

Rozwój układu odpornościowego u przeżuwaczy w okresie pre- i postnatalnym

TADEUSZ STEFANIAK, ANNA CHEŁMOŃSKA-SOYTA, JOANNA BAJZERT,
PAULINA JAWOR, ANNA RZAŚA, ONDRASZ SITNIK

Katedra Immunologii, Patofizjologii i Prewencji Weterynaryjnej UP, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Stefaniak T., Chełmońska-Soyta A., Bajzert J., Jawor P., Rzaśa A., Sitnik O.
Prenatal and postnatal development of immune system in ruminants

Summary

The development of the immune system in ruminants begins at the early stages of fetal life. In late pregnancy, the fetus is capable of immune response against foreign antigens. The primary lymphatic organ for B lymphocytes is the ileal Peyer's patch. High susceptibility of young ruminants to infections is related to the failure of passive transfer (FPT). FPT or a partial failure of passive transfer (PFPT) may be caused by different factors depending on the newborn, the dam or the human. The understanding of the function of the neonatal immune system and its differences from the adult immune system should help in avoiding husbandry mistakes and in protecting the animals' health.

Keywords: neonate, colostrum, immune system, maturation

Zachorowania i towarzysząca im śmiertelność noworodków przeżuwaczy stanowią poważny problem ekonomiczny. Wysoka podatność nowo narodzonych zwierząt na infekcje wskazuje na niską skuteczność mechanizmów odporności. Ciągłe jeszcze mało wiadomo o rozwoju układu odpornościowego przeżuwaczy w okresie pre- i postnatalnym, co odbija się negatywnie na rozwijaniu strategii ochrony zdrowia młodych zwierząt.

Rozwój układu odpornościowego płodu

Związki struktur układu immunologicznego pojawiają się już we wczesnych okresach życia płodowego (14), np. zawiązek grasicy pojawia się w 27.-30. dniu u jagniąt (tab. 1), a w 42. dniu u cieląt. W tabeli 1, na przykładzie płodów owcy przedstawiono etapy rozwoju układu immunologicznego, które w odpowiedniej skali czasowej odpowiadają zmianom występującym u pozostałych gatunków przeżuwaczy.

Limfocyty powstałe z komórek pnia pojawiają się początkowo w krwi, a następnie zasiedlają miejsca, w których przechodzą kolejne etapy dojrzewania i różnicowania. Limfocyty T dojrzewają w grasicy, a limfocyty B przechodzą dalsze dojrzewanie w szpiku kostnym i kępkach Peyera jelita krętego. W pierwszym trymestrze ciąży limfocyty T i B wywędrują z centralnych narządów limfatycznych i zasiedlają węzły chłonne, śledzionę i tkankę limfatyczną błon śluzo-

wych. Te etapy rozwoju limfocytów przebiegają bez kontaktu z antygenami obcymi.

W okresie płodowym limfocyty T stopniowo zasiedlają grasicę i stanowią dominującą subpopulację limfocytów krwi płodu. Płody przeżuwaczy są zdolne do odpowiedzi immunologicznej na większość antygenów w ostatnim trymestrze okresu prenatalnego. Komórki B różnicują się i rozwijają w szpiku kostnym, jednak u przeżuwaczy rolę pierwotnego narządu limfatycznego dla nich spełnia kępka Peyera jelita krętego, która u bydła i owiec zajmuje 1-2 metry w końcowym odcinku jelita cienkiego (53). Różnorodność receptorów limfocytów B w tym narządzie powstaje głównie dzięki mechanizmom kombinatorycznym, konwersji genów i/lub mutacjom somatycznym. Rearanżacja genów VDJ typowa dla dojrzewania limfocytów B u gryzoni i naczelnych w szpiku kostnym jest w kępkach Peyera przeżuwaczy zjawiskiem bardzo rzadkim (36), ale została potwierdzona u owiec (53). Z kolei kępki Peyera jelita czczego u bydła i owiec decydują o odporności błon śluzowych i mają cechy typowe dla obwodowych narządów limfatycznych. Przełączanie izotypów i indukcja komórek plazmatycznych wymagają udziału limfocytów T helperowych. Występujące w jelicie czczym i krętym dwa typy kępek Peyera różnią się znacznie pod względem histologicznym, ontogenezą i rozmiarami procesu przemieszczania się limfocytów (tab. 1). Rozwój grudek w kępkach Peyera

Tab. 1. Organogeneza narządów limfatycznych i pojawianie się limfocytów w narządach płodu owcy (1, 2, 13, 21, 33, 39, 43, 44, 53)

