

# Bakterie maczugowate jako czynniki etiologiczne mastitis krów oraz chorób człowieka

EWA ANDRZEJCZAK, EDWARD MALINOWSKI

Zakład Fizjopatologii Rozrodu i Gruczołu Mlekowego Państwowego Instytutu Weterynaryjnego  
– Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach, Oddział w Bydgoszczy, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz

Andrzejczak E., Malinowski E.

## Coryneform bacteria as etiological agents of bovine mastitis and human diseases

### Summary

The aim of this review was to describe the importance of coryneform bacteria in bovine mastitis and human diseases, as well as laboratory examinations applied in their case. The coryneform group comprises Gram-positive, non-sporeforming and irregularly shaped rods. Within this group there is a lot of species that are part of the normal flora of skin and mucous membranes of humans and animals. Under favourable conditions opportunistic infections are caused by these microorganisms in immunocompromised hosts. They also occur in bovine mastitic milk and cause differentiated clinical symptoms. The most frequently isolated bacteria from this group are *Corynebacterium bovis*, which is considered as contagious but less pathogenic for cows' mammary gland; *Arcanobacterium pyogenes*, which belongs to major pathogens; and *Corynebacterium ulcerans*. While *Arc. pyogenes* causes an acute suppurative mastitis, termed summer mastitis, *C. bovis* and *C. ulcerans* may cause subclinical forms of mammary gland inflammation. Summer mastitis is associated with abscesses within the udder and milk losses in the affected quarter, and may even lead to the death of the animal. Conversely, *C. bovis* mastitis often manifests itself in only slight increases of somatic cell counts in milk. Moreover, *C. bovis* may protect quarters against infection with e.g. *Staphylococcus aureus*. Unpasteurized milk and raw dairy products derived from infected cows and direct contact with animals constitute potential sources of coryneform bacteria infections in humans. *Arc. pyogenes* has been reported to cause ear infections, endocarditis, cystitis and cutaneous abscesses as well. Patients infected with *C. bovis* exhibited signs of septicaemia and purulent conjunctivitis. Toxigenic *C. ulcerans* strains may cause pharyngeal infections mimicking classical diphtheria, ulcers and sinusitis in humans. Non-toxigenic strains cause pulmonary nodules and necrotizing granulomas. Bacteriological examination of the coryneform includes phenotypic methods (Gram stain, biochemical reactions) as well as molecular methods (PCR, 16S rRNA sequencing). Considering the increasing proportion of coryneform bacteria in hospital infections and the transmission of infections from animals to humans, in cases of mastitis there is a need for a permanent control of the occurrence of microorganisms that are dangerous for human health.

**Keywords:** coryneform, bovine mastitis, human health, laboratory examination

Zapalenie gruczołu mlekowego jest najczęstszą chorobą bydła mlecznego, przynoszącą straty hodowcom na skutek zmniejszenia ilości i obniżenia jakości pozyskiwanego mleka oraz kosztów diagnostyki, profilaktyki i terapii (8, 21). Wśród czynników etiologicznych wyróżnia się łącznie ponad 150 gatunków bakterii, grzybów, mykoplazm, wirusów i alg (20). Najczęściej z wydzieliny gruczołu mlekowego izolowane są gronkowce, paciorkowce, bakterie *coli*-podobne oraz bakterie z grupy maczugowatych (*coryneformis*), które wywołują postaci kliniczne lub podkliniczne *mastitis*. Stany zapalne wymienia stanowią przyczynę obecności w mleku licznych drobnoustrojów patogennych dla zwierząt i człowieka, a także bakteryjnych toksyn (9, 20). Drobnoustroje wywołujące *mastitis*, z wyjątkiem gronkowców wytwarzających ciepłopor-

ne enterotoksyny, nie stanowią zagrożenia dla zdrowia konsumentów pod warunkiem prawidłowo przeprowadzonej pasteryzacji (9). Jednak spożycie surowego mleka może stać się przyczyną zakażenia, m.in. bakteriami maczugowatymi (28, 30). Gatunki tej grupy bakterii coraz częściej izoluje się z próbek pobranych od ludzi, określanych jako materiały kliniczne (22).

