suis</i>	87,5	100	78,6

Objaśnienie: \*prosięta infekowano PRRSV donosowo w 19 dniu życia, siedem dni później prosięta zakażano donosowo *Strep. suis* typ 2

na antygen zawarty w szczepionce przeciw mykoplazmom. Dowodem na powyższe są również wyniki badań Thanawongnuweh i wsp. (27), którzy oceniali wpływ zakażenia świń zjadliwym szczepem PRRSV (szczep VR-2385) lub szczepem szczepionkowym (szczepionka RespPRRS/Repro) na przebieg doświadczalnego zakażenia świń *Strep. suis* typ 2 (tab. 3). Autorzy wykazali jednoznacznie, że infekcje świń zjadliwym czy też atenuowanym szczepem PRRSV pogłębiają kliniczne skutki infekcji paciorkowcami.

Wpływ zakażeń na mechanizmy odporności błon śluzowych układu oddechowego.

Dominującą rolę w układzie odpornościowym błon śluzowych w obrębie płuc odgrywają skupiska tkanki limfatycznej określane skrótem BALT (bronchus-associated lymphoid tissue). Antygeny dostające się do układu BALT wywołują najczęściej jednocześnie odpowiedź typu humoralnego i komórkowego. To, która z nich będzie dominowała, zależy od postaci antygeny oraz sposobu i drogi jego wniknięcia do organizmu. W początkowym okresie zakażenia główna rola ochronna przypada nieswoistym miejscowym mechanizmom obronnym błon śluzowych. Swoista reakcja immunologiczna zostaje uruchomiona tylko wtedy, gdy bariery ochronne nie są dostatecznie szczelne i umożliwiają wniknięcie zarazków w głąb tkanek lub wtedy gdy układ immunologiczny zostanie sztucznie pobudzony do odpowiedzi przez podanie szczepionki bądź odporność zostanie przełamana w następstwie infekcji drobnoustrojami o właściwościach immunosupresyjnych. Taka sytuacja ma miejsce przy zakażeniu świń np. Mhp, chAV oraz PRRSV. Z badań wykonanych przez Walkera i wsp. (30) wynika, że w następstwie infekcji świń Mhp dochodzi do 25-krotnego podwyższenia ilości limfocytów B w układzie BALT oraz w płucach, w okresie 28 dni po zakażeniu. Pobudzenie skutecznej odpowiedzi immunologicznej ze strony układu odpornościowego błon śluzowych, wymaga również aktywacji limfocytów T, głównie pomocniczych. Według Neurath (17) komórki te odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu lub zaburzeniu stanu równowagi pomiędzy odpowiedzią a tolerancją organizmu na antygen. Ta grupa limfocytów T reguluje odpowiedź immunologiczną limfocytów B wytwarzających przeciwciała sIgA. Posiadają one także zdolność sekrecji cytokin, które stymulując limfocyty cytotoksyczne i komórki NK przyczyniają się do niszczenia czynników zakaźnych. W następstwie infekcji drobnoustrojami wywołującymi immunosupresję dochodzić może do zaburzenia aktywacji limfocytów T, czego konsekwencją jest brak efektywnej reakcji obronnej ze strony układu BALT i rozwój procesu chorobowego. Z badań przeprowadzonych przez Thacker i wsp. (25) wynika, że szczepienie świń przeciwko mykoplazmowemu zapaleniu płuc powoduje indukcję miejscowej odpowiedzi immunologicznej ze strony błon śluzowych układu oddechowego, wyrażającą się m.in. wzrostem poziomu swoistych limfocytów krążących w

krwiobiegu, wydzielających IFN $\gamma$ . Infekcja świń Mhp, w wyniku ograniczonej produkcji IFN oraz wyraźnie zwiększonej koncentracji TNF $\alpha$  w układzie BALT, w czasie około 70 dni po zakażeniu, może przyczyniać się do występowania zmian klinicznych obserwowanych w przebiegu tej choroby. Wymienieni autorzy sugerują także, że brak obecności przeciwciał śluzowych, odgrywających rolę w procesie zapalnym i odpowiedzi typu komórkowego, obserwowany często w przebiegu zakażeń Mhp, powoduje wyraźne nasilenie zmian patologicznych w płucach zwierząt zakażonych tym patogenem.