Okres życia płodowego (dni)	Zjawisko	Narząd
19-27	hemopoeza	woreczek żółtkowy
27-30	powstanie zawiązka	grasica
45-48	pojawienie się komórek IgM ⁺	śledziona
52	limfocyty IgM ⁺	krew krążąca
56	podanie przeciwciał anti-IgM blokuje rozwój kępek Peyera	tkanka limfatyczna jelita czczego i jelita krętego
58-80	ekspresja antygenów dojrzewania limfocytów, skupiska komórek IgM ⁺	śledziona
63	podanie przeciwciał anti-IgM blokuje kolonizację	tkanka limfatyczna jelita krętego
od 65. dnia	obecność komórek IgM ⁺ w błonie podśluzowej	tkanka limfatyczna jelita czczego i jelita krętego
70-75	kępki zawierające skupiska dzielących się limfocytów	tkanka limfatyczna jelita grubego
70-75	pojawienie się limfocytów	szpik kostny
od 73. dnia	powstawanie grudek chłonnych	tkanka limfatyczna jelita czczego
od 75. dnia	intensywna limfopoeza	tkanka limfatyczna jelita czczego
73-95	tworzenie zrębu kopyty kępki Peyera	tkanka limfatyczna jelita krętego
od 77. dnia	komórki IgM ⁺ zajmują ok. 20%	śledziona
78-87	gwałtowny wzrost odsetka limfocytów B	krew krążąca
od 100. dnia	silna ekspresja BAQ44 i IgM	tkanka limfatyczna jelita czczego
	tworzenie grudek chłonnych, silna ekspresja BAQ44 i IgM	tkanka limfatyczna jelita krętego
od 110. dnia	intensywna limfopoeza	tkanka limfatyczna jelita krętego
108-130	limfocyty T 97,8% limfocyty B 0,2%	grasica
	limfocyty T 65,5% limfocyty B 4,9%	śledziona
	limfocyty T 80,2% limfocyty B 9,2%	węzły chłonne krezkowe
	limfocyty T 78,4% limfocyty B 15,1%	zagregowane grudki chłonne jelita cienkiego i grubego
	limfocyty T 82% limfocyty B 8%	krew krążąca
	limfocyty T 82,7% limfocyty B 6,3%	obwodowe węzły chłonne
120	14% posiada TcR $\gamma\delta$	emigracja limfocytów z grasicy
140	25% posiada TcR $\gamma\delta$	

jelita czczego następuje wcześniej, w połowie ciąży, podczas gdy w jelicie krętym proces ten jest obserwowany w późnym okresie życia płodowego. Wtedy limfocyty szeregu B proliferują silnie w grudkach kępek Peyera w jelicie krętym. Mniej niż 5% tych komórek przeżywa, pozostałe ulegają apoptozie indukowanej przez wpływ antygenów środowiskowych i/lub antygenów własnych. Komórki, które przeżyły, migrują z kępek Peyera jelita krętego i zasiedlają peryferyjne strefy B-zależne. W okresie dorastania osobnika kępka Peyera jelita krętego (u owiec od 12. tygodnia życia) ulega inwolucji. Z kolei kępka Peyera jelita czczego zachowuje, podobnie jak inne obwodowe narządy limfatyczne, aktywność u zwierząt dorosłych (53).

Komórki żerne (granulocyty i makrofagi) pojawiają się w krwi płodu bydłowego około 130. dnia ciąży

(4). Początkowo biorą niewielki udział w mechanizmach odporności płodu. Pod koniec ciąży neutrofile płodu są zdolne do fagocytozy, ale ich aktywność bakteriobójcza jest osłabiona. W okresie perinatalnym zdolność bakteriobójcza neutrofilów spada wskutek wzrostu stężenia kortyzolu (47).

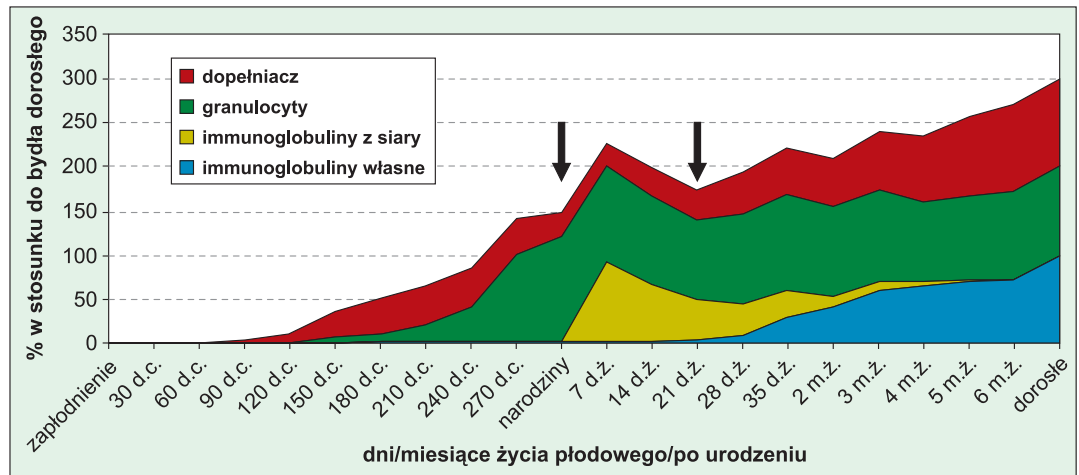
W momencie urodzenia u noworodków stwierdza się wyższy niż u zwierząt starszych odsetek granulocytów, jednak dość długo (u cieląt do ok. 4. miesiąca życia), wykazują one niższy potencjał oksydoredukcyjny oraz obniżoną aktywność fagocytarną w testach *in vitro* (19).