Bakterie maczugowate stanowią bardzo liczną i zróżnicowaną taksonomicznie grupę, obejmującą Gram-dodatnie, tlenowe, nieprzetrwalnikujące, niekwasooporne, polimorficzne pałeczki. Wśród nich wyróżnić można rodzaje charakteryzujące się wysoką zawartością w DNA par zasad guaniny i cytozyny. Niektóre gatunki rodzaju *Corynebacterium* (maczugowce) i *Arcanobacterium* są chorobotwórcze dla człowieka (7). *Corynebacterium bovis*, *Arcanobacterium*

*pyogenes* (11, 20, 21), rzadziej *Corynebacterium ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*, *C. minutissimum* i *C. amycolatum* należą do patogenów izolowanych również z wydzieliny zapalnej wymienia krów (10).

### ***Arcanobacterium pyogenes***

Drobnoustrój ten (dawniej nazywany *Corynebacterium pyogenes*, *Actinomyces pyogenes*) jest komensalem kolonizującym skórę i błony śluzowe dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, narządów rozrodczych bydła oraz innych zwierząt, ważnych pod względem gospodarczym (świnie, owce, indyki). W sprzyjających warunkach, najczęściej w wyniku zranienia tkanek lub infekcji innymi bakteriami, staje się przyczyną: zapaleń skóry, wsierdzia, stawów, płuc, ropni narządów wewnętrznych, poronień, zapaleń macicy oraz ostrych i przewlekłych postaci *mastitis*. Z uwagi na to, że izolowany jest od zdrowych zwierząt, sądzi się, że wywołane zakażenia mają charakter oportunistyczny (6, 14, 15, 19, 27).

*Arc. pyogenes* zaliczany jest do pierwszej grupy drobnoustrojów patogennych dla gruczołu mlekowego (major pathogens) i jednocześnie patogenów *mastitis* pochodzenia środowiskowego (19). Wywołuje przede wszystkim kliniczne stany zapalne (21). Ciężka ropno-wrzodziejąca postać *mastitis*, tzw. letnie zapalenie wymienia (summer mastitis), dotyka zazwyczaj cielne jałówki i krowy zasuszone. Choroba występuje w wielu krajach m.in. Europy (19). Przykładowo udział *Arc. pyogenes* w wywoływaniu zapaleń gruczołu mlekowego u krów pod koniec lat 90. utrzymywał się w Norwegii na poziomie 4,4% (29), w Wielkiej Brytanii 2,1-4,1% (2), natomiast w Polsce drobnoustrój ten był przyczyną *mastitis* nawet w 6,4% przypadków (średnio w 3,8%) (20). Wzrost zakażeń następuje latem, chociaż odnotowano przypadki zapalenia także zimą (19). *Arc. pyogenes* kolonizuje skórę strzyków w miejscu ich uszkodzenia (3). W mleku i tkankach wymienia objętych stanem zapalnym występuje zazwyczaj w asocjacji z bakteriami beztlenowymi, takimi jak *Peptococcus indolicus*, *Fusobacterium necrophorum* i z rodzaju *Bacteroides* (3, 14, 19). Przypuszcza się, że *Arc. pyogenes* i wyżej wymienione beztlenowce są wtórnymi patogenami wskutek infekcji zapoczątkowanej przez *Streptococcus dysgalactiae* (14, 19). Z uwagi na sezonowość występowania letniego zapalenia sądzi się, że wektorem infekcji jest ssąca mucha *Hydrotaea irritans*. Owad, nakłuwając bezwłosą skórę strzyka, zakaża zdrowe krowy wymionami bakteriami (3, 19).

