Wpływ stresu środowiskowego na odporność świń kosztem ich produktywności

ZYGMUNT PEJSAK, MARIAN TRUSZCZYŃSKI

Zakład Chorób Świń, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy w Puławach,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Otrzymano 17.05.2016

Zaakceptowano 23.08.2016

Pejsak Z., Truszczyński M.

Influence of environmental stress on immunity of swine

Summary

This paper deals with pigs kept in environments, where they are exposed to a high number of pathogenic microbes and have reduced feed intake and growth, even when no obvious acute illness exists. According to the presented article this chronic drain on production is called immunologic stress. Sentinel immune cells (e.g. macrophages) supervise the diverse microbial environment by detecting pathogen – associated molecular patterns (PAMPs), which are molecules associated with groups of pathogens. The immune sentinels detect PAMPs mainly with Toll – like receptors (TLRs). Stimulation of macrophages through their TLRs leads to the synthesis and secretion of pro-inflammatory cytokines and prostaglandins, initiating the inflammatory response that recruits both immune molecules and circulating immune cells. Pro-inflammatory cytokines enable the immune system to communicate with other physiological systems. They rearrange the animal's metabolic priorities, resulting in re-partitioning of nutrients away from productive processes towards responses that support the immune system. Thus, the immune system, through detection of PAMPs and production of pro-inflammatory cytokines, is the critical chain link connecting the pathogenic environment to productivity. The evaluation indicates, that at maintenance a healthy animal uses about 0.5-2% of the body's lysine for leucocytes, antibodies and acute phase proteins. In the situation of contamination by pathogens of the environment the immune response is estimated to account for about 9% of the body's lysine. Providing additional lysine in the diet does not improve the reduced growth of the pig, caused by immunologic stress as the result of contamination of the pig environment by pathogenic or facultatively pathogenic microorganisms. Thus, minimizing exposure to pathogenic microorganisms and providing sound environmental management practices is a high priority.

Keywords: Environmental and immunological stress, as causes of swine productivity

Stres immunologiczny

Stado względnie grupę świń należy rozpatrywać w powiązaniu: zwierzę–środowisko, w tym elementy biologiczne i fizyczne tego ostatniego. Wymienione obszary oddziałują na siebie z zachowaniem koniecznej równowagi, jeżeli jednak w układzie równowagi następują zmiany ilościowe lub jakościowe, promujące na przykład zbyt wysoką produktywność chowu lub nadmierne zagęszczenie zwierząt, to równowaga może zostać zaburzona. Może to prowadzić do zaburzeń dotychczas harmonijnych i ekonomicznie korzystnych układów, w tym wręcz do pogorszenia efektów produkcyjnych, a nawet ujawniania się chorób. Dlatego też zwracanie uwagi na utrzymanie równowagi między organizmem zwierzęcia a otaczającym go ekosystemem jest ważnym elementem optymalnego rozwoju zwierzęcia, w tym między innymi adekwatnego do jego

potencjału genetycznego wykorzystania paszy. Mając powyższe na względzie, w sensie ogólnym: środowisko hodowlane, jak też środowisko fizyczne i biologiczne, są współwyznacznikami (kodeterminantami) decydującymi nie tylko o ujawnieniu się choroby, ale także czynnikami decydującymi o sprawności w zakresie wykorzystania podawanej zwierzętom paszy (10).

Wpływ stresu na funkcjonowanie bariery ochronnej jelit

Powierzchnia śluzówki układu pokarmowego u 100 kg tucznika wynosi ponad 300 m², co oznacza, że jest ona największym obszarem zetknięcia się między środowiskiem zewnętrznym a organizmem zwierzęcia. Ułatwiając trawienie i wchłanianie, nabłonek błony śluzowej układu pokarmowego musi wybiórczo przeciwdziałać przenikaniu przezeń bakterii, toksyn oraz antygenów, co jest podstawowym mechanizmem za-

