

Znaczenie i mechanizm stresu w zespołach chorobowych zwierząt gospodarskich, wywoływanych przez bakterie warunkowo chorobotwórcze

MARIAN TRUSZCZYŃSKI, ZYGMUNT PEJSAK

Zakład Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Truszczyński M., Pejsak Z.

Importance and mechanism of stress in disease syndromes of food animals, caused by facultatively pathogenic bacteria

Summary

Losses in animal production caused by unfavourable environmental conditions and facultatively pathogenic bacteria, occurring relatively often as commensals in cattle, swine and poultry, are believed to be higher than those related to pathogens causing diseases irrespectively of environmental conditions, even if these conditions are favourable. Stress plays an essential role in the transition of commensals into pathogens. This review presents up-to-date definitions of stress and mechanisms leading as a consequence of stressors in relation to the microorganisms and the host. Stress thus suppresses the immune system and increases the susceptibility of the animal to infection by releasing neurotransmitters, cytokines and hormones into the circulation or tissues. The most important role is played by catecholamines (epinephrine and norepinephrine) and by glucocorticoids (cortisol and corticosterone). Additionally a new perspective is presented, indicating that stress-related hormones directly affect the microorganism or the host-pathogen interaction. As a result of stress, which causes neuroendocrine changes, commensals grow faster and generate pathogenic processes. This effect of stress stimulates the development of multifactorial syndromes with symptoms from the intestinal tract or the respiratory system. The above-mentioned examples refer to infections caused by certain serotypes of *Escherichia coli*, serovars of *Salmonella enterica* and *Campylobacter jejuni*. In conclusion, stress may influence the outcome of common bacterial infections. Since stress leads to serious losses in animal production, the implementation of procedures for preventing stress and ensuring the welfare of food animals from birth to slaughter should be a priority for animal breeders and veterinarians.

Keywords: facultatively pathogenic bacteria, the role of stress in generating disease syndromes, mechanisms of stress, host, bacteria

Straty w produkcji zwierzęcej, wywoływane przez sprzyjające chorobie niekorzystne warunki środowiskowe oraz bakterie warunkowo chorobotwórcze, występujące często jako komensale u bydła, świń i drobiu, przewyższają negatywne skutki, powodowane przez bakterie bezwzględnie chorobotwórcze. W ujawnianiu u tych pierwszych potencjalnej chorobotwórczości istotną rolę odgrywa stres. Mając to na uwadze, celem niniejszego artykułu jest przedstawienie dostępnego na ten temat piśmiennictwa, z uwzględnieniem publikacji z lat ostatnich. Zamiar ten uzasadnia częste posługiwanie się pojęciem stresu przy niedostatku wiedzy na temat jego istoty i znaczenia.

Stres określa szereg definicji (39). Według Dhabhara i McEwena (11), stres stanowi zbiór przypadków

względnie wydarzeń składających się na bodziec, czyli stresor, który wyzwała reakcję w mózgu (stress precipitation), uczyniającą fizjologiczne systemy walki lub ucieczki (fight or flight systems) w organizmie stresowanego zwierzęcia, co określa się jako odpowiedź na stres (stress response). Wzbogacając cytowaną definicję, Dhabhar (10) i Hughes i wsp. (20) uznali, że stres jest istotny dla przeżycia zwierzęcia, kiedy wystąpi jego zagrożenie jako bodziec do podjęcia walki lub jej uniku. Stres często ma jednak wydźwięk negatywny, zwłaszcza przy przewlekłym oddziaływaniu, zwiększając wrażliwość zwierzęcia na zakażenie, w tym drobnoustrojami o niskiej patogenności. W nawiązaniu do powyższego, stres łączony jest nie tylko z różnego rodzaju dyskomfortem ze strony środowi-

ska, ale również z rozwojem stanów patologicznych w organizmie.