Zapaleniom spowodowanym przez *Arc. pyogenes* towarzyszą, z nielicznymi wyjątkami, charakterystyczne objawy kliniczne. Początkowo, co ma miejsce przeważnie w zasuszeniu, choroba ma przebieg ostry lub nadostry, objawiający się podwyższeniem temperatury wewnętrznej ciała, utratą apetytu, obrzękiem, bolesnością i stwardnieniem objętej procesem zapalnym, zazwyczaj przedniej ćwiartki. Surowiczo-ropna wy-

dzielina gruczołu może zawierać krew (19). Wykazuje przy tym najwyższą ( $\geq 40$  mln/ml), w porównaniu z postaciami *mastitis* wywołanymi przez pozostałe drobnoustroje, liczbę komórek somatycznych (21). Po kilku dniach postać ostra przechodzi w przewlekłą, w trakcie której zanikają objawy ogólne, jednak ropna wydzielina z zajętej ćwiartki staje się gęstsza i ma odrażający zapach. Następstwem choroby jest utrata funkcji wydzielniczej chorej ćwiartki (19). Gröhn i wsp. (8) wykazali, że spośród ogółu czynników etiologicznych *mastitis Arc. pyogenes* powoduje największe straty mleka, ponadto krowy nigdy nie osiągają wydajności mlecznej sprzed infekcji. W dalszych stadiach rozwoju choroby powstają ropnie, które otwierają się do światła zatoki i przewodów mlekonosnych lub na zewnątrz, dając ropne przetoki. Choroba może prowadzić do padnięcia zwierzęcia oraz uszkodzeń płodu (19).

Patogenność *Arc. pyogenes* warunkują toksyny i czynniki adhezyjne. Uważa się, że głównym czynnikiem wirulencji jest piolizyna (hemolizyna), której obecność stwierdzono we wszystkich przebadanych szczepach (6, 15, 27). Egzotoksyna wykazuje aktywność cytolityczną wobec granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów oraz zdolność modyfikowania szlaków sygnałowych komórek gospodarza, m.in. poprzez zmianę ekspresji cytokiny TNF- $\alpha$  i prostaglandyny E<sub>2</sub>. Oddziałuje w sposób dermonekrotyczny i letalny na zwierzęta doświadczalne. Toksoid piolizyny zachowuje właściwości immunogenne. Jego zastosowanie w immunizacji zwierząt doświadczalnych chroni przed infekcją *Arc. pyogenes*, jednak wątpi się w skuteczność działania uzyskanych w ten sposób szczepionek w przypadku zwierząt gospodarskich, dla których jest komensalem (15). Drobnoustrój wytwarza także DNAzę, proteazę oraz czynniki adhezyjne, do których należą: neuraminidazy, białko wiążące kolagen i fimbrie (15, 27). Właściwości te, podobnie jak u innych drobnoustrojów warunkowo chorobotwórczych, mogą mieć istotne znaczenie zarówno przy kolonizacji błon śluzowych, jak i w patogenezie, gdy komórki bakteryjne przywierają do zakażanych tkanek. Przypuszcza się, że neuraminidazy zwiększają kolonizację komórek nabłonkowych, obniżają lepkość śluzu i upośledzają reakcje immunologiczne organizmu. Przy przewlekłym zapaleniu, jakim jest letnie zapalenie wymienia, istotną rolę może pełnić formowanie biofilmu. Ważną cechą wirulencji tych bakterii jest zdolność przeżywania wewnątrz makrofagów (15).

Ponieważ *Arc. pyogenes* nie stanowi fizjologicznej flory skóry i błon śluzowych człowieka, za źródło infekcji uważa się częsty kontakt ze zwierzętami. Odnotowano sporadyczne przypadki zakażeń u ludzi. Patogen izolowano z krwi, próbek pochodzących z układu oddechowego, zakażonych ran i wrzodów (7, 15, 17). Był przyczyną infekcji usznych i jamy brzusznej, zapaleń wsierdzia, pęcherza moczowego oraz ropni podskórnych, śródmięśniowych i krążka międzykręgowego odcinka lędźwiowego kręgosłupa (7, 13, 22,

26). Powodował powstawanie wrzodów na nogach młodzięży na obszarach endemicznych Tajlandii, jak również u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej (7). Sądzi się, że infekcje skórne następują wtórnie po zakażeniach wywołanych przez *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus* (22).