pobiegania przewlekłym reakcjom zapalnym. Równie istotną właściwością jelita jest sprzężony z nim układ odpornościowy (UO), który działa w precyzyjnej równowadze między aktywnością wystarczającą do zapewnienia tolerancji immunologicznej i równocześnie ochrony przed patogenami. Tuż pod nabłonkiem jelita znajduje się największy bastion przeciwwakażnej odporności organizmu, którym jest związana z błonami śluzowymi jelit tkanka limfatyczna (gut-associated lymphoid tissue – GALT) (6). GALT stanowi bardzo ważną linię obrony organizmu w walce z chorobotwórczymi drobnoustrojami. Komórki odpornościowe wchodzące w skład GALT mają za zadanie wywołanie szybkiej i silnej reakcji na inwazję drobnoustrojów lub ich toksyn, a jednocześnie ograniczanie zakresu reakcji, by nie dopuścić do nadmiernej aktywności UO i wywołania niekorzystnego dla organizmu zbyt silnego odczynu zapalnego. Odpowiedź odpornościową uruchamia m.in. rozpoznanie ligandów bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych i innych przez komórki nabłonkowe oraz komórki UO, takie jak: makrofagi, komórki dendrytyczne i komórki tuczne. Elementem odpowiedzi jest szybki wyrzut cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8, TNF alfa), czynników wzrostu TGF oraz mediatorów lipidowych (prostaglandyny, leukotrieny i inne) do otaczających tkanek i krwiobiegu. Uwalniane cytokiny przekazują komórkom efektorowym informację o miejscu infekcji, gdzie te ostatnie za pomocą szeregu mechanizmów pomagają w ograniczeniu procesu patogenego, a docelowo w usunięciu patogenu. W procesie tym uczestniczy także niewykazująca cech patogenności flora bakteryjna komensali i drobnoustrojów warunkowo chorobotwórczych, zasiedlająca nie tylko powierzchnię ciała, ale przede wszystkim przewód pokarmowy.

Ważną rolę w ochronie przewodu pokarmowego pełni wrodzona, nowo opisana, rodzina odpornościowych komórek limfoidalnych (ILC) (1). Komórki te odgrywają istotną rolę w sterowanej cytokinami integralności nabłonka jelitowego. Komórki ILC poprzez produkcję cytokin (IL 17A i IL 22) regulują poziom odporności przeciwwakażnej i w konsekwencji wpływają na ograniczenie rozprzestrzeniania się w jelitach bakterii chorobotwórczych, warunkowo chorobotwórczych i niechorobotwórczych. Ograniczają także odpowiedź komórek TCD4+ na komensale (u człowieka do 400 gatunków różnych szczepów bakteryjnych), które w zamian za składniki odżywcze i przestrzeń do życia zapewniają organizmowi korzyści wynikające m.in. z ochrony przed nadmiernym rozmnażaniem się chorobotwórczych bakterii. Komensale wraz z komórkami makroorganizmu tworzą kompleksowy, interaktywny ekosystem, decydujący o wielu procesach biologicznych, w tym o aktywności UO (18).

Wykazano, że szereg stresorów związanych ze środowiskiem hodowlanym zwierząt wpływa na sprawność bariery ochronnej jelita, co może prowadzić do spadku wydajności produkcji i wzrostu częstotliwości