Zjawisko koegzystencji wirusa i swoistych przeciwciał w organizmie zakażonych zwierząt (tzw. zakażenia przewlekłe – persistent infections). Typowym przykładem powyższego jest namnażanie się wirusa chA w organizmach zwierząt charakteryzujących się obecnością swoistych przeciwciał. Między innymi w badaniach krajowych (24) wykazywano obecność tego zarazka w mózgu i węzłach chłonnych świń nawet w kilka miesięcy po przechorowaniu infekcji. W przypadku stresu dochodzić może do tak zwanej wewnętrznej reinfekcji, w rezultacie której wirus wydostaje się w formie zakaźnej z mózgu i rozprzestrzenia się w mniejszym lub większym stopniu w organizmie. Takie pasażowanie wirusa może być przyczyną nawrotów choroby,

– zróżnicowana wrażliwość makrofagów na infekcje wirusowe. Wykazano m.in. odmienną wrażliwość pięciu różnych subpopulacji makrofagów płucnych (PAMs) na infekcję PRRSV (4). Propozycje poszczególnych subpopulacji są zróżnicowane i zależą od wieku świń oraz ich statusu zdrowotnego. Rodzaj komórek PAM może decydować o odsetku zainfekowanych komórek. Dowiedziono, że w grupach prosiąt do czwartego tygodnia życia odsetek makrofagów wrażliwych na infekcję omawianym wirusem jest wyższy niż u zwierząt dorosłych. Najbardziej prawdopodobną hipotezą uzasadniającą przedstawione zjawisko jest ta, która sugeruje, że odsetek makrofagów posiadających receptor dla PRRSV obniża się wraz z wiekiem zwierząt,

– zjawisko wzmożonej zjadliwości wirusa (wzmocnionej replikacji) w obecności swoistych przeciwciał (antibody dependent enhancement – ADE). Mechanizm ADE polega na wzroście wrażliwości zwierząt charakteryzujących się obecnością swoistych przeciwciał. Fenomen ten związany jest z obecnością na komórkach immunokompetentnych receptorów dla niektórych szczepów wirusów ADE zależnych. W związku z tym ma miejsce blokowanie receptorów odpowiedzialnych za aktywację komórki immunokompetentnej co sprzyja szybszej replikacji wirusa. Wyniki badań z wirusem PRRS dowodzą, że przeciwciała indukowane w następstwie szczepień przeciw PRRS mogą, w niektórych przypadkach, wzmacniać replikację terenowych szczepów PRRSV, którymi zainfekowane są immunizowane zwierzęta. Warto nadmie-

nić, że jak wskazują na to wyniki prac Yoon i wsp. (33, 34) szczepy charakteryzujące się zdolnością indukowania wysokiego poziomu przeciwciał są mniej wrażliwe na ADE od pozostałych,

– uszkodzenia tkanek spowodowane kompleksami wirusa z powstałymi przeciwciałami (immunokompleksami). Jest bardzo prawdopodobne, że stanowiący poważny problem epizootologiczny zespół skórno-nerkowy jest chorobą, której czynnikiem etiologicznym są immunokompleksy. Zazwyczaj w ostrych nieskomplikowanych zakażeniach wirusowych kompleksy takie są szybko usuwane (15). Można przypuszczać, że w przebiegu PDNS immunokompleksy wychwytywane są przez kłębuszki nerkowe co prowadzi do uszkodzenia tego narządu. Objawia się to między innymi w postaci charakterystycznych pomorowo-podobnych zmian w nerkach. Warto dodać, że udział immunokompleksów wykazano również w przebiegu kłębuszkowego zapalenia nerek obserwowanego przy pomorze klasycznym świń (32).

Przedstawione dane wskazują, że mechanizmy niekorzystnego oddziaływania drobnoustrojów i środowiska na organizm zwierzęcia są bardzo różne i nie do końca poznane. Genetyczna zmienność mikroorganizmów może indukować w ich obrębie różne modyfikacje, mające istotny wpływ na typ odpowiedzi immunologicznej oraz efektywność i przebieg reakcji. Zakażenie organizmu szeregiem różnych drobnoustrojów w sposób zasadniczy komplikuje i tak złożony obraz funkcjonowania układu odpornościowego. To trudne do rozwiązania zagadnienie ulega zdecydowanemu pogorszeniu w momencie równoczesnego oddziaływania szeregu niekorzystnych czynników. Niepełna wiedza z zakresu opisanych interakcji jest główną przyczyną niepowodzeń w zwalczaniu chorób świń, w tym w szczególności chorób układu oddechowego.