Efektom oddziaływania stresu jest uwalnianie szeregu neurotransmiterów, peptydów, cytokin, hormonów i innych czynników (10, 15) do układu krążenia lub tkanek. Spośród nich najważniejszymi mediatorami odpowiedzi na stres są: katecholaminy, zwłaszcza epinefryna (adrenalina) i norepinefryna (noradrenalina). Są one wytwarzane w części rdzeniowej nadnerczy oraz przez pozazwojowe włókna układu współczulnego, skąd przechodzą do krwi. Do nich dołączają glikokortykoidy: kortyzol i kortykosteron, wydzielane przez korę nadnerczy po aktywacji osi: podwzgórze–przysadka–nadnercza (hypothalamus–pituitary–adrenal axis) (10, 39). Rola wymienionych hormonów, wpływających w następstwie stresu na układ odpornościowy, została w minionym 10-leciu rozszerzona wykazaniem ich bezpośredniego oddziaływania na potencjalne patogeny oraz na relacje immunologiczne: gospodarz – chorobotwórczy drobnoustroj (22). W powiązaniu z tym nowatorskim podejściem łączenia mikrobiologii i immunoneuroendokrynologii powstał obszar badawczy o nazwie mikrobiologiczna endokrynologia (microbiological endocrinology) (39). W tych ramach wykazano, że pojawiające się pod wpływem stresu zmiany stanowią sygnał aktywizujący rozmnażanie i chorobotwórczość w przewodzie pokarmowym lub układzie oddechowym dotychczasowych komensali oraz bakterii o chorobotwórczości niskiego stopnia, normalnie nie wywołujących objawów chorobowych.

Czynniki stresogenne przyczyniają się zatem w stadzie zwierząt do częstszego nosicielstwa bakterii pierwotnie niechorobotwórczych, mogących od tego momentu wywołać zachorowania. Stresory te w konsekwencji powodują ujawnianie u niektórych komensali i bakterii warunkowo chorobotwórczych możliwości wywoływania zaburzeń ze strony układu pokarmowego, oddechowego lub rozrodczego (6, 35).

Stres, na ogół dłużej trwający, wyzwala między innymi błędy w zarządzaniu stadem. Stanowią je: niepokojenie zwierząt, nadmierne zagęszczenie ich na jednostce powierzchni, transport i przemieszczanie w inne miejsca, łączenie różnych grup wiekowych i technologicznych zwierząt tego samego gatunku w grupy wspólne, zmiana paszy lub jej wstrzymanie, niedogrzanie pomieszczeń, wadliwa wentylacja, przeciągi, pobieranie próbek do badań laboratoryjnych, szczepienia ochronne oraz szereg innych analogicznych czynników, w tym związanych z zootechniczną i weterynaryjną ingerencją (6, 35).

Różnorodność czynników stresowych, zależna od różnych systemów chowu, wyzwala osobniczo zmienną odpowiedź zwierzęcia (45). Bliższe dane na ten temat przedstawia Verbrugge i wsp. (39).

Bliskość zakończeń nerwów z komórkami determinującymi odporność przeciwniekcyjną ułatwia działanie norepinefryny. Neurohormony stresu (neuroendocrine stress hormones) mogą modulować różne

funkcje układu odpornościowego. Większość jego komórek ma receptory dla jednego lub większej liczby hormonów, które są uwalniane w czasie odpowiedzi stresowej. To sugeruje, że hormony stresu mogą mieć bezpośredni wpływ na wszystkie komórki układu odpornościowego, jednak modulacja odpowiedzi immunologicznej, będąca efektem reakcji stresowej, może też się wyrazić drogą wtórnych efektów, na przykład przez interferowanie z produkcją cytokin (16, 34).