### ***Corynebacterium bovis***

Czynnikiem etiologicznym *mastitis* powszechnie występującym w gruczole mlekowym krów, któremu towarzyszą stany zapalne o łagodnym przebiegu, jest *Corynebacterium bovis*. Szacuje się, że na świecie zainfekowanych jest tym patogenem ok. 20-30% ćwiartek, przy czym ze względu na niską chorobotwórczość jego obecność w mleku jest ignorowana (11). Zazwyczaj stanowi przyczynę przewlekłych zapaleń podklinicznych. Często o istnieniu infekcji świadczy jedynie nieznacznie podwyższona liczba komórek somatycznych (10-12, 21, 24). Zakażenie nie wpływa zazwyczaj na obniżenie produkcji i skład mleka (24). Jako drobnoustrój o niskiej patogenności dla wymienia krów zaliczany jest do drugiej grupy (minor pathogens) patogenów *mastitis*, niekiedy nawet uważany jest za komensal (11, 12, 24, 25). Z drugiej jednak strony, obok *Staph. aureus* i *Str. agalactiae*, należy do tzw. drobnoustrojów zakaźnych (11, 25). Głównym źródłem infekcji jest gruczoł mlekowy. Zakażanie zdrowych krów następuje podczas doju w stadach, w których nie stosuje się przed- i podojowej dezynfekcji strzyków i terapii DC (11, 31). Pierwotnym miejscem kolonizacji *C. bovis* jest okolica kanału strzykowego. Prawdopodobnie część bakterii przechodzi przez rozetę Fürstenberga i kolonizuje zatokę strzykową oraz tkankę wydzielniczą (11, 25). Przypuszcza się, że zakażenie ćwiartki w okresie laktacji może pełnić ważną rolę w zapobieganiu infekcjom przez bakterie bardziej patogenne dla gruczołu mlekowego, tj. *Staph. aureus* i *Str. dysgalactiae*. Jednocześnie zakażenie *C. bovis* wydaje się sprzyjać infekcjom *Str. agalactiae* i *Str. uberis* (11, 24, 25). Podobną zależność obserwowano u krów zasuszonych. Ćwiartki, które w okresie zasuszenia zachowały zakażenie *C. bovis*, były znacznie mniej podatne na infekcje wywołane przez główne patogeny *mastitis*. *C. bovis* może chronić zakażoną ćwiartkę poprzez wydzielanie do otoczenia substancji o działaniu bakteriostatycznym lub bakteriobójczym wobec innych bakterii. Wykazano na przykład, że wytwarza bakteriocynę o działaniu hamującym wzrost *Listeria monocytogenes* (11). Zwiększenie odporności na nowe zakażenia może wynikać także z wysokiego stężenia komórek somatycznych (25).

*C. bovis* stosunkowo rzadko wywołuje choroby u zwierząt innego gatunku (12). Jedynie w nielicznych przypadkach uznano go za przyczynę infekcji u ludzi. Ostatnio, przy użyciu bardziej precyzyjnych metod biochemicznych i molekularnych obecność tego maczugowca potwierdzono we krwi, przy posocznicy i ropnym zapaleniu spojówek (1, 4, 5).