występowania chorób. Na przykład świnię przebywającą w pomieszczeniach o nadmiernym zagęszczeniu, w kojach, w których eksponowane są na dużą liczbę zwłaszcza warunkowo chorobotwórczych drobnoustrojów, często przegrupowywane lub zbyt wcześnie (przed 28. dniem życia) odsadzane w następstwie chronicznego pobudzenia UO wykazują mniejsze łaknienie niż zwierzęta nienarażone na wymienione niekorzystne czynniki środowiska. Jednym słowem: w środowisku przebywania zwierząt intensywnie zanieczyszczonym patogennymi mikroorganizmami ma miejsce angażowanie różnych mechanizmów odporności, w tym wrodzonej (innate immunity), w celu niedopuszczenia do wystąpienia choroby. Wiąże się to między innymi z ograniczeniem dynamiki przyrostów masy ciała (m.c.). Stan immunologicznej mobilizacji organizmu zwierzęcia, związany z obroną przed zagrożeniem lub jej początkiem, określany jest jako stres immunologiczny (11). Najlepszym przykładem stresu immunologicznego jest proces odsadzania. Wykazano, że odsadzanie prosiąt negatywnie wpływa na sprawność funkcjonowania bariery jelitowej oraz może zaburzać reakcję jelitową na inne czynniki stresowe (8). Dowiedziono, że szczególną rolę w omawianym zakresie odgrywają komórki tuczne (mastocyty), które często znajdują się w warstwie nabłonkowej błony śluzowej jelit i mogą modulować jej sprawność poprzez uwalnianie szeregu mediatorów – w tym cytokin – które wpływają na przenikalność nabłonka (13).

Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, że szczególnie długotrwałe utrzymywanie w stanie alertu, ale także każde pobudzenie układu odpornościowego zwierzęcia ma swoją cenę (tab. 1). Dla przykładu: ceną może być związane z infekcją okresowe pogorszenie apetytu i w konsekwencji wydłużenie czasu tuczu

Tab. 1. Negatywne dla współczynnika wykorzystania paszy (FCR) konsekwencje pobudzenia układu immunologicznego (5)

Efekt	Cytokiny
Ogólne	
Anoreksja	IL-1, TNF
Zmiany w procesach przemiany materii	IL-1, TNF
Gorączka	IL-1, IL-6
Metabolizm – glukoza	
Zwiększona produkcja glukozy	IL-1
Metabolizm – białka	
Więcej białek ostrej fazy	IL-1, IL-6, TNF
Degradacja białek mięśni	IL-1
Metabolizm – tłuszcze	
Ograniczona absorpcja tłuszczów	IL-1, TNF
Lipoliza w adipocytach	IL-1, TNF
Zwiększona produkcja trójglicerydów w wątrobie	TNF
Hormony	
Zwiększona produkcja glikokortykoidów	IL-1, IL-6

czy też będące następstwem tak zwanego „wyrzutu cytokinowego” pogorszenie wskaźnika konwersji paszy (feed conversion rate – FCR). Dla organizmu maksymalna obrona przeciwwakacyjna, w tym związane z nią pobudzenie poszczególnych komórek układu immunologicznego, między innymi makrofagów i komórek dendrytycznych do zwiększonej produkcji cytokin, są priorytetem ważniejszym niż przyrosty m.c. czy FCR. Zawsze najważniejszym celem organizmu jest przeżycie, w tym nawet kosztem przyrostów m.c.

Wszystko, co osłabia u zwierzęcia obronę immunologiczną, stanowi o jego większej wrażliwości na obecne w środowisku drobnoustroje chorobotwórcze. Podczas gdy na przykład prosię ze sprawnym systemem odpornościowym daje sobie z tym radę, to osobnik w takim samym wieku z osłabioną odpornością wrodzoną przy wspomnianej nierównowadze środowiska biologicznego i/lub fizycznego ulega infekcji podklinicznej, a nawet zachorowaniu. Czynniki środowiskowe często łączą się w zbiorczym niekorzystnym oddziaływaniu w kierunku przełamania barier odporności wrodzonej świni.

Stosując w żywieniu świń dietę, która nie zawiera istotnych dla wzmacniania wrodzonej obrony przeciwwakacyjnej czynników odżywczych w odpowiednich ilościach, działa się na rzecz zwiększania wrażliwości zwierzęcia na infekcję ze strony drobnoustrojów środowiskowych. Zatem sama dieta jako taka może być wtórnym czynnikiem usposabiającym lub powodującym dysfunkcję fizjologicznych procesów organizmu, zwłaszcza w przypadku drobnoustrojów warunkowo chorobotwórczych.