W nawiązaniu do efektu stresu na wrodzoną i nabytą odporność uważa się, że hormony stresu regulują liczne funkcje w komórkach układu immunologicznego, na przykład wpływają na ilościową ekspresję szeregu cytokin (40). W związku z tym glikokortykoidy obniżają produkcję IL-12 przez komórki prezentujące antygen i obniżają ekspresję IL-12 receptorów na komórkach – naturalnych zabójcach oraz komórkach T. Zahamowana jest sekrecja interferonu (IFN)- γ (13, 41). Wiadomo też, że oprócz IL-12 glikokortykoidy obniżają aktywność innych cytokin prozapalnych i regulujących odporność włącznie z IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, jak również czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (1, 40). Oprócz tego glikokortykoidy mają wpływ na produkcję przeciwzapalnych cytokin IL-4 i IL-10 (40). Katecholaminy oddziałują na te efekty, odpowiednio, przez hamowanie lub zwiększanie produkcji IL-12 i IL-10 (13). Dodatkowo stres zwiększa produkcję IL-10 przez komórki Th2 (41). Hormony stresowe modulują również dojrzewanie i różnicowanie komórek systemu immunologicznego oraz produkcję mediatorów zapalnych (40, 44, 45). Stres działający przewlekłe stymuluje wprawdzie odporność humoralną, ale, niestety, obniża odporność komórkową, co może mieć negatywny wpływ na przebieg infekcji i/lub zwiększać wrażliwość na zakażenie określonym drobnoustrojem (13).

Do najczęstszych zaburzeń w zdrowiu, w których współuczestniczy stres przy przedstawionych mechanizmach patogenetycznych u trzody chlewnej, bydła i drobiu, zwłaszcza w okresie odchowu, należą objawy chorobowe ze strony przewodu pokarmowego o etiologii wieloczynnikowej (46). Biorą w nich udział bakterie warunkowo chorobotwórcze (zwłaszcza enteropatogenne szczepy *E. coli*, salmonelle), które do momentu ujawniania patogenności w wyniku działania stresu zachowują się jak komensale. Ich bezobjawowe nosicielstwo warunkuje bariera przewodu pokarmowego, jednak stres prowadzi do jej osłabienia, czego następstwem są stany nieżyłowe błony śluzowej i w kolejności biegunki, a dość często też schorzenia charakteryzujące się ogólnym zakażeniem i zejściem śmiertelnym zwierząt. Efekty stresu na barierę jelitową przekazywane są drogą tzw. osi mózgowo-jelitowej (3, 35).

Bariera jelitowa dysponuje wielorakimi mechanizmami obronnymi. Stanowią je: normalna flora jelitowa, warstwa śluzu, komórki nabłonkowe błony śluzowej oraz *lamina propria*. Ochronę stanowi również pra-

widłowa perystaltyka. Wchodzące w skład normalnej flory jelitowej bakterie hamują w bezstresowych warunkach chowu rozmnażanie i kolonizację bakterii potencjalnie chorobotwórczych. Ma to miejsce dzięki wytwarzaniu bakteriocyn, utrzymywaniu właściwego pH środowiska jelit oraz konkurencyjności w odniesieniu do receptorów komórek nabłonka, istotnych w adhezji bakterii potencjalnie chorobotwórczych, co stanowi wstępne stadium patogenezы biegunek. W warunkach chowu bezstresowego komórki nabłonka jelit wydzielają peptydy hamujące rozmnażanie bakterii warunkowo chorobotwórczych. *Lamina propria* jest miejscem jelitowego systemu nerwowego, hormonalnego oraz komórek kształtujących wrodzoną i nabytą odporność przeciwważką (25).

Norepinefryna uwalniana w czasie stresu z nerwów układu sympatycznego, które unerwiają splot śródmięśniowy (myenteric plexus), podśluzówkę i śluzówkę jelita, może przyspieszyć perystaltykę jelit i transepitelialny transport jonów, zwłaszcza jonów żelaza, co może wpłynąć na zmiany w składzie flory drobnoustrojów jelitowych (14, 15, 29). W związku z osłabieniem hamowania przez bakterie normalnej flory jelitowej, rozmnażania oraz kolonizowania jelit przez bakterie warunkowo chorobotwórcze powstaje sytuacja, w której rozwijają się stany nieżytowe jelit, a w konsekwencji biegunka, znacząco osłabiająca organizm przede wszystkim młodych zwierząt (1, 21). Oprócz tego stres może modulować przepuszczalność jelit i ułatwić adhezję bakterii do komórek epitelialnych (25, 46).