Aktywność układu dopełniacza jest wykrywalna w surowicy płodu bydłowego już w 75. dniu życia płodowego, a około 90. dnia osiąga poziomy mierzalne (30). Mimo tak wczesnego pojawienia się, jego ak-

tywność do końca okresu rozwoju prenatalnego pozostaje co najmniej dwukrotnie niższa niż u osobników dorosłych. Także u noworodków aktywność dopełniacza waha się na poziomie stanowiącym 12-60% aktywności zwierząt dorosłych, stabilizuje się dopiero około 6. miesiąca życia (14). Według Woodard i wsp. (52), u cieląt w momencie urodzenia średnia aktywność hemolityczna dopełniacza wynosiła ok. 28% w porównaniu do aktywności dopełniacza w surowicy matek, a w 24. godzinie życia obniżała się do 18%. Od 3. dnia życia aktywność hemolityczna zaczyna wzrastać, a stężenie składnika C3 osiąga średnio 48% poziomu matczynego w 4. tygodniu życia (27). Obniżona aktywność dopełniacza w pierwszych miesiącach życia cieląt jest uznawana za jedną z przyczyn ich zwiększonej podatności na infekcje (37, 38).

Komórki NK (natural killers) krwi krążącej cieląt noworodków do 8. dnia życia osiągają koncentrację przynajmniej dwukrotnie niższą niż u starszych cieląt, jałówek czy bydła dorosłego (16). Wydaje się, że w pierwszym tygodniu życia następuje zrównoważony wzrost liczby komórek NK, które osiągają stabilną liczbę w drugim tygodniu, dlatego koniec pierwszego tygodnia życia może mieć decydujące znaczenie dla ontogenezy komórek NK u cieląt. Spoczynkowe, krążące komórki NK noworodków i starszych cieląt posiadają fenotyp CD2⁺/CD25^{low}/CD8⁻/low. Po ekspansji *in vitro* dochodzi do proliferacji subpopulacji komórek CD2⁻, a receptor CD25 ma zwiększoną ekspresję (8). Chociaż mniej liczne, komórki NK noworodka proliferują szybciej i wykazują wzmożoną cytotoxyczność oraz odpowiedź IFN- γ na IL-15 i na stymulację receptora NKp46. To zjawisko kompensuje częściowo niedostatki efektorowych mechanizmów odporności swoistej (16).

Limfocyty płodu bydłowego odpowiadają na działanie mitogenów w 14. tygodniu ciąży, podczas gdy dopiero w 24. tygodniu odpowiadają na kontakt z antygenem proliferacją i produkcją IFN- γ (20). W przypadku immunizacji płodów bydłowych antygenami koronawirusów na 9-49 dni przed porodem, obserwowano komórki plazmatyczne barwiące się dodatnio w kierunku IgG, IgM lub IgA w lamina propria jelita krętego, w grudkach chłonnych i węzłach chłonnych, a nie obserwowano ich u osobników kontrolnych, poza



Ryc. 1. Przybliżone wartości podstawowych efektorowych mechanizmów odporności w okresie rozwoju płodowego (dni ciąży – d.c.) i po urodzeniu (dni życia – d.ż., miesiące życia – m.ż.) cieląt. Wartości podano jako % w stosunku do bydła dorosłego. Strzałkami zaznaczono typowe terminy powstania sytuacji stresowych (stres okołoporodowy i stres odsadzenia/przeniesienia do cielętnika) powodujących osłabienie efektywności mechanizmów odporności. Ten drugi okres zagrożenia pokrywa się ze spadkiem odporności humoralnej swoistej uzyskanej z siarą matki, przy jednocześnie niskim poziomie przeciwciał własnych (za 43)

niewielką liczbą komórek posiadających IgG w lamina propria jelita krętego. Cielęta tak szczepione były odporne na zakażenia doustne wirusem homologicznym (28). Obecność immunoglobulin w surowicach płodów bydłowych wykryto najwcześniej w 90. dniu życia płodowego (IgM), a IgG i IgA dopiero w 111. dniu ciąży (17).

W momencie urodzenia układ odpornościowy przeżuwalcy wykazuje zdolność do reakcji na kontakt z antygenami obcymi w sposób zbliżony do osobników dorosłych. Pełna aktywność i sprawność układu odpornościowego jest zwykle osiągana dopiero po upływie wielu miesięcy życia (ryc. 1).

