

## IMUNOKOMPETENCIJA I STRES U SVINJE

## IMMUNOCOMPETENCE AND STRESS IN SWINE

I. Valpotic, F. Bozic

Pregledni znanstveni članak  
UDK: 636.4.:636.084.4.  
Primljeno: 12. svibanj 2004.

### SAŽETAK

Imunosni sustav domaćih ptica i sisavaca izložen stresu može biti modificiran tako da proizvodi nepovoljne (supresivne) i/ili povoljne (poticajne) promjene u svojoj imunokompetentnosti. Suvremeni industrijski način proizvodnje u svinjogojstvu opterećen je brojnim stresorima koji, ovisno o vrsti modifikatora (jačina, trajanje, novina, genetička varijabilnost i imunostatus), mogu izravno utjecati na dobrobit i proizvodnost svinja, te neizravno na primijivost za bolesti. Podaci brojnih istraživanja pokazuju da je imunostatus odgovor farmskih svinja privremeno oslabljen tijekom akutnog razdoblja stresnog odgovora. Međutim, kada je stres izrazito jak ili trajan može kompromitirati imunostatusnu funkciju i integritet imunostatusnog nadzora, što rezultira porastom primijivosti za infekcije, te učestalijom pojavom autoimunostatusnih bolesti i neoplazmi. Ovisno o načinu držanja svinja u mnoštvenom uzgoju, pasmini, genetskoj osnovi, dobi, spolu, fiziološkom i nutritivnom stanju, kao i bioklimatskim te lokalnim klimatskim uvjetima, njihov će se odgovor na stres iz okoliša razlikovati kvalitativno i kvantitativno. Ishod tog odgovora može biti dvojak, ili urođeni i dinamički zaštitni procesi (uključujući i imunostatusni odgovor) uspijevaju uspostaviti homeostazu, ili su pak "napušteni" i preoblikovani u stresni odgovor pri kojem je ishod istih procesa nepovoljan po jedinku, a očituje se trajnom imunostatussupresijom. Naime, fizički i psihički stres, često povezani s odbićem, pregrupranjem, transportom, kao i načinom držanja/hranidbe, te uvjetima smještaja/okoliša, mogu poremetiti imunostatusne funkcije svinje zbog pojačanog lučenja imunostatussupresivnih molekula hormona/neuropeptida, primjerice glukokortikoida, endorfina, enkefalina i kateholamina. Tri su temeljna pristupa kojima se mogu umanjiti ili otkloniti imunostatussupresijski učinci stresa. Jedan od njih uključuje farmakologijsku manipulaciju imunostatusnim sustavom primjenom egzogenih tvari (mikrobnih, sintetičkih, nutritivnih) ili poticanjem proizvodnje endogenih molekula (citokina, hormona, neuropeptida), zajednički nazvanih modifikatorima imunostatusnog odgovora (MIO), koji mogu pojačati otpornost organizma na bolest u stresnim stanjima ili situacijama. Danas se ipak u mnoštvenim uzgojima svinja češće primjenjuju postupci/tehnološka rješenja kojima se

Prof. dr. sc. Ivica Valpotic - Zavod za biologiju i doc. dr. sc. Frane Bozic - Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Veterinarski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

osigurava manje stresni okoliš i/ili uvjeti držanja. Treći pristup predmnijeva blokiranje fiziološkog odgovora domaćina na stresor uporabom lijekova - psihofarmaka. Slijedom navedenoga, vjerojatno bi se kombinacijom svih ovih pristupa postigli najbolji rezultati u preventivi i terapiji stresom izazvanih bolesti svinja.

Prvenstvena je namjera ovog članka prikazati spoznaje o postuliranoj povezanosti između stresa i imunskog sustava, a potom razmotriti tuđe i vlastite podatke o njihovom mogućem međudjelovanju pri tvorbi zaštitnih ili štetnih učinaka na imunosne funkcije svinje izložene akutnom i/ili kroničnom stresu u mnoštvenom uzgoju ili pokusnim uvjetima.