Niezależnie od efektu hormonów stresu i innych pośrednich wpływów na odpowiedź odpornościową zwierzęcia przebieg infekcji może też podlegać zmianie w wyniku bezpośredniego działania mediatorów stresu na bakterie. Katecholaminy stymulują wzrost i zjadliwość licznych gatunków bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Być może, potencjalnie patogenne bakterie – komensale – „wyczuwają” obecność hormonów stresu i reagują na nie zwiększonym rozmnażaniem oraz chorobotwórczością, a nawet szerzeniem się zakażeń w stadzie zwierząt (15). Potwierdzono też, że stres może zmienić wrażliwość zwierzęcia na infekcję. Jak przedstawiono to ostatnio (39), taką właściwość wykazuje norepinefryna w odniesieniu do *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Listeria monocytogenes* i *Borrelia burgdorferi*.

W nawiązaniu do powyższego uważa się, że będące pierwotnie komensalami szczepy *E. coli*, w tym wytwarzające czynniki chorobotwórczości szczepy enterotoksyczne (ETEC) i enterohemoragiczne (EHEC), pod wpływem stresu stają się chorobotwórcze, wywołując biegunki prosiąt, cieląt, jagniąt oraz dzieci. Stwierdzono też, że norepinefryna indukuje intensywniejsze rozmnażanie szczepów ETEC oraz wzmacnia ekspresję fimbrii adhezyjnych F5, łączących ten drobnoustrój z odpowiednimi receptorami komórek epitelialnych jelita cienkiego (23, 24, 32). Norepinefryna

wpływa również na zwiększenie przez szczepy EHEC, ale nie przez ściśle niechorobotwórcze szczepy *E. coli*, powinowactwa tych pierwszych do kepek Peyera jelita czczego (17). Dodatkowo badanie *in vivo* wykazało przy zbliżonym mechanizmie, że ekspozycja na różne stresory, jak wstrzymanie podawania paszy lub niepokojenie zwierząt, intensyfikuje siewstwo *E. coli*, w tym szczepów potencjalnie patogennych, z kałem u młodego bydła (5) lub u prosiąt (12). To samo potwierdzono w przypadku szczepów EHEC u cieląt (4).

Według Moro i wsp. (31), stres zimna zwiększa znacząco oporność szczepów *E. coli* występujących w przewodzie pokarmowym u świń na ampicylinę i tetracyklinę. Podobnie Mathew i wsp. (27) wykazali wzrost liczby szczepów *E. coli* opornych na apramycynę po działaniu na zwierzę różnych stresorów, jak zimno lub nadmierne zagęszczenie zwierząt w pomieszczeniach. Również stres gorąca, jak wynika z danych Moro i wsp. (30), może podnosić częstość pojawiania się opornych na przeciwbakteryjne substancje bakterii w przewodzie pokarmowym zwierząt.

W odniesieniu do gatunku *Salmonella (S.) enterica*, zwłaszcza serowarów *S. Typhimurium* i *S. Enteritidis*, podobnie jak w przypadku *E. coli* wykazano, że pojawiający się w wyniku stresu hormon norepinefryna wzmacnia ich rozmnażanie dzięki zwiększonej dostępności jonów żelaza do komórek bakteryjnych (2, 28). Za możliwością takiego zachowania się tych drobnoustrojów *in vivo* przemawiają również wyniki Toscano i wsp. (38), którzy stwierdzili, że wcześniejsze potraktowanie *S. Typhimurium* norepinefryną *in vitro* wiąże się z intensywniejszą replikacją tego drobnoustroju w różnych tkankach eksperymentalnie zakażanych świń. W odniesieniu do powyższego stwierdzenia istnieje jednakże szereg danych, które nie potwierdzają przedstawionych wyników, co wskazuje na konieczność podjęcia badań wyjaśniających (37).