Odporność noworodka

Limfocyty B w krwi krążącej stanowią mniej niż 5% populacji u cieląt poniżej 1 tygodnia życia. Ich odsetek wzrasta stopniowo w ciągu pierwszych 20 tygodni życia do 19-20% (41). Kępka Peyera jelita krętego jagnięcia-noworodka wykazuje intensywną limfopoezę komórek B, niezależną od kontaktu z antygenem, w której powstaje więcej limfocytów niż w grasicy. Podobnie jak grasica, kępka ta ulega inwolucji w okresie dorastania osobnika (24). Istotną subpopulacją limfocytów emigrujących z grasicy są komórki posiadające TcR $\gamma\delta$, które w 3. miesiącu życia stanowią 38%, zasiedlają m.in. skórę oraz kępki Peyera (53).

Funkcja immunologiczna grasicy praktycznie zanika w okresie dojrzewania płciowego.

Z kolei kępki Peyera jelita czczego nie ulegają regresji u osobników dorosłych, a obok komórek B zarówno w grudkach chłonnych, jak i przestrzeniach międzygrudkowych obserwuje się liczne limfocyty CD4⁺. Nabłonek jelita zlokalizowany na wysokości tych grudek ma typowe cechy lymphoepithelium,

z obecnością komórek M (24). Także w proksymalnej części kępki Peyera jelita krętego w grudkach chłonnych i przestrzeniach międzygrudkowych stwierdza się wiele komórek T, co strukturalnie odpowiada cechom wtórnego narządu limfatycznego (45). Ta część kępki Peyera jelita krętego nie ulega atrofii w okresie rozwoju osobnika.

Kępki Peyera jelita grubego mają cechy zbliżone do obwodowych narządów limfatycznych, ze stosunkowo dużą liczbą komórek CD4⁺ w grudkach chłonnych, ale także ze stosunkowo liczną populacją limfocytów T19⁺ posiadających receptor TCR $\gamma\delta$ (1).

Noworodki przeżuwaczy przychodzą na świat zdolne do rozpoznawania i odpowiedzi immunologicznej na antygeny obce, jednak nie posiadają efektorowych mechanizmów odporności swoistej, które mogą wytworzyć po rozpoznaniu antygenów środowiska. Sprawne są mechanizmy odporności nieswoistej (fagocytoza, aktywność dopełniacza), a ich zdolność bakteriobójcza rośnie po wypiciu siary i uzyskaniu Ig matczyne (8). Rycina 1 w uproszczony sposób ukazuje rozwój i znaczenie wybranych elementów odporności płodu i noworodka w porównaniu do tych mechanizmów u osobników dorosłych.

Losy noworodków w największym stopniu zależą od ochrony uzyskanej od matki drogą siary. Do czasu rozpoznania antygenów środowiska i powstania własnej, czynnej odporności swoistej, cielę jest chronione przez immunoglobuliny matczyne. Przekazywanie odporności humoralnej biernej u przeżuwaczy odbywa się wyłącznie drogą siary, ponieważ ze względu na budowę łożyska (*syndesmochorialis*) nie ma możliwości transportu immunoglobulin podczas ciąży. Dominującą klasą Ig w siarze jest IgG₁, której stężenie wielokrotnie przekracza wartości stwierdzane w krwi matki, dzięki transportowi aktywnemu, wykorzystującemu silną ekspresję receptorów dla IgG₁ w komórkach nabłonka gruczołu mlekowego w okresie przedporodowym (5, 12). Znacznie słabiej transportowane są do siary inne klasy immunoglobulin, których łączna zawartość zwykle nie przekracza 10-15%. Transport immunoglobulin do gruczołu mlekowego przed porodem i ilość syntetyzowanej siary są od siebie niezależne.

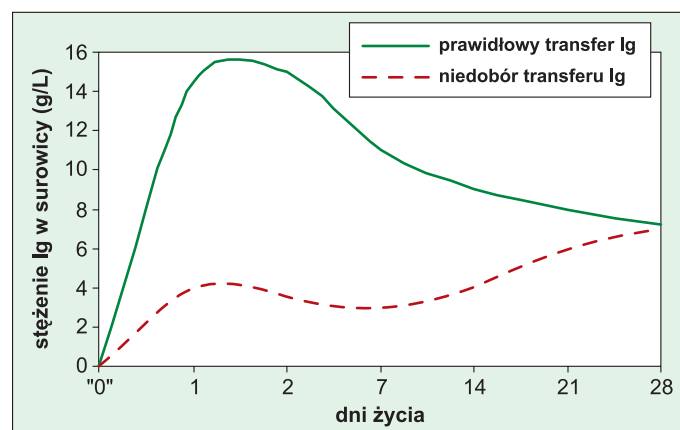
Noworodki pijące siarę w ciągu pierwszych 16-27 godzin życia są zdolne do wchłaniania pobranych immunoglobulin dzięki zdolności enterocytów do ich transportu do układu krążenia. To unikalne zjawisko zachodzi dzięki ekspresji w tym czasie receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin (FcRn) na rąbku szczoteczki enterocytów (40). Aktywna cząsteczka tego receptora występuje jako heterodimer składający się z dwóch podjednostek, łańcucha α odpowiadającego cząsteczce MHC klasy I oraz β 2-mikroglobulinie (β 2m) (42). Związanie IgG do receptora FcRn wymaga kontaktu reszt znajdujących w domenach CH2 i CH3 fragmentu Fc Ig z podjednostkami α 1 i α 2 FcRn, a jednocześnie z pojedynczym miejscem na β 2m (22,