## Piśmiennictwo

- Allende R., Kutish G. F., Laegreid W., Lu Z., Lewis T. L., Rock D. L., Friesen J., Galeota J. A., Doster A. R., Osorio F. A.: Mutations in the genome of porcine reproductive and respiratory syndrome virus responsible for the attenuation phenotype. *Arch. Virol.* 2000, 145, 1149-1161.
- Blanchard B., Vena M. M., Cavalier A., Le Lannic J., Gouranton J., Kobisch M.: Electron microscopic observation of the respiratory tract of SPE piglets inoculated with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Microbiol.* 1992, 30, 329-341.
- Brockmeier S. L., Register K. B., Magyar T., Lax A. J., Pullinger G. D., Kunkle R. A.: Role of the dermonecrotic toxin of *Bordetella bronchiseptica* in the pathogenesis of respiratory disease in swine. *Infection & Immunity* 2002, 70, 481-490.
- Choi C., Gustafson K., Chinsakchai S., Hill H., Molitor T.: Heterogeneity of porcine alveolar macrophage subpopulations: Immune functions and susceptibility to PEARs virus. *Mat. 13 IPVS Congress, Bangkok.* 1994, s.97.
- DeBey M. C., Ross R. F.: Ciliostasis and loss of cilia induced by *Mycoplasma hyopneumoniae* in porcine tracheal organ cultures. *Infection & Immunity* 1994, 62, 5312-5318.
- Elbers A. R., Stegeman J. A., de Jong M. C.: Factors associated with the introduction of classical swine fever virus into pig herds in the central area of the 1997/98 epidemic in The Netherlands. *Vet. Rec.* 2001, 149, 377-382.
- Frey J.: Virulence in *Actinobacillus pleuropneumoniae* and RTX toxins. *Trends in Microbiol.* 1995, 3, 257-261.
- Gibbens J. C., Sharpe C. E., Wilesmith J. W., Mansley L. M., Michalopolou E., Ryan J. B., Hudson M.: Descriptive epidemiology of the 2001 foot-and-mouth disease epidemic in Great Britain: the first five months. *Vet. Rec.* 2001, 149, 729-743.
- Halbur P. G., Paul P. S., Janke B. H.: Viral contributors to the porcine respiratory disease complex. *Proc. 24 Meeting Am. Assoc. Swine Pract.* 1993, 343-350.