U świń, mimo możliwości wywołania przez *S. Typhimurium* manifestującej się klinicznie choroby w następstwie kontaktu (bez pośrednictwa stresu) ze zwierzętami chorymi na salmonellozę, w większości przypadków mamy do czynienia z bezobjawowym nosicielstwem tych bakterii w przewodzie pokarmowym i w migdałkach. W tym drugim przypadku stres, jak np. transport, łączenie grup zwierząt względnie zmiana pomieszczeń przebywania, zwiększa rozmnażanie salmonelli w przewodzie pokarmowym oraz w efekcie kontaminację poubojową tusz (18, 26). Ustalono też, że w wyniku stresu lochy stają się bardziej wrażliwe na dodatkowe infekcje wywołane przez salmonelle, a jako nosiciele częściej sięją salmonelle niż świni nosiciele, nie podlegające stresowi (33). Potwierdziły to informacje Verbrugge i wsp. (39) wykazujące, że stanowiące stres, dłużej trwające wstrzymanie podawania paszy zwiększało rezerwuar *S. Typhimurium* u świń, co łączono z stresopochodnym kortyzolem, indukującym rozmnażanie salmonelli w świńskich makrofagach świń (39).

Stresory środowiskowe powodują zmiany we florze jelitowej drobiu. Może to prowadzić do zwiększonej adhezji do komórek epitelialnych szczepów *S. Enteritidis* (6). W innej pracy wykazano u poddanych stresowi kurczą wyższe stężenia norepinefryny, skutkujące zwiększoną kolonizacją przez salmonelle przewodu pokarmowego oraz rozprzestrzenianiem się infekcji w organizmie gospodarza (28). Wykonane *in vivo* przez Corriera i wsp. (8) doświadczenia wykazały, że stres wynikający z dyskomfortu niewygodnych dla kur niosek klatek, zwiększał siewstwo salmonelli, jednak wg Rostagno i wsp. (35), przedubojowe czynności stresogenne, jak: łapanie ptaków, transport, zmiana pomieszczeń nie wpływały znacząco na częstość występowania salmonelli u indyków przed ich ubojem.

Podobnie jak wykazano w odniesieniu do *E. coli* i salmonelli, również w przypadku *Campylobacter (C.) jejuni* norepinefryna wzmacnia rozmnażanie się tych bakterii w organizmie zwierzęcia (7, 47), przyczyniając się do zwiększonego bezobjawowego nosicielstwa. Zdając sobie sprawę, że udział tego drobnoustroju w zatruciach pokarmowych człowieka jest podobnie wysoki jak pałeczek *Salmonella*, a niekiedy wyższy (9), również ten przykład uzasadnia maksymalne unikanie stresu w trakcie chowu zwierząt gospodarskich. Potwierdzono to w przypadku stresu transportowego kur i indyków (42, 43). Dodać należy, że stres nie tylko wzmacnia kolonizację zwierząt przez *C. jejuni*, ale zwiększa też horyzontalną transmisję *C. jejuni* (19).

Reasumując całość przedstawionych danych, stres sprzyja pojawianiu się chorób zwierząt gospodarskich, wywołanych przez bakterie, które bez jego inicjującego współdziałania nie wykazywałyby właściwości chorobotwórczych. Jak przedstawiono wyżej, w czasie reakcji stresowej układ sympatyczny i oś podwzgórze–przysadka–nadnercza podlegają aktywacji, której wynikiem jest sekrecja katecholamin i glikokortykoidów. Oprócz efektów tych hormonów stresu na system odpornościowy gospodarza wykazano w badaniach *in vitro*, że katecholaminy również mogą wpłynąć na interakcję bakteria–gospodarz w sensie przyczyniania się do zwiększania ich namnażania i zjadliwości. Stres o działaniu przewlekłym obniża odporność komórkową gospodarza.