Ključne riječi: stres, imunost, svinja.

## UVOD

Poznato je da se mnoge bolesti u životinja pojavljuju kao posljedica izlaganja domaćina stresnim podražajima i uzročnicima virusnih i/ili bakterijskih bolesti. Postavka da je životinja pod stresom primljivija za bolest temelji se na spoznajama da je tada poremećena njezina imunokompetentnost (Blecha, 1988). Zaista, postoji niz podataka o učincima stresa na imunosne funkcije domaćih životinja, posebice onih namijenjenih prehrani čovjeka (Griffin, 1989; Blecha i Charley, 1990). Fizički i psihički stres, često povezani s odbićem, pregrupiranjem, transportom životinja, kao i načinom držanja/hranidbe, te uvjetima smještaja/okoliša, mogu poremetiti njihove imunosne funkcije zbog pojačanog lučenja glukokortikoida, endorfina, enkefalina i kateholamina. Naime, ti hormoni i neuropeptidi mogu izravno oslabiti imunosnu funkciju domaćina, učiniti ga primljivijim za infekcijske bolesti, a u najtežim slučajevima izazvati sustavnu imunosupresiju (Roth i Flaming, 1990). Suvremeni industrijski način proizvodnje u svinjogojstvu opterećen je brojnim stresorima koji, ovisno o vrsti modifikatora (jačina, trajanje, novina, genetička varijabilnost i imunosni status), mogu izravno utjecati na dobrobit i proizvodnost svinja, te neizravno na njihovu imunokompetentnost i primljivost za bolesti (Dohms i Metz, 1991). Ovisno o načinu držanja svinja u mnoštvenom uzgoju, pasmini, genetskoj osnovi, dobi, spolu, fiziološkom i nutritivnom stanju, kao i bioklimatskim te lokalnim klimatskim uvjetima, njihov

će se odgovor na stres iz okoliša razlikovati kvalitativno i kvantitativno. Ishod tog odgovora može biti dvojak, ili urođeni i dinamički zaštitni procesi (uključujući i imunosni odgovor) uspijevaju uspostaviti homeostazu, ili su pak "napušteni" i preoblikovani u stresni odgovor pri kojem je ishod istih procesa nepovoljan po jedinku, a očituje se trajnom imunosupresijom.

Prvenstvena je namjera ovog članka prikazati spoznaje o postuliranoj povezanosti između stresa i imunskog sustava, a potom razmotriti tuđe i vlastite podatke o njihovom mogućem međudjelovanju pri tvorbi zaštitnih ili štetnih učinaka na imunosne funkcije svinje izložene akutnom i/ili kroničnom stresu u mnoštvenom uzgoju ili pokusnim uvjetima.

## STRESORI I OBLICI STRESA U MNOŠTVENOM UZGOJU SVINJA

U veterinarskom kontekstu Fraser i sur. (1975) definirali su stres kao "nenormalnu ili ekstremnu prilagodbu fiziologije životinje pri suočavanju s nepovoljnim (stresorskim) učincima okoliša i/ili načina držanja". Naziv "stres" zapravo opisuje prilagodbeni odgovor životinje, napose domaće, na brojne stresore koji mogu biti modificirani različitim izvanjskim ili unutarnjim činiteljima (Tablica 1). Prema naravi podražaja i utjecaju na domaće životinju pojam stresa može se dalje raščlaniti na tri oblika: eustres, neutralni stres i distres (Ewbank, 1985; Breazile, 1988).