Zależność między chorobą a dynamiką przyrostów masy ciała świń

Jak stwierdzono, świnię przebywającą w środowisku, w którym są ekspozowane na dużą liczbę drobnoustrojów patogennych, wykazują ograniczone pobieranie paszy i tym samym zmniejszone przyrosty m.c., nawet wtedy kiedy w stadzie nie występuje żadna klinicznie widoczna choroba (11). Stwierdzenie to uzasadniają odległe w czasie prace badawcze, wykonane przez Hilla i wsp. (9) oraz Coatesa i wsp. (2). Wykazano w nich, że kurczęta trzymane w regularnie dezynfekowanych klatkach lub w środowisku wolnym od drobnoustrojów rosły szybciej niż te, które trzymano w warunkach o niskim stopniu higieny.

Współzależność mikrobiologicznej kontaminacji środowiska bytowania świń i w związku z tym obniżonych efektów produkcyjnych, nawet w przypadku pobierania przez zwierzęta tej samej ilości paszy, ilustrują dwa kolejne przykłady. Pierwszy wskazuje, że nawet kiedy zarządzanie produkcją prosiąt, warchlaków czy tuczników „od rzutu do rzutu” (batch to batch) pozostaje na tym samym poziomie, to pierwsze wyprodukowane grupy zwierząt mają lepsze przyrosty m.c. niż grupy kolejne odchowane zazwyczaj w znacznie bardziej zanieczyszczonym mikrobiolo-

gicznie środowisku (8). Drobnoustroje warunkowo i bezwarunkowo chorobotwórcze gromadzą się i coraz intensywniej zasiedlają środowisko przebywania kolejnych grup technologicznych prosiąt, warchlaków lub tuczników. Znajdujące się w środowisku potencjalnie patogenne mikroorganizmy zakażają następne grupy zwierząt, zazwyczaj coraz bardziej intensywnie, przez co podtrzymują, a nawet potęgują chroniczny stres immunologiczny.

Należy zdawać sobie sprawę z faktu, że w szeregu przypadków, poza krajami UE, gdzie wprowadzono zakaz stosowania antybiotyków jako dodatków paszowych, podawane są one zwierzętom nie tylko w celach terapeutycznych, ale również w celach poprawy przyrostów wagowych (growth promoters). Analizując mechanizmy stymulacji wzrostu poprzez stosowanie antybiotykowych stymulatorów wzrostu w paszy okazało się, że promocja wzrostu, powodowana przez stosowanie niższych niż terapeutyczne dawek antybiotyków, jest wyższa u świń znajdujących się w pomieszczeniach „brudnych” i wcale lub źle dezynfekowanych niż w kojcach o wysokim standardzie sanitarnym (3).

U zwierząt przebywających w czasie chowu w środowisku o niskim stopniu zanieczyszczenia mikrobiologicznego profilaktyczne podawanie antybiotyków ma z reguły znacznie mniejszy pozytywny efekt produkcyjny (2, 9, 17). Antybiotyki uważane są zatem za promotory wzrostu między innymi dzięki ograniczaniu patogennego działania drobnoustrojów, z którymi, jeżeli się ich nie stosuje, zwierzę musi uporać się samo, kosztem mniejszych przyrostów m.c. oraz za cenę większego zużycia paszy na jednostkę przyrostu m.c.

Producenci i hodowcy świń przede wszystkim ze względu na czaso- i pracochłonność związaną z oczyszczaniem i dezynfekcją pomieszczeń, ale także z powodu niedoceniań znaczenia omawianego problemu dla zdrowia zwierząt i efektywności ich chowu niejednokrotnie preferują stosowanie antybiotyków zamiast dbania o higienę pomieszczeń, mimo że to przyczynia się do wzrostu antybiotykoodporności u bakterii chorobotwórczych dla człowieka i zwierząt.