- Harvey R. B., Elissalde M. H., Kubena L. F., Weaver E. A., Corrier D. E., Clement B. A.: Immunotoxicity of ochratoxin A to growing gilts. *Am. J. Vet. Res.* 1992, 53, 1966-1970.
- Jacobs A. A., van den Berg A. J., Baars J. C., Nielsen B., Johannsen L. W.: Production of sullysin, the thiol-activated haemolysin of *Streptococcus suis*, by field isolates from diseased pigs. *Vet. Rec.* 1995, 137, 295-296.
- Jaroszewski J. J.: Interakcje leków ze środkami spożywczymi. *Mat. Konf. Środki żywienia zwierząt a bezpieczeństwo konsumenta.* Olsztyn 2002, 1-7.
- Keffaber K. K.: Reproductive failure of unknown etiology. *Am. Assoc. Swine Pract. Newsletter* 1989, 1, 1-10.
- Kyriakis S. C., Saoulidis K., Lekkas S., Miliotis Ch. C., Papoutsis P. A., Kennedy S.: The effects of immunomodulation on the clinical and pathological expression of postweaning multisystemic wasting syndrome. *J. Comp. Pathol.* 2002, 126, 38-46.
- Larski Z.: Mechanizmy chorobotwórczego działania wirusów. *Medycyna Wet.* 1993, 49, 51-55.
- Mackinnon J. D.: PMWS and PDNS in Great Britain. *Vet. Rec.* 2000, 147, 144-145.
- Neurath M. F., Finotto S., Glimcher L. H.: The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nature Medicine* 2002, 8, 567-573.
- Pensaert M., Van Reeth K., Van Gucht S., Labarque G.: Poznanie patogenyzy zespołu oddechowego świń podstawą opracowania skutecznych metod zwalczania choroby. *Magazyn Wet. Suppl.* Świnie, 2002, 13-16.
- Rosell C., Segales J., Ramos-Vara J. A., Folch J. M., Rodriguez-Arrijo G. M., Duran C. O., Balasch M., Plana-Duran J., Domingo M.: Identification of porcine circovirus in tissues of pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Vet. Rec.* 2000, 146, 40-43.
- Segales J., Alonso F., Rosell C., Pastor J., Chianini F., Campos E., Lopez-Fuertes L., Quintana J., Rodriguez-Arrijo G., Calsamiglia M., Pujols J., Dominguez J., Domingo M.: Changes in peripheral blood leukocyte population in pigs with natural postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2001, 81, 37-44.
- Stadejek T.: Zespół rozrodzo-oddechowy świń – zastosowanie amplifikacji i sekwencjonowania DNA w diagnostyce i epizootologii. *Rozprawa habil.* Puławy, 2001.
- Stegeman J. A., Elbers A. R., Boum A., de Jong M. C.: Rate of inter-herd transmission of classical swine fever virus by different types of contact during the 1997-8 epidemic in The Netherlands. *Epidemiology & Infection* 2002, 128, 285-291.
- Stevenson G. W.: Bacterial contributors to porcine respiratory disease complex (PRDC). *Proc. 24 Meeting Am. Assoc. Swine Pract.* 1993, 351-366.
- Szweda W.: Badania nad niektórymi zagadnieniami epizootologii i profilaktyki choroby Aujeszkiego u świń w chowie przemysłowym w woj. olsztyńskim. *Praca doktorska.* Olsztyn 1981.
- Thacker E. L., Thacker B. J., Kuhn M., Hawkins P. A., Waters W. R.: Evaluation of local and systemic immune responses induced by intramuscular injection of a *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterin to pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2000, 61, 1384-1389.
- Thacker E. L., Thacker B. J., Young T. F., Halbur P. G.: Effect of vaccination on the potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) – induced pneumonia by *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vaccine* 2000, 18, 1244-1252.
- Thanawongnuwech R., Halbur P. G., Ackermann M. R., Thacker E. L., Royer R. L.: Effects of low (modified-live virus vaccine) and high (VR-2385) – virulence strains of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on pulmonary clearance of copper particles in pigs. *Vet. Pathol.* 1998, 35, 398-406.
- Toft P., Krog J., Brix-Christensen V., Beck J., Dagnaes-Hansen F., Obel N., Bendix-Hansen K., Jorgensen H. S.: The effect of CVVHD and endotoxin on the oxidative burst, adhesion molecules and distribution in tissues of granulocytes. *Intensive Care Medicine* 2000, 26, 770-775.
- Van Reeth K., Labarque G., Nauwynck H., Pensaert M.: Differential production of proinflammatory cytokines in the pig lung during different respiratory virus infections: correlations with pathogenicity. *Res. Vet. Sci.* 1999, 67, 47-52.
- Walker J., Lee R., Mathy N., Doughty S., Conlon J.: Restricted B-cell responses to microbial challenge of the respiratory tract. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1996, 54, 197-204.
- Watrang E., Wallgren P., Lindberg A., Fossum C.: Signs of infections and reduced immune functions at weaning of conventionally reared and specific pathogen free pigs. *Zentralblatt Vet. Med. B* 1998, 45, 7-17.
- Wensvoort G.: Epitopes on structural proteins of hog cholera (swine fever) virus. *Praca doktorska.* Utrecht 1989.
- Yoon K. J., Wu L. L., Zimmerman J. J., Hill H. T., Platt K. B.: Antibody-dependent enhancement (ADE) of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection in pigs. *Viral Immunol.* 1996, 9, 51-63.
- Yoon K. J., Wu L. L., Zimmerman J. J., Platt K. B.: Field isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vary in their susceptibility to antibody dependent enhancement (ADE) of infection. *Vet. Microbiol.* 1997, 55, 277-87.