### ***Corynebacterium ulcerans***

Drobnoustroje tego gatunku wyizolowano z wydzieliny zapalnej gruczołu mlekowego u krów (10). Pomimo że jest patogenem zwierząt, mleko oraz częsty kontakt ze zwierzętami stanowią dla człowieka potencjalne źródło zakażeń (28, 30). Pojawiają się też przypadki zachorowań nie mające związku ze spożyciem produktów mlecznych. Uważa się, że zakażenie może być przenoszone również przez psy i koty, na co wskazują wyniki badań porównawczych genotypów izolatów *C. ulcerans* pochodzenia ludzkiego i zwierzęcego (16, 18, 33).

*C. ulcerans* zaliczany jest do grupy *C. diphtheriae* (maczugowca błonicy), obejmującej bakterie bezwzględnie chorobotwórcze dla człowieka (7). Patogenność *C. diphtheriae* wynika z wydzielania silnej egzotoksyny błonicy przez szczepy lizogenne bakteriofagiem  $\beta$  niosącym gen *tox* (7, 28). Błonica dotyczy najczęściej układu oddechowego, rzadziej skóry (28, 30). Objawem są szare naloty (pseudomembrany) na migdałkach i w gardle (7, 18, 28). Cytotoksyna przenika do krwiobiegu i dociera do nerek, serca oraz nerwów obwodowych, czego następstwem są zapalenia mięśnia sercowego i pobłonicze porażenia (7). *C. diphtheriae* przez dziesięciolecia stanowił czynnik etiologiczny tego schorzenia. Obecnie jednak za przyczynę choroby w krajach rozwiniętych uznaje się *C. ulcerans*. Syntetyzuje on toksynę zbliżoną pod względem sekwencji aminokwasów i właściwości immunologicznych do tej, która występuje u *C. diphtheriae*, jednak w mniejszych ilościach (7, 28, 30). Świadczą o tym wyniki badań próbek pochodzących od chorych ludzi, w których większość toksynotwórczych izolatów należała do gatunku *C. ulcerans* (32, 33). Toksynotwórcze szczepy stają się przyczyną błonicopodobnego zapalenia gardła (7, 30, 33), wrzodziejących zmian skórnych (30) i zapalenia zatok (28, 33), natomiast izolaty nie wytwarzające toksyny – guzków płucnych i chorób ziarniniakowych (7, 23). Drobnoustrój wydziela także inny czynnik zjadliwości, fosfolipazę D, która hydrolizuje sfingomielinę komórek śródbłonkowych naczyń krwionośnych (7, 22).

### **Metody diagnostyczne**

W diagnostyce bakterie maczugowate traktowane są niekiedy jako zanieczyszczenie wynikające z niewłaściwego pobrania materiału, również w przypadku wydzieliny gruczołu mlekowego krów. Pomijanie udziału tej grupy drobnoustrojów w wywoływaniu infekcji może być skutkiem trudności związanych z ich hodowlą oraz identyfikacją. Z uwagi na powszechną obecność w materiale klinicznym konieczna stała się identyfikacja na poziomie gatunku niezależnie od występowania w czystej hodowli lub jako mikroorganizm dominujący w badanej próbce.

Rodzaj *Corynebacterium* zawiera w ścianie komórkowej kwas mezo-diaminopimelinowy, arabinozę, galaktozę i kwasy mykolowe. Powyższe cechy wyko-

rzystuje się w diagnostyce i badaniach chemotaksonomicznych przeprowadzanych w laboratoriach referencyjnych. W mikrobiologicznych laboratoriach klinicznych i weterynaryjnych stosuje się jednak tradycyjne metody identyfikacji oparte o cechy morfologiczne i metaboliczne. We wstępnym rozpoznaniu ważną rolę odgrywa barwienie metodą Grama. W preparatach mikroskopowych bakterii maczugowatych obserwuje się charakterystyczne układy popodziałowe przypominające literę V („pismo chińskie”), maczugi, palisady lub łańcuszki (7). Do cech wykorzystywanych w różnicowaniu bakterii należą: rozmiar, barwa i zapach kolonii, lipofilność, obecność hemolizy, wytwarzanie katalazy, ureazy, typ rozkładu glukozy, ruchliwość, zdolność redukcji azotanów, hydroliza eskuliny, test CAMP oraz kwaśna fermentacja cukrów. Czas dokonywania oceny właściwości biochemicznych szczepów uległ znacznemu skróceniu (z 3-7 dni do 24 godzin) dzięki zastąpieniu tradycyjnych metod komercyjnym testem API Coryne (bioMérieux). Umożliwia on, przy zastosowaniu swoistych reakcji enzymatycznych i fermentacyjnych, identyfikację bakterii maczugowatych, przy czym niejednokrotnie sprowadza się ona jedynie do rodzaju badanego drobnoustroju, gdyż test oparto na ubogiej bazie danych (7, 22, 31).