Wykrywanie „chorobotwórczego” środowiska przez układ immunologiczny

Mechanizmy związane ze stresem immunologicznym, determinujące skutki negatywne dla rozwoju zwierzęcia, w tym wzrost wskaźnika FCR, nie są jednoznacznie poznane. Wiadomo jest jednak od dawna, że systemy obronne gospodarza, stanowiące pierwszą linię obrony przeciwwakacyjnej są elementami wrodzonego systemu immunologicznego. Są one dziedziczne, a zdolność odpowiedzi nie zmienia się ani nie adaptuje w zależności od czynnika chorobotwórczego. Bariery naskórka i epitelialne, czyli naskórek i nabłonek, stanowią pierwszą przeszkodę dla infekcji. Jeżeli drobnoustrój występuje w dużej liczbie i cechuje się znaczną patogennością (zjadliwością), możliwe

jest przełamanie tych barier i w efekcie kończąca się zachorowaniem infekcja gospodarza.

Drobnoustroje, które przełamały barierę epitelialną są rozpoznawane przez komórki UO, w tym głównie trzy rodzaje krążących w organizmie komórek immunologicznych. Są nimi: makrofagi, niedojrzałe komórki dendrytyczne i komórki tuczne (mast cells). Komórki te odróżniają elementy obumarłe lub nieaktywne (debris) od patogennych poprzez wykrywanie wzorców molekularnych związanych z czynnikami patogennymi (pathogen-associated molecular patterns – PAMP), które pochodzą od bakterii, wirusów, grzybów i pierwotniaków. Źródłem wymienionych czynników jest przede wszystkim środowisko bytowania zwierząt (4). W trakcie infekcji zwierzęcia i po rozpoznaniu PAMP przez receptory PRR (pathogen recognition receptors), którymi są m.in. znaczniki odporności naturalnej – TLR (Toll-like receptors) – występujące na wielu komórkach, w tym komórkach układu odpornościowego, mają one możliwość rozpoznania antygenów oraz wzbudzenia i aktywizacji odpowiedzi immunologicznej. Wydaje się, że ze względu na swoją konserwatywną budowę oraz umiejscowienie TLRy stanowią podstawę szybkiej obrony przed mikroorganizmami i pasożytami (4). Dodatkowo receptory TLR, wchodzą w reakcje z różnymi białkami w komórkach organizmu zwierzęcia, tworząc w ten sposób dodatkowe impulsy, które przestrajają reakcje odpornościowe makroorganizmu. Przyjmuje się, że receptory TLR jako silne aktywatory UO, sterując reakcjami immunologicznymi, stwarzają najbardziej optymalne warunki prowadzące ostatecznie do zabicia drobnoustroju (4).

Wpływ stresu immunologicznego na dynamikę przyrostów masy ciała i konwersję paszy

Według Klasinga i wsp. (12), związana z odczytem zapalnym produkcja immunoglobulin pochłania znaczne ilości energii i białek. Zdaniem tego autora, to przede wszystkim pobudzone neutrofile i makrofagi, spełniając swoje pozytywne działanie, wpływają jednocześnie niekorzystnie na dynamikę przyrostów m.c. Według Grimble (7), w czasie „stresu immunologicznego” priorytetem metabolicznym jest produkcja przez wątrobę białek ostrej fazy (BOF). Według wyliczeń tego autora, w okresie pobudzenia immunologicznego w organizmie człowieka wytwarzanych jest około 850 mg BOF/kg m.c. Ten sam autor podaje, że ilość zdegradowanej tkanki mięśniowej sięga w tym okresie 1980 mg/kg m.c.

Biorące udział w procesie zapalnym cytokiny są rozpuszczalnymi mediatorami, działającymi jako międzykomórkowe sygnały stymulujące bądź hamujące funkcjonowanie układu immunologicznego (14). Stymulowana przez TLR produkcja prozapalnych cytokin jest istotną częścią odpowiedzi immunologicznej na zakażenie organizmu czynnikami patogennymi. Cytokiny umożliwiają układowi odpornościowemu

komunikowanie się z różnymi innymi systemami immunologicznymi, a czyniąc to, mogą zapoczątkować systemowy alarm – odpowiedź ostrej fazy, co związane jest z produkcją BOF (14-16). Białka te hamują syntezę i jednocześnie przyspieszają degradację białka mięśniowego, jak i pobudzają komórki tuczne do sekrecji hormonów.