W odniesieniu do licznych patogenów występujących alternatywnie jako chorobotwórcze lub niechorobotwórcze (czyli komensale) z gatunku *E. coli*, *S. enterica*, *Campylobacter* spp. oraz innych, zwiększone ich rozmnażanie związane jest ze zdolnością katecholamin do dostarczania bakteriom żelaza. Dostępność żelaza prawdopodobnie odgrywa kluczową rolę w efektach stresu na wystąpienie i przebieg choroby zakaźnej (39).

Mnożą się dowody, że stres wspomaga kolonizację zwierząt gospodarskich przez bakterie jelitowe, takie jak *E. coli*, *S. enterica* i *Campylobacter* (35). Ekspozycja zwierząt na różne stresory wzmacnia siewstwo z kałem wymienionych bakterii. To może prowadzić,

jak przedstawiono w niniejszym opracowaniu, do zwiększonej krzyżowej infekcji patogenów w czasie transportu i do częstszej kontaminacji tusz po uboju. Ze względu na to, że patogeny te są głównymi czynnikami etiologicznymi odżywnościowych toksykoinfekcji człowieka, profilaktyka w tym względzie dotyczy nie tylko zwierząt, ale też ludzi.

Dodatkowo, jak wynika z omówionego piśmiennictwa, stres może zwiększać oporność szczepów *E. coli* na czynniki przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobials) w tym antybiotyki, a tym samym przyczyniać się do rozprzestrzeniania genów oporności w odniesieniu do bakterii chorobotwórczych dla zwierząt i człowieka.

Mimo scharakteryzowanego w niniejszym przeglądzie piśmiennictwa postępu w badaniach nad stresem jako ważnym czynnikiem wspomagającym ujawnianie się chorób o etiologii wieloczynnikowej, szereg zagadnień wymaga dalszych badań. Nie wiadomo, na przykład, dlaczego norepinefryna powoduje hamowanie rozmnażania *Mycoplasma hyopneumoniae*, podczas gdy liczne inne warunkowo chorobotwórcze bakterie reagują na ten hormon zwiększonym rozmnażaniem się.

Nie ulega jednak już obecnie wątpliwości, że stres wpływa wywołując na pojawianie się i przebieg infekcji wywołanych przez bakterie warunkowo chorobotwórcze, dlatego niezmiernie ważnym zadaniem w zarządzaniu stadem zwierząt jest zapewnienie dobrostanu, co należy egzekwować przez konsekwentny nadzór weterynaryjny.

Piśmiennictwo

1. Bailey M. T., Lubach G. R., Coe C. L.: Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004, 38, 414-421.
2. Bearson B. L., Bearson S. M.: The role of the QseC quorum-sensing sensor kinase in colonization and norepinephrine-enhanced motility of *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Microb. Pathog.* 2008, 44, 271-278.
3. Bhatia V., Tandon R. K.: Stress and the gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 20, 332-339.
4. Brown C. A., Hormon B. G., Zhao T., Doyle M. P.: Experimental *Escherichia coli* O157:H7 carriage in calves. *Appl. Environ. Microbiol.* 1997, 63, 27-32.
5. Brownlie L. E., Grau F. H.: Effect of food intake on growth and survival of salmonellas and *Escherichia coli* in the bovine rumen. *J. Gen. Microbiol.* 1967, 46, 125-134.
6. Burkholder K. M., Thompson K. L., Einstein M. E., Applegate T. J., Patterson J. A.: Influence of stressors on normal intestinal microbiota, intestinal morphology, and susceptibility to *Salmonella enteritidis* colonization in broilers. *Poult. Sci.* 2008, 87, 1734-1741.
7. Cogan T. A., Thomas A. O., Rees L. E., Taylor A. H., Jepson M. A., Williams P. H., Ketley J., Humphrey T. J.: Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni*. *Gut* 2007, 56, 1060-1065.
8. Corrier D. E., Byrd J. A., Hargis B. M., Hume M. E., Bailey R. H., Stanker L. H.: Presence of *Salmonella* in the crop and ceca of broiler chickens before and after preslaughter feed withdrawal. *Poult. Sci.* 1999, 78, 45-49.
9. Dasti J. I., Tareen A. M., Lugert R., Zautner A. E., Gross U.: *Campylobacter jejuni*: a brief overview on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. *Int. J. Med. Microbiol.* 2010, 300, 205-211.
10. Dhabhar F. S.: Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009, 16, 300-317.
11. Dhabhar F. S., McEwen B. S.: Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity *in vivo*: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav. Immun.* 1997, 11, 286-306.
12. Dowd S. E., Callaway T. R., Morrow-Tesch J.: Handling may cause increased shedding of *Escherichia coli* and total coliforms in pigs. *Foodborne Pathog. Dis.* 2007, 4, 99-102.