*Arc. pyogenes* rośnie w warunkach tlenowych i ściśle beztlenowych, przy czym uzupełnienie atmosfery 5-10% CO<sub>2</sub> stymuluje wzrost bakterii. Na podłożu agarowym, wzbogaconym 5% krwią barania, zasianym wydzieliną gruczołu mlekowego zawierającą *Arc. pyogenes* obserwuje się po 24 godzinach inkubacji wzrost bardzo drobnych kolonii z prawie niedostrzegalną strefą hemolizy typu β. Po 48 godzinach hodowli kolonie mają średnicę 1 mm i są otoczone strefą wyraźnej hemolizy. *Arc. pyogenes* w odróżnieniu od *C. bovis* i *C. ulcerans* nie wytwarza katalazy. Charakterystyczny jest dodatni wynik testu rozrzedzenia żelatyny. Z wytwarzającym β-hemolizynę *Staph. aureus* powoduje synergistyczną hemolizę (7).

*C. ulcerans* na agarze z krwią powoduje niewielką hemolizę. Starsze hodowle (ponad 24-godzinne) tworzą charakterystyczne formy kokoidalne, które upodobniają je do mikrokoków. Szczepy *C. ulcerans* znoszą β-hemolityczną właściwość gronkowca złocistego (7, 30). W odwrotnym teście CAMP wynik dodatni daje fosfolipaza D. Na zawierającym telluryn potasu i cystynę podłożu Tinsdale'a *C. ulcerans* tworzy kolonie, których otoczenie przyjmuje brązową barwę, powstałą na skutek aktywności cystynazy (7).

*C. bovis* po 48-godzinnej inkubacji na agarze z dodatkiem krwi tworzy małe, białe kolonie, wokół których nie obserwuje się hemolizy. Jest gatunkiem lipofilnym, dlatego też bardziej obfity wzrost występuje w miejscach pokrytych grubszą warstwą mleka (31).

Obok metod fenotypowych w diagnostyce bakterii maczugowatych zastosowanie znajdują techniki biologii molekularnej, które mają przewagę nad kulturami bakteryjnymi w przypadku drobnoustrojów słabo

rosnących, wymagających wzbogaconych podłoży, nie dających się hodować na pożywkach sztucznych lub takich, których czas hodowli jest bardzo długi. Wśród tych metod wyróżnia się: PCR, hybrydyzację kwasów nukleinowych, ARDRA, SDS-PAGE, PFGE oraz sekwencjonowanie podjednostki 16S rRNA (6, 7, 22, 31).

W celu detekcji patogenów w badanej próbce materiału klinicznego i identyfikacji w zakresie przynależności szczepu do gatunku stosowana jest technika PCR, na podstawie której stwierdza się obecność poszukiwanej sekwencji. Najczęściej są to fragmenty DNA kodujące geny rRNA swoiste i jednoznaczne dla danego gatunku, jak również geny warunkujące syntezę czynników wirulencji. Przykład stanowi zastosowanie tej techniki w wykluczeniu obecności genu *tox*, a tym samym produkcji toksyny, w próbkach pochodzących od osób, u których występuje podejrzenie błonicy (6, 30, 32). Najbardziej precyzyjną metodą identyfikacji gatunków *Corynebacterium* jest sekwencjonowanie wysoce konserwatywnych genów 16S rRNA. Pozostaje ona jednak metodą kosztowną i czasochłonną, która nie ma praktycznego zastosowania w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej, przydatna jest natomiast w badaniach epidemiologicznych (5, 11, 12, 31).