**Tablica 1. Oblici i vrste stresa prema naravi i trajanju podražaja i njihovi učinci na svinju**  
**Table 1. The forms and types of stresses according to the nature and duration of stimulus and their effects on swine**

Oblici stresa prema naravi podražaja - Forms of stress according to the nature of the stimulus		
<i>Eustres - Eustress</i>	<i>Neutralni stres - Neutral stress</i>	<i>Distres - Distress</i>
Nisu štetni, pa izazivaju povoljne reakcije (jedenje, pijeње, bježanje) za uspostavljanje homeostaze Not harmful so provokes positive reactions (eating, drinking, running) for establishing homeostasis	Nisu štetni, ali izazivaju neutralne reakcije za dobrobit Not harmful but provokes neutral reactions for welfare	Nisu dio normalnog okoliša, pa izazivaju štetne reakcije, ugrožavaju dobrobit, proizvodne i rasplodne osobitosti Not part of normal ambience so provokes harmful reactions, jeopardizes welfare, production and breeding characteristics
Vrste stresa i učinci prema trajanju podražaja - Types of stress and effects according to the duration of the stimulus		
<i>Akutni - Acute</i>		<i>Kronični - Chronic</i>
Glavni hormoni - Main hormones		
Kateholamini - Catecholamines		Glukokortikoidi - Glucocorticoids
Promijenjeno vladanje - Change in behaviour		
Sindrom "odupiranja ili odustajanje" = aktivna reakcija Syndrome of "resistance or withdrawal" = active reaction	Sindrom "čuvanja - povlačenja" = pasivna reakcija (? prilagodba) - Syndrome "keeping - withdrawal = passive reaction (? adaptation)	
Učinci na metabolizam - Effects on metabolism		
↑ lipoliza (masno tkivo) - lipolysis (fatty tissue)	↑ proteoliza/↑ lipolize, ↓ unos glukoze (limfoidno tkivo, koža i vezivno tkivo, mišićje, masno tkivo), ↑ glukoza u krvi i glikogen u jetri ↑ proteolysis/↑ lipolysis, ↓ glucose intake (lymphoid tissue, skin, and connective tissue, muscles, fatty tissue), ↑ glucose in blood and glycogen in liver	
Učinci na imunost - Effects on immunity		
0	Leukopenija, limfopenija, pad reaktivnosti pomoćničkih T stanica, inhibicija fagocitoze - Leukopenia, lymphopenia, fall in reactivity of assisting T cells, inhibition of phagocytosis	
Učinci na perokside i slobodne radikale - Effects on peroxides and free radicals		
0	↑ peroksidacija u tkivima/stanicama ↑ peroxidation in tissues/cells	
Nepovoljni učinci egzogenih/endogenih činitelja i načina držanja Unfavourable effects of exogenous/endogenous factors and keeping		
Stresori - Stressors		Modifikatori - Modifiers
<ul style="list-style-type: none"> <li>- temperaturni ekstremi (klimatski ili umjetni)</li> <li>- temperature extremes (climatic and artificial)</li> <li>- porod i porađanje - parturition and farrowing</li> <li>- kirurški zahvati i liječenje - surgery and treatment</li> <li>- prenaseljenost i uspostavljanje socijalne hijerarhije</li> <li>- overcrowding and establishing social hierarchy</li> <li>- pregrupiranje i transport - regrouping and transport</li> <li>- rano odbiće - early weaning</li> <li>- sputavanje i izložbe - cramping and shows</li> <li>- individualna psihološka percepcija</li> <li>- individual psychological perception</li> <li>- novi i intenzivni zvukovi</li> <li>- new and intensive sounds/noises</li> <li>- zagađivači - pollutants (NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, NO<sub>2</sub>)</li> <li>- uzročnici bolesti i njihovi toksini</li> <li>- disease agents and their toxins</li> <li>- hrana i lijekovi - feed and medicine</li> <li>- novi mirisi i okusi - new smells and tastes</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- jačina - strength</li> <li>- trajanje - duration</li> <li>- novina - novelty</li> <li>- genetička varijabilnost unutar/među vrstama</li> <li>- genetic variability within/among species</li> <li>- pasmina, dob i spol - breed, age, sex</li> <li>- fiziološki status - physiological status</li> <li>- imunosni status - immune status</li> </ul>

↑ = porast ili ↓ = pad; 0 = bez učinka - ↑ = rise = fall 0 = no effect.