32, 35, 50). Wiązające się cząsteczki wykazują wysokie powinowactwo przy pH 6,5, natomiast gdy pH wynosi około 7,0 to powinowactwo jest bardzo słabe (34, 49). Ta zależność od pH zapewnia swoiste wiązanie we wczesnych endosomach na powierzchni enterocytów dwunastnicy.

Stężenie Ig w mleku matki spada do wartości ok. 1-2 g/dm³ (10), wzrasta nieco udział klasy IgA, a immunoglobuliny i rozpuszczalne czynniki odporności nieswoistej oddziałują ochronnie w świetle przewodu pokarmowego po okresie zdolności jelita do wchłaniania makromolekuł.

Noworodki, które wykazują prawidłową żywotność, stosunkowo szybko (zwykle między 30.-60. minutą po urodzeniu) są zdolne do wypicia pierwszej porcji siary. Dzięki temu są w stanie wchłoniąć znaczne ilości zawartych w niej immunoglobulin. W ciągu pierwszych 2-4 godzin po urodzeniu efektywność wchłaniania Ig z jelita jest najwyższa, od 6. godziny obniża się, a po 12. godzinie następuje jej szybki spadek (9, 23). Uzyskane drogą siary przeciwciała matczyne, skierowane przeciw patogenom środowiska umożliwiają noworodkowi bezpieczny wzrost i dają czas na wytworzenie własnej, czynnej odporności swoistej na antygeny rozpoznawane od pierwszych godzin życia. Nie mniej ważny jest także modulujący wpływ biologicznie aktywnych składników siary (czynników wzrostu, hormonów, cytokin i in.) na wzrost i rozwój, a nawet funkcję układu nerwowego noworodka (46, 54).

Wypicie siary modyfikuje sposób reakcji układu immunologicznego noworodka na kontakt z antygenami (18, 31, 48). Intensywność odpowiedzi humoralnej czynnej jest mniejsza u osobników bardzo dobrze zaopatrzonych odpornością bierną niż u noworodków z niedoborem odporności (ryc. 2). U prawidłowo chronionych noworodków najwcześniej wzrasta stężenie przeciwciał klasy IgG₁ (od około 3. tygodnia życia), a reakcja w klasach IgM i IgG₂ narasta zwykle po 5.-6. tygodniu życia, zaś u noworodków z niedoborem transferu odporności siarowej już po 1-3 tygod-



Ryc. 2. Typowe krzywe stężenia immunoglobulin w surowicy noworodków przeżuwaczy, które uzyskały prawidłowe zabezpieczenie Ig siar i zwierząt z niedoborem transferu odporności siarowej

niach obserwuje się wzrost przeciwciał klasy IgM i IgG₂. Te różnice są w znacznym stopniu konsekwencją procesów chorobowych, na które cierpią noworodki niedostatecznie chronione siarą. Co może zaskakiwać, im bardziej intensywny wzrost Ig, tym prawdopodobnie bardziej intensywny przebieg choroby i większe ryzyko śmierci (3). Powstające w przebiegu choroby przeciwciała IgM i IgG₂ silnie aktywują dopełniacz, ułatwiają reakcję zapalną i współpracują z innymi mechanizmami odporności systemowej, co jednak wpływa niekorzystnie na wzrost i rozwój młodego organizmu.

Wielkość ochrony immunologicznej uzyskanej drogą siary w znacznym stopniu decyduje więc o losach noworodków (18, 29, 31). Na podstawie stężenia Ig w surowicy noworodków w drugiej dobie życia można wyróżnić trzy główne kategorie zwierząt: (6, 18, 25, 26, 43, 51):

1) noworodki prawidłowo chronione siarą – stężenie sumy Ig powyżej 10 g/dm³, a najlepiej powyżej 15 g/dm³ u cieląt i jagniąt i powyżej 12 g/dm³ u kozłat;

2) noworodki z częściowym niedoborem odporności siarowej (partial failure of passive transfer, PFPT) – stężenie sumy Ig między 5-10 g/dm³ (u kozłat 4-10 g/dm³);

3) noworodki z niedoborem odporności siarowej (failure of passive transfer, FPT) – stężenie sumy Ig między poniżej 5 g/dm³ (u kozłat poniżej 4 g/dm³).