13. Elenkov I. J., Chrousos G. P.: Stress, cytokine patterns and susceptibility to disease. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 13, 583-595.
14. Enck P., Merlin V., Erckenbrecht J. F., Wienbeck M.: Stress effects on gastrointestinal transit in the rat. *Gut* 1989, 30, 455-459.
15. Freestone P. P., Sandrini S. M., Haigh R. D., Lyte M.: Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol.* 2008, 16, 55-64.
16. Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K.: Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5, 243-251.
17. Green B. T., Lyte M., Kulkarni-Narla A., Brown D. R.: Neuromodulation of enteropathogen internalization in Peyer's patches from porcine jejunum. *J. Neuroimmunol.* 2003, 141, 74-82.
18. Hald T., Wingstrand A., Swanenburg M., von Alrock A., Thorberg B. M.: The occurrence and epidemiology of Salmonella in European pig slaughterhouses. *Epidemiol. Infect.* 2003, 131, 1187-1203.
19. Hermans D., Van Deun K., Messens W., Martel A., Van Immerseel F., Haesebrouck F., Rasschaert C., Heyndrickx M., Pasmans F.: Campylobacter control in poultry by current intervention measures ineffective: urgent need for intensified fundamental research. *Vet. Microbiol.* 2011, 152, 219-228.
20. Hughes D. T., Clarke M. B., Yamamoto K., Rasko D. A., Sperandio V.: The QseC adrenergic signaling cascade in enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC). *PLoS Pathog.* 2009, 5, e1000553.
21. Keita A. V., Söderholm J. D.: The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010, 22, 718-733.
22. Lyte M.: Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2004, 12, 14-20.
23. Lyte M., Arulanandam B., Nguyen K., Frank C., Erickson A., Francis D.: Norepinephrine induced growth and expression of virulence associated factors in enterotoxigenic and enterohemorrhagic strains of *Escherichia coli*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997, 412, 331-339.
24. Lyte M., Erickson A. K., Arulanandam B. P., Frank C. D., Crawford M. A., Francis D. H.: Norepinephrine-induced expression of the K99 pilus adhesin of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 682-686.
25. Lyte M., Vulchanova L., Brown D. R.: Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res.* 2011, 343, 23-32.
26. Martín-Peláez S., Peralta B., Creus E., Dalmau A., Velarde A., Pérez J. F., Mateu E., Martín-Orúe S. M.: Different feed withdrawal times before slaughter influence caecal fermentation and faecal Salmonella shedding in pigs. *Vet. J.* 2009, 182, 469-473.
27. Mathew A. G., Arnett D. B., Cullen P., Ebner P. D.: Characterization of resistance patterns and detection of apramycin resistance genes in *Escherichia coli* isolated from swine exposed to various environmental conditions. *Int. J. Food Microbiol.* 2003, 89, 11-20.
28. Methner U., Rabsch W., Reissbrodt R., Williams P. H.: Effect of norepinephrine on colonisation and systemic spread of *Salmonella enterica* in infected animals: role of catecholate siderophore precursors and degradation products. *Int. J. Med. Microbiol.* 2008, 298, 429-439.
29. Mizuta Y., Shikuwa S., Isomoto H., Mishima R., Akazawa Y., Masuda J., Omagari K., Takeshima F., Kohno S.: Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia. *J. Gastroenterol.* 2006, 41, 1025-1040.
30. Moro M. H., Beran G. W., Griffith R. W., Hoffman L. J.: Effects of heat stress on the antimicrobial drug resistance of *Escherichia coli* of the intestinal flora of swine. *J. Appl. Microbiol.* 2000, 88, 836-844.