S obzirom na krajnje učinke na svinju, jedino distres uzrokuje štetne patofiziološke reakcije, izazivajući odgovarajuće promjene u vladanju, fiziologiji, napose imunokompetentnosti i primljivosti za bolesti, pa stoga može poremetiti njezinu dobrobit, a potom umanjiti njezine proizvodne potencijale i konačno ugroziti njezin život. Stresori uključuju vrlo raznolike podražaje iz unutarnjeg okoliša (primjerice porod i porađanje, te individualna percepcija podražaja), kao i iz izvanjskog okoliša (koji su posljedica prirodnih ili umjetnih promjena) koji mogu znatno narušiti homeostazu domaćina. Osim toga, učinak izazvan nakon izlaganja stresu može biti modificiran jačinom stresora, vremenskim razdobljem tijekom kojega stresor djeluje i mogućnošću/nemogućnošću izbjegavanja stresora kada on opetovano djeluje na domaćina. Slijedom toga, Nockels (1994), te Zulkifli i Siegel (1995) dijele stres na akutni kratkotrajni i kronični dugotrajni stres. Za razliku od akutnog stresa koji uzrokuje neznatne promjene u homeostazi, kronični stres uzrokuje znatne metaboličke promjene u organizmu svinje i ozbiljno narušava njezinu imunost i zdravlje, te dobrobit i produktivnost.

Općenito je prihvaćeno, premda postoje iznimke, da akutni stres pojačava stanični imunostni odgovor, dok ga kronični stres suprimira (Dhabhar i McEwen, 1997). Tijekom dugotrajnog kroničnog stresa zbivaju se znatne metaboličke promjene koje su štetne za svinju (Tablica 1). Naime, aktiviranje osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) dovodi do prekomjernog lučenja glukokortikoida koji izazivaju pretežito kataboličke reakcije. Opće kataboličko stanje može pogodovati pojavi različitih bolesti, kao što su miopatije, steroidni dijabetes, hipertenzija, opća imunosupresija, neplodnost, zastoj u rastu i deficijencije minerala (Ca, P, K, Mg, Zn i Cu) zbog promjena energetske ravnoteže i regulacije (Brazil, 1988; Nockels, 1994). Poznato je kako dugotrajni kronični stres dovodi do imunosupresije i posljedične pojačane primljivosti za infekcije (Griffin, 1989; Esch i sur., 2002). Pri tome najznačajniji učinak glukokortikoida na imunostni sustav nastaje zbog porasta proteolize i pada unosa glukoze u limfoidnom tkivu. Time se, naime, izrazito mijenjaju količina (brojnost i koncentracija) i kakvoća (funkcijska sposobnost i afinitet) imunostnih stanica i molekula, odnosno djelotvornosti imunostnog odgovora (Tablica 1). Glukokortikoidi također inhibiraju proizvodnju citokina, komunikacijskih i regulacijskih molekula, posebice limfokina/monokina i interferona- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) signalnih molekula imunostnog sustava (Almawi, 2001).

## UČINCI STRESA NA IMUNOSNU REAKTIVNOST SVINJE

Zbog činjenice da je svinja jedna od najintenzivnije uzgajanih domaćih životinja, ta je vrsta vjerojatno najbolje istražena glede učinaka uzgojnih tehnologija i drugih oblika stresa na primljivost za bolesti stada (Tablica 2). Naime, fizički i psihički stres, često povezani s odbićem, pregrupiranjem, transportom, kao i načinom držanja/hranidbe, te uvjetima smještaja/okoliša, mogu poremetiti imunostne funkcije svinje zbog pojačanog lučenja imunosupresivnih molekula hormona/neuropeptida, primjerice glukokortikoida, endorfina, enkefalina i kateholamina. Imunosupresija izazvana endogenim glukokortikoidima očituje se u supresiji funkcije limfocita, makrofaga i neutrofila, a ovisi o dozi i vrsti životinje. Svinja je primjerice znatno otpornija od goveda na imunosupresiju izazvanu sintetičkim glukokortikoidom deksometazonom (DMZ) (Roth i Kaeberle, 1982).