Z przedstawionego przeglądu wynika, że bakterie maczugowate stanowią ważną grupę patogenów chorób ludzi i zwierząt. Nowe metody badań bakteriologicznych z uwzględnieniem biologii molekularnej umożliwiają lepszą diagnostykę zakażeń oraz poprawę metod zwalczania.

## Piśmiennictwo

- Bernard K. A., Munro C., Wiebe D., Ongsansom E.: Characteristics of rare or recently described *Corynebacterium* species recovered from human clinical material in Canada. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40, 4375-4381.
- Berry E., Booth J.: Summer mastitis in England and Wales: 1992 to 1997. *Vet. Rec.* 1999, 145, 469.
- Chirico J., Jonsson P., Kjellberg S., Thomas G.: Summer mastitis experimentally induced by *Hydrotaea irritans* exposed to bacteria. *Med. Vet. Entomol.* 1997, 11, 187-192.
- Dalal A., Urban C., Ahluwalia M., Rubin D.: *Corynebacterium bovis* line related septicemia: A case report and review of the literature. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008, 40, 575-577.
- Dutly F., Grubenmann M., Goldenberger D.: Eye infection in a young patient caused by *Corynebacterium bovis*: microbiological methods and 16S rRNA sequencing. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2003, 26, 5-7.
- Ertas H. B., Kiliç A., Özbey G., Muz A.: Isolation of *Arcanobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes* from abscessed cattle kidney and identification by PCR. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2005, 29, 455-459.
- Funke G., Graevenitz A. von, Clarridge III J. E., Bernard K. A.: Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, 10, 125-159.
- Gröhn Y. T., Wilson D. J., González R. N., Herli J. A., Schulte H., Bennett G., Schukken Y. H.: Effect of pathogen-specific clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2004, 87, 3358-3374.
- Hameed K. G. A., Sender G., Korwin-Kossakowska A.: Public health hazard due to mastitis in dairy cows. *Anim. Sci. Pap. Rep.* 2007, 25, 73-85.
- Hommez J., Devriese L. A., Vanechoutte M., Riegel P., Butaye P., Haesebrouck: Identification of nonlipophilic *Corynebacteria* isolated from dairy cows with mastitis. *J. Clin. Microbiol.* 1999, 37, 954-957.
- Huxley J. N., Green M. J., Bradley A. J.: *Corynebacterium bovis* – friend or foe? *Proc. British Mastitis Conference, Garstang* 2003, s. 23-34.
- Huxley J. N., Helps C. R., Bradley A. J.: Identification of *Corynebacterium bovis* by endonuclease restriction analysis of the 16S rRNA Gene Sequence. *J. Dairy Sci.* 2004, 87, 38-45.
- Ide L., Decostere A., Stuer A., Stuer P., Laere E. De, Verlinde A., Spiritus T., Surmont I.: *Arcanobacterium pyogenes* spondylodiscitis in a veterinary surgeon: a plea for cooperation between medical and veterinary microbiologists in identification of causal agents of zoonotic infections. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2006, 28, 163-167.