W przypadku przewodu pokarmowego, którego błona śluzowa narażona jest szczególnie na różnorodne antygeny zawarte w paszy, ważną rolę jako producenta cytokin spełniają zlokalizowane w jelicie cienkim i w mniejszym stopniu grubym limfocyty śród błonkowe (intraepithelial lymphocytes – IEL), które stymulowane są za pomocą receptora CD2 (6). Ze względu na różną ekspresję receptorów na ich powierzchni wyodrębnia się komórki typu a i b, przyjmuje się, że komórki b biorą przede wszystkim udział w reakcjach odporności naturalnej. Komórki IEL wydzielają wiele cytokin, których główną funkcją jest rola regulatorowa, choć wykazują one także zdolności regeneracyjne np. odnowy komórek nabłonka.

Można więc stwierdzić, że wytwarzane w dużej ilości cytokiny poza pozytywnym wpływem na sprawne i wysoce efektywne funkcjonowanie układu odpornościowego wpływają jednocześnie na szereg innych ważnych funkcji organizmu, w tym zmieniają sposób wykorzystania składników odżywczych, zwiększając syntezę białek biorących udział w procesach immunologicznych (zwiększona synteza różnych grup cytokin, BOF) kosztem wykorzystywania substancji odżywczych zawartych w paszy w procesach anabolicznych (przyrost tkanki mięśniowej). Wywołując gorączkę, cytokiny (IL-1, IL-6) oddziałują m.in. na ograniczenie apetytu, dodatkowo niekorzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego (7). Można wyrazić pogląd, że cytokiny antagonizują procesy produkcyjne. Dzieje się tak między innymi poprzez zmianę metabolicznych priorytetów zwierzęcia w kierunku wsparcia sprawności układu odpornościowego, kosztem innych funkcji życiowych. Tym samym system immunologiczny poprzez wykrycie PAMP i w konsekwencji produkcję prozapalnych cytokin i BOF jest krytycznym ogniwem łańcucha łączącego „środowisko patologiczne” z produktywnością (15, 16).

Warto dodać, że chronicznym stresem dla organizmu, poza czynnikami środowiska zewnętrznego, z pewnością jest też zbyt intensywne żywienie świń (dążność do osiągania przyrostów m.c. na poziomie 1000 gram/dobę). Aktywizacja ta odbywa się m.in. poprzez silną aktywację komórek dendrytycznych drogą tzw. sygnałów endogennych, które nazwano wzorcami molekularnymi towarzyszącymi zniszczeniu (damage-associated molecular pattern – DAMP). Nadto, migrujące do lokalnych węzłów chłonnych, pobudzone limfocyty są kolejnymi aktywatorami odpowiedzi immunologicznej przeciwko antygenom zawartym w paszy.

W podsumowaniu można stwierdzić, że długotrwale utrzymujący się stres środowiskowy, czyli każde odchylenie od normy, w tym nadmierne i długo utrzymujące się pobudzenie układu odpornościowego – przez niekorzystne oddziaływanie ekosystemu zwierzęcia (zanieczyszczone drobnoustrojami pomieszczenia, w których przebywają, nieprawidłowe karmienie), ale także np. przez zbyt częstą immunizację zwierząt ma swoją – wspomnianą już – niekorzystną stronę. Negatywne dla FCR konsekwencje pobudzenia UO przedstawiono w tab. 1.

W podsumowaniu danych przedstawionych przez Johnsona (11) świnie w okresie chowu przebywające w środowisku, w którym są ekspozowane na dużego stopnia zanieczyszczenia chorobotwórczymi i warunkowo chorobotwórczymi drobnoustrojami, wykazują zazwyczaj mniejszy pobór paszy oraz wolniej przyrastają.