To, do jakiej kategorii zostanie zakwalifikowany noworodek, zależy od wielu czynników, z których najważniejsze przedstawiono w tab. 2. Niedobór i częściowy niedobór odporności siarowej powodują zwiększone ryzyko zachorowań i śmierci noworodków.

Podsumowanie

Układ immunologiczny rozwija się u przeżuwaczy już od wczesnych etapów życia płodowego. Uczestniczy nie tylko w obronie przed czynnikami infekcyjnymi, ale nadzoruje rozwój i integralność tkankowo-narządową całego osobnika, wpływa na funkcje innych narządów. Jego rozwój i funkcja są zależne od wielu czynników oddziałujących w okresie pre- i postnatalnym. Człowiek znacznie i często nieumiejętnie ingeruje w procesy powstawania odporności zwierząt, powodując wzrost ryzyka ich zachorowań i śmierci.

Piśmiennictwo

1. *Aleksandersen M., Hein W. R., Landsverk T., McClure S.*: Distribution of lymphocyte subsets in the large intestinal lymphoid follicles of lamb. *Immunology*. 1990, 70, 391-397.

Tab. 2. Najczęstsze przyczyny niedoboru transferu odporności siarowej: +++ duże znaczenie; ++ umiarkowane znaczenie; + niewielkie znaczenie; ¹ ryzyko hypotermii (syndrom zimno-głód); ² często odrzucenie drugiego z bliźniąt (15, 29, 43)

Przyczyny	Bydło	Owce	Kozy
Czynniki zależne od matki			
niska zawartość Ig w siarze	+++	+++	+++
mastitis, brak siary/zbyt niska mleczność	++	++	++
pozycja hierarchiczna w stadzie (ataki silniejszych matek utrudniające/uniezmogławiające karmienie, adopcja młodych przez inne matki)	+	++	+++
Czynniki zależne od noworodka			
słaba żywotność noworodka i chęć ssania, niska masa ciała	+++	+++ ¹	+++ ¹
cięższe mnogie (konkurencja o pokarm)	+	+++ ²	++
Czynniki zależne od człowieka			
organizacja i wielkość stada	++	++	++
nadzorowanie porodów	+++	+++	+++
izolowanie matki z potomstwem od reszty stada przez pierwsze 24-48 godzin p.p. (w stadach stosujących pojenie naturalne)	+	+++	+++
system karmienia siarą, posiadanie „banku siary” (w stadach produkujących mleko, pojenie noworodków przez człowieka)	+++	++	+++
zwalczanie chorób przenoszonych drogą siary	+	+++	+++
zagęszczenie stada, temperatura powietrza w porodówce	+	+++	+++
niedożywienie matki w okresie ciąży (niższa zawartość brunatnej tkanki tłuszczowej u noworodków – wzrost ryzyka hypotermii)	+	++	++

2. *Al Salami M., Simpson-Morgan M. W., Morris B.*: Haemopoiesis and the development of immunological reactivity in the sheep foetus, [w:] Morris B., Miyasaka M. (Eds.): *Immunology of the Sheep*. Editions Roche, Basel 1985, 19-36.
3. *Balbirer H., Nikolajczuk M., Sawicki T.*: Observations of absorption of immunoglobulins in calves. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1976, 24, 55-62.
4. *Banks K. L., McGuire T. C.*: Neonatal immunology, [w:] Halliwell R. E. W., Gorman N. T. (Eds.): *Veterinary Clinical Immunology*. Saunders, Philadelphia 1989, 193-204.
5. *Barrington G. M., Besser T. E., Davis W. C., Gay C. C., Reeves J. J., McFadden T. B.*: Expression of immunoglobulin G1 receptors by bovine mammary epithelial cells and mammary leukocytes. *J. Dairy Sci.* 1997, 80, 86-93.
6. *Beam A. L., Lombard J. E., Koprak C. A., Garber L. P., Winter A. L., Hicks J. A., Schlater J. L.*: Prevalence of failure of passive transfer of immunity in newborn heifer calves and associated management practices on US dairy operations. *J. Dairy Sci.* 2009, 92, 3973-3980.
7. *Bernardina W. E., van Leeuwen M. A. W., Hendriks W. M. L., Ruitenbergh E. J.*: Serum opsonic activity and neutrophil phagocytic capacity of newborn lambs before and 24-36 h after colostrum uptake. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1991, 29, 127-138.
8. *Boysen P., Olsen I., Berg I., Kulberg S., Johansen G. M., Storset A. K.*: Bovine CD2-/NKp46+ cells are fully functional natural killer cells with a high activation status. *BMC Immunology*. 2006, 27, 7-10.
9. *Bush L. J., Staley T. E.*: Absorption of Colostral Immunoglobulins in Newborn Calves. *J. Dairy Sci.* 1980, 63, 4, 672-680.
10. *Butler J. E., Kehrli M. E. J.*: Immunoglobulins and immunocytes in the mammary gland and its secretion, [w:] Mestecky J., Bienenstock J., Lamm M., Strober W., McGhee J., Mayer L. (Eds.): *Mucosal Immunology*. Academic Press 2005, 1763-1793.
11. *Cahill R. N. P., Kimpton W. G., Washington E. A., Walker I. D.*: Origin and development of the $\gamma\delta$ T-cell system in sheep: a critical role for the thymus in the generation of TcR diversity and tissue tropism. *Semin. Immunol.* 1996, 8, 351-360.