14. Jonsson P., Olsson S. O., Olofson A. S., Fälth C., Holmberg O., Funke H.: Bacteriological investigations of clinical mastitis in heifers in Sweden. *J. Dairy Res.* 1991, 58, 179-185.
15. Jost B. H., Billington S. J.: *Arcanobacterium pyogenes*: molecular pathogenesis of an animal opportunist. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2005, 88, 87-102.
16. Katsukawa C., Kawahara R., Inoue K., Ishii A., Yamagishi H., Kida K., Nishino S., Nagahama S., Komiya T., Iwaki M., Takahashi M.: Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from the domestic dog for the first time in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2009, 62, 171-172.
17. Kavitha K., Latha R., Udayashankar C., Jayanthi K., Oudeacoumar P.: Three cases of *Arcanobacterium pyogenes*-associated soft tissue infection. *J. Med. Microbiol.* 2010, 59, 736-739.
18. Lartigue M.-F., Monnet X., Flèche A. Le, Grimont P. A. D., Benet J.-J., Durrbach A., Fabre M., Nordmann P.: *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphthera and her dog. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, 999-1001.
19. Malinowski E.: Letnie zapalenie wymienia. *Medycyna Wet.* 1996, 52, 343-346.
20. Malinowski E., Klossowska A., Lassa H.: Variability among etiological agents of clinical mastitis in cows. *Polish J. Vet. Sci.* 2001, 4, 41-44.
21. Malinowski E., Lassa H., Klossowska A., Markiewicz H., Kaczmarowski M., Smulski S.: Relationship between mastitis agents and somatic cell count in foremilk samples. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2006, 50, 349-352.
22. Mikucka A.: Coryneform bakterie – znane drobnoustroje, nieznanne patogeny? *Post. Mikrobiol.* 2003, 42, 385-401.
23. Nureki S., Miyazaki E., Matsuno O., Takenaka R., Ando M., Kumamoto T., Nakano T., Ohkusu K., Ezaki T.: *Corynebacterium ulcerans* infection of the lung mimicking the histology of Churg-Strauss Syndrome. *Chest* 2008, 131, 1237-1239.
24. Oliver S. P., Juneja V. K.: Growth of *Corynebacterium bovis* in mammary secretions during physiological transitions of the bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.* 1990, 73, 351-356.
25. Pankey J. W., Nickerson S. C., Boddie R. L., Hogan J. S.: Effects of *Corynebacterium bovis* infection on susceptibility to major mastitis pathogens. *J. Dairy Sci.* 1985, 68, 2684-2693.
26. Reddy I., Ferguson D. A. Jr., Sarubbi F. A.: Endocarditis due to *Actinomyces pyogenes*. *Clin. Infect. Dis.* 1997, 25, 1476-1477.
27. Silva E., Gaivão M., Leitão S., Jost B. H., Carneiro C., Vilela C. L., Costa L. L. da, Mateus L.: Genomic characterization of *Arcanobacterium pyogenes* isolates recovered from the uterus of dairy cows with normal puerperium or clinical metritis. *Vet. Microbiol.* 2008, 132, 111-118.
28. Sing A., Hogardt M., Bierschenk S., Heesemann J.: Detection of differences in the nucleotide and amino acid sequences of diphtheria toxin from *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* causing extrapharyngeal infections. *J. Clin. Microbiol.* 2003, 41, 4848-4851.
29. Waage S., Mørk T., Roros A., Aasland D., Hunshamar A., Ødegaard S. A.: Bacteria associated with clinical mastitis in dairy heifers. *J. Dairy Sci.* 1999, 82, 712-719.
30. Wagner J., Ignatius R., Voss S., Höpfner V., Ehlers S., Funke G., Weber U., Hahn H.: Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. *Clin. Infect. Dis.* 2001, 33, 1598-1600.
31. Watts J. L., Lowery D. E., Teel J. F., Rossbach S.: Identification of *Corynebacterium bovis* and other coryneforms isolated from bovine mammary glands. *J. Dairy Sci.* 2000, 83, 2373-2379.
32. Winter L. M. De, Bernard K. A., Romney M. G.: Human clinical isolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, 3447-3449.
33. Zoysa A. De, Hawkey P. M., Engler K., George R., Mann G., Reilly W., Taylor D., Efstratiou A.: Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, 4377-4381.

Adres autora: mgr inż. Ewa Andrzejczak, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz; e-mail: vetri@logonet.com.pl