Oceny sugerują, że możliwość utrzymania zdrowych zwierząt wymaga około 0,5-2% lizyny nie na przyrosty a na leukocyty, przeciwciała i białka fazy ostrej. W sumie koszt immunologicznego stresu, w kategoriach zużycia lizyny wynosi w granicach 9% lizyny. Dodanie lizyny w diecie w tego rodzaju sytuacji nie podnosi zwiększania masy ciała tucznika zredukowanej stresem immunologicznym (11).

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej fakty należy stwierdzić, że minimalizacja ekspozycji świń na drobnoustroje chorobotwórcze i warunkowo chorobotwórcze w pomieszczeniach ich bytowania wraz z poprawnymi praktykami zarządzania powinna znacząco wpłynąć na ograniczenie kosztów produkcji trzody chlewnej między innymi poprzez poprawę wykorzystania paszy przez zwierzęta.

Piśmiennictwo

1. Adamiak M., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Charakterystyka naturalnych komórek limfoidalnych (ILC). *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2014, 68, 1464-1471.

2. Coates M. E., Fuller R., Harrison G. F., Lev M., Suffolk S. F.: A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. *Br. J. Nutr.* 1963, 17, 141-150.
3. Cromwell G. I.: Why and how antibiotics are used in swine production. *Animal Biotechnology* 2002, 13, 7-27.
4. Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P.: Rola i znaczenie receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post. Mikrobiol.* 2006, 45, 221-231.
5. Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Pisarski R. K.: Immunologia – fakty znane i nieznanne. Wyd. Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Witelona, Legnica 2014, s. 1-393.
6. Działo J., Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego. *Alergia Astma Immunologia* 2010, 15, 197-202.
7. Grimble R. F.: Dietary manipulation of the inflammatory response. *Proc. Nutr. Soc.* 1992, 51, 285-294.
8. Harris D. L., Alexander T. J. L.: Methods of disease control, [w:] Straw B. E., D'Allaire S., Mengeling W. L., Taylor D. J. (eds.): *Diseases of Swine*. Iowa State University Press, Ames, IA, USA 1999, s. 1077-1110.
9. Hill D. C., Branion H. D., Slinger S. J., Anderson G. W.: Influence of environment on the growth response of chicks to penicillin. *Poult. Sci.* 1952, 32, 464-466.
10. Johnson R. W.: Fueling the immune response: what's the cost? [w:] Patience J. F.: *Feed efficiency in swine*. Wageningen Academic Publishers, The Netherlands 2012, 211-223.
11. Johnson R. W.: Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines: an integrated view. *J. Anim. Sci.* 1997, 75, 1244-1255.
12. Klasing K. C., Barnes D. M.: Decreased amino acid requirements of growing chicks due to immunologic stress. *J. Nutr.* 1988, 118, 1158-1164.
13. Matoszka N., Działo J., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: NET i NEToza – nowe zjawisko w immunologii. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2012, 66, 437-445.
14. Pomorska-Mól M., Czyżewska-Dors E., Kwit K., Pejsak Z.: Enrofloxacin decreases IL-6 and TNF- α production by lipopolysaccharide-stimulated porcine peripheral blood mononuclear cells. *J. Vet. Res.* 2016, 60, 189-193.
15. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I., Kwit K., Urbaniak K., Pejsak Z.: Correlation between serum acute phase proteins, lung pathology and disease in pigs after H3N2 swine influenza virus and Bordetella bronchiseptica experimental co-infection. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2015, 59, 1-7.
16. Pomorska-Mól M., Urbaniak K., Markowska-Daniel I.: Porcine acute phase protein response to experimental infection with Bordetella bronchiseptica. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2011, 55, 371-375.
17. Roura E., Homedes J., Klasing K. C.: Prevention of immunologic stress contributes to the growth-permitting ability of dietary antibiotics in chicks. *J. Nutr.* 1992, 122, 2383-2390.
18. Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.: Mikroorganizmy komensalne u ssaków – wybrane dane. *Med. Weter.* 2010, 66, 383-388.

Adres autora: prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: zpejsak@piwet.pulawy.pl