31. Moro M. H., Beran G. W., Hoffman L. J., Griffith R. W.: Effects of cold stress on the antimicrobial drug resistance of *Escherichia coli* of the intestinal flora of swine. *Lett. Appl. Microbiol.* 1998, 27, 251-254.
32. Nagy B., Fekete P. Z.: Enterotoxigenic *Escherichia coli* in veterinary medicine. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005, 295, 443-454.
33. Nollet N., Houf K., Dewulf J., De Kruif A., De Zutter L., Maes D.: Salmonella in sows: a longitudinal study in farrow-to-finish pig herds. *Vet. Res.* 2005, 36, 645-656.
34. Radek K. A.: Antimicrobial anxiety: the impact of stress on antimicrobial immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2010, 88, 263-277.
35. Rostagno M. H.: Can stress in farm animals increase food safety risk? *Food-borne Pathog. Dis.* 2009, 6, 767-776.
36. Rostagno M. H., Wesley I. V., Trampel D. W., Hurd H. S.: Salmonella prevalence in market-age turkeys on-farm and at slaughter. *Poult. Sci.* 2006, 85, 1838-1842.
37. Spencer H., Karavolos M. H., Bulmer D. M., Aldridge P., Chhabra S. R., Winzer K., Williams P., Khan C. M.: Genome-wide transposon mutagenesis identifies a role for host neuroendocrine stress hormones in regulating the expression of virulence genes in *Salmonella*. *J. Bacteriol.* 2010, 192, 714-724.
38. Toscano M. J., Stabel T. J., Bearson S. M. D., Pearson B. L., Lay D. C.: Cultivation of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in a norepinephrine-containing medium alters in vivo tissue prevalence in swine. *J. Exp. Anim. Sci.* 2007, 43, 329-338.
39. Verbrugge E., Boyen F., Gaastra W., Bekhuis L., Leyman B., Van Parys A., Haesebrouck F., Pasmans F.: The complex interplay between stress and bacterial infections in animals. *Vet. Microbiol.* 2012, 155, 115-127.
40. Webster J. I., Tonelli L., Sternberg E. M.: Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2002, 20, 125-163.
41. Webster Marketon J. I., Glaser R.: Stress hormones and immune function. *Cell. Immunol.* 2008, 252, 16-26.
42. Wesley I. V., Muraoka W. T., Trampel D. W., Hurd H. S.: Effect of preslaughter events on prevalence of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in market-weight turkeys. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, 71, 2824-2831.
43. Wesley I. V., Rostagno M., Hurd H. S., Trampel D. W.: Prevalence of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in market-weight turkeys on-farm and at slaughter. *J. Food Prot.* 2009, 72, 43-48.
44. Yang E. V., Glaser R.: Stress-induced immunomodulation: impact on immune defenses against infectious disease. *Biomed. Pharmacother.* 2000, 54, 245-250.
45. Yang E. V., Glaser R.: Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *Int. Immunopharmacol.* 2002, 2, 315-324.
46. Zareie M., Johnson-Henry K., Jury J., Yang P. C., Ngan B. Y., McKay D. M., Söderholm J. D., Perdue M. H., Sherman P. M.: Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut* 2006, 55, 1553-1560.
47. Zeng X., Xu F., Lin J.: Molecular, antigenic, and functional characteristics of ferric enterobactin receptor CfrA in *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.* 2009, 77, 5437-5448.

Adres autora: prof. dr hab. Marian Truszczyński, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: mtruszcz@piwet.pulawy.pl