12. *Cervenak J., Kacsokovics I.*: The neonatal Fc receptor plays a crucial role in the metabolism of IgG in livestock animals. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2009, 128, 171-177.
13. *Chandra P., Chanana A. D., Joel D. D.*: Distribution of T and B lymphocytes in blood and lymphoid tissues of fetal and adult sheep. *Am. J. Vet. Res.* 1980, 41, 2092-2094.
14. *Cortese V. S.*: Neonatal Immunology. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2008, 25, 221-227.
15. *Dwyer C. M., Calvert S. K., Farish M., Donbavand J., Pickup H. E.*: Breed, litter and parity effects on placental weight and placentome number, and consequences for the neonatal behaviour of the lamb. *Theriogenology* 2005, 63, 1092-1110.
16. *Elhmouzi-Younes J., Storset A. K., Boysen P., Laurent F., Drouet F.*: Bovine neonate natural killer cells are fully functional and highly responsive to interleukin-15 and to NKp46 receptor stimulation. *Vet. Res.* 2009, 40:54 10.1051/vetres/2009037.
17. *Ellis W. A., Logan E. F., O'Brien J. J.*: Serum immunoglobulins in aborted and non-aborted bovine fetuses. *Clin. exp. Immunol.* 1978, 33, 136-141.
18. *Furman-Fratczak K., Rzasa A., Stefaniak T.*: The influence of colostral immunoglobulin concentration in heifer calves' serum on their health and growth. *J. Dairy Sci.* 2011, 94, 5536-5543.
19. *Hawser M. A., Knob M. D., Wroth J. A.*: Variation of neutrophil function with age in calves. *Am. J. Vet. Res.* 1986, 47, 152-153.
20. *Innes E. A., Wright S., Bartley P., Maley S., Macaldowie C., Esteban-Redondo I., Buxton D.*: The host-parasite relationship in bovine neosporosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2005, 108, 29-36.
21. *Jordan H. K.*: Development of sheep thymus in relation to in utero thymectomy experiments. *Eur. J. Immunol.* 1976, 6, 693-698.
22. *Kim J. K., Tsen M. F., Ghetie V., Ward E. S.*: Evidence that the hinge region plays a role in maintaining serum levels of the murine IgG molecule. *Mol. Immunol.* 1995, 32, 467-475.
23. *Kruse V.*: Absorption of immunoglobulin from colostrum in newborn calves. *Animal Production.* 1970, 12, 627-638.
24. *Landsverk T., Halleraker M., Aleksandersen M., McClure S., Hein W., Nicander L.*: The intestinal habitat for organized lymphoid tissues in ruminants; comparative aspects of structure, function and development. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1991, 28, 1-16.
25. *Metre D. C. van, Tennant B. C., Whitlock R. H.*: Infectious diseases of the gastrointestinal tract, [w:] *Rebhun's Disease*. Ed.: Divers i Peek 2008, 202-293.
26. *Moraes M. P., Weiblen R., Rebelatto M. C., Moraes da Silva A.*: Relationship between passive immunity and morbidity and weight gain in dairy cattle. *Ciência Rural, Santa Maria* 2000, 30, 299-304.
27. *Mueller R., Boothby J. T., Carroll E. J., Panico L.*: Changes of complement values in calves during the first month of life. *Am. J. Vet. Res.* 1983, 44, 747-750.
28. *Mullaney T. P., Newman L. E., Whitehair C. K.*: Humoral immune response of the bovine fetus to in utero vaccination with attenuated bovine coronavirus. *Am. J. Vet. Res.* 1988, 49, 156-159.
29. *Nowak R., Poindron P.*: From birth to colostrum: early steps leading to lamb survival. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006, 46, 431-446.
30. *Osburn B. I., MacLachlan N. J., Terrell T. G.*: Ontogeny of the immune system. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1982, 181, 1049-1052.
31. *Pisarska A., Stefaniak T., Poplawski M., Przewoźny M., Ratajski R., Polak A., Nowacki W.*: Transfer of maternal passive immunity to kids in goat herd. *Pol. J. Vet. Sci.* 2002, 5, 251-255.
32. *Popov S., Hubbard J. G., Kim J., Ober B., Ghetie V., Ward E. S.*: The stoichiometry and affinity of the interaction of murine Fc fragments with the MHC class I-related receptor, FcRn. *Mol. Immunol.* 1996, 33, 521-530.
33. *Press C. M., Hein W. R., Landsverk T.*: Ontogeny of Leukocyte populations in the spleen of fetal lambs with emphasis on the early prominence of B cells. *Immunology* 1993, 80, 598-604.
34. *Raghavan M., Bonagura V. R., Morrison S. L., Bjorkman P. J.*: Analysis of the pH dependence of the neonatal Fc receptor/immunoglobulin G interaction using antibody and receptor variants. *Biochemistry* 1995, 34, 14649-14657.
35. *Raghavan M., Chen M. Y., Gastinel L. N., Bjorkman P. J.*: Investigation of the interaction between the class I MHC-related Fc receptor and its immunoglobulin G ligand. *Immunity* 1994, 1, 303-315.
36. *Ratcliffe M. J. H.*: B cell development in gut associated lymphoid tissues. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2002, 87, 337-340.
37. *Renshaw H. W., Eckblad W. P., Tassinari P. D., Everson D. O.*: Levels of total haemolytic complement activity in paired dairy cow-newborn calf sera. *Immunology.* 1978, 34, 801-805.
38. *Renshaw H. W., Everson D. O.*: Classical and alternate complement pathway activities in paired dairy cow-newborn calf sera. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1979, 1, 259-267.
39. *Reynolds J. D., Morris B.*: The evolution and involution of Peyer's patches in fetal and postnatal sheep. *Eur. J. Immunol.* 1983, 13, 627-635.
40. *Rodewald R., Kraehenbuhl J. P.*: Receptor-mediated transport of IgG. *J. Cell Biol.* 1984, 99, 159-164.
41. *Senogles D. R., Muscoplat C. C., Paul P. S., Johnson D. W.*: Ontogeny of circulating B lymphocytes in neonatal calves. *Res. Vet. Sci.* 1978, 25, 34-36.
42. *Simister N. E., Mostov K. E.*: An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens. *Nature* 1989, 337, 184-187.
43. *Stefaniak T., Chelmońska-Soyta A., Leibold W.*: Odporność noworodków, [w:] Skrzypczak W., Stefaniak T., Zabielski R. (red.): *Fizjologia noworodka z elementami patofizjologii*. PWRiL, Warszawa 2011, 145-181.
44. *Symons D. B., Binns R. M.*: Immunoglobulin-bearing lymphocytes: their demonstration in adult sheep and ontogeny in the sheep fetus. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1975, 49, 658-669.
45. *Takanashi M., Nasu T., Murakami T., Yasuda M.*: Secondary Lymphoid Areas in Calf Ileal Peyer's Patch. *J. Vet. Med. Sci.* 2008, 70, 985-988.
46. *Talukder M. J. R., Takeuchi T., Harada E.*: Transport of Colostral Macromolecules into the Cerebrospinal Fluid via Plasma in Newborn Calves. *J. Dairy Sci.* 2002, 85, 514-524.
47. *Tizzard I. R.*: Immunity in the fetus and newborn, [w:] *Veterinary Immunology, and introduction*. 6th edition. Saunders W. B. Co. Philadelphia, PA. 2000, 210-221.
48. *Varela-Diaz V. M., Soulsby E. J. L.*: Immunoglobulin synthesis in sheep: IgG₂ deficiency in neonatal lamb. *Res. Vet. Sci.* 1977, 13, 99-100.
49. *Vaughn D. E., Bjorkman P. J.*: Structural basis of pH-dependent antibody binding by the neonatal Fc receptor. *Structure* 1998, 6, 63-73.
50. *Vaughn D. E., Milburn C. M., Penny D. M., Martin W. L., Johnson J. L., Bjorkman P. J.*: Identification of critical IgG binding epitopes on the neonatal Fc receptor. *J. Mol. Biol.* 1997, 274, 597-607.
51. *Weaver D. M., Tyler J. W., VanMetre D. C., Hostetler D. E., Barrington G. M.*: Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *J. Vet. Intern. Med.* 2000, 14, 569-577.
52. *Woodard L. F., Eckblad W. P., Olson D. P., Bull R. C., Everson D. O.*: Hemolytic complement levels of neonatal calves delivered from protein-energy malnourished dams and subjected to cold stress. *Cornell Vet.* 1980, 70, 266-271.
53. *Yasuda M., Jenne C. N., Kennedy L. J., Reynolds J. D.*: The sheep and cattle Peyer's patch as a site of B-cell development. *Vet. Res.* 2006, 37, 401-415.
54. *Zabielski R.*: Znaczenie biologicznie aktywnych składników siary i mleka, [w:] Skrzypczak W., Stefaniak T., Zabielski R. (red.): *Fizjologia noworodka z elementami patofizjologii*. PWRiL, Warszawa 2011, 16-32.

Adres autora: prof. dr hab. Tadeusz Stefaniak, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: tadeusz.stefaniak@up.wroc.pl