Premda maternalni glukokortikoidi prolaze kroz placentu (Klemcke, 1995) i mogu utjecati na sazrijevanje osovine HHN i njezinu kasniju funkciju u životu prasadi, ipak nije utvrđena nikakva promjena u brojnosti leukocita u potomstva krmača koje su bile izložene stresu i egzogenom adrenokortikotropnom hormonu (ACTH) prije praseња (Hausmann i sur., 2000). Samo praseње stimulira HHN osovinu nazimica, ali pri tome utjecaj okoliša i načina držanja (s i bez uklještenja) imaju neznatan učinak na lučenje  $\beta$ -endorfina i kortizola (Jarvis i sur., 1998). Stoga, nije posve jasno da li stanje «porođajnog stresa», kada razine ovih hormona rastu, odražava normalnu metaboličku funkciju tijekom praseња ili predstavlja odgovor na bolne i posve nove podražaje kojima su izložene prvopraskinje. Radi održavanja zdravlja i dobrobiti svinja, držanih u intenzivnim uvjetima uzgoja, sustavno je praćen njihov prilagodbeni (protustresni) odgovor mjerenjem promjena u aktivnosti HHN osovine i sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde (SSN) u bređih krmača (Hay i sur., 2000) i prasadi nakon transporta (Perremans i sur., 2001). Praćenje koncentracija «stresnih hormona», kateholamina (noradrenalina i adrenalina), glukokortikoida (kortizola) i ACTH u urinu i plazmi, može dati odgovor o akutnim učincima okolišnih i psiholoških stresora na visokoreproduktivne i visokoproduktivne funkcije farmskih svinja.



**Tablica 2. Učinci stresa na fiziološki (neuroendokrini/imunوسي) i imunopatološki (lokalna/sustavna imunopresija) status prasadi**

**Table 2. Effects of stress on physiological (neuroendocrine/immune) and immunopathological (local/systemic immunosuppression) status of pigs**

Dobna skupina Age group	Stresor Stressor	Modifikator stresa Stress modifier	Pokazatelji - Indicators				Referenca References
			Hormon/ /neuropeptid Hormone/ /neuropeptide	Imunosna reaktivnost Immune reactivity	L/SI	Primljivost za infekcijske bolesti Receptive to infectious disease	
NP	Partus	Novina/Trajanje	-	-	-	↑ GIS	Curtis (1974)
NP	Hladnoća Cold	PI virusom TGE	-	-	-	↑ TGE	Shimizu i sur. (1978)
K	DMZ	Novina	-	-	-/+	↑ Opća	Roth i Kaerberle (1982)
NP	Hladnoća	Jačina/Trajanje	-	↓ Unos maternalnih Ig ↓ Maternal Ig intake	-	↑ Opća ↑ General	Blecha i Kelley (1981)
OP	Odbiće Weaning	Novina	-	↓ SPI	-	-	Blecha i sur. (1983)
OP	PI nematodom <i>T. spiralis</i>	-	-	↓ TSL	-	↑ Trihineloz ↑ Trichinella	Gerenčer i sur. (1992)
NP	Supinacija Suppuration	Novina/Novelty	↑ Kortizol ↑ Cortisol	↓ TSL ↑ IL-2	-	-	Brown-Borg i sur. (1993)
NP	Partus	Novina/Novelty Trajanje	-	↓ Ukupni Ig - Total Ig	-	↑ GIS	Valpotić i sur. (1993)
OP	Transport	Novina/ Trajanje	-	↓ Aktivnost NK stanica NK cells activity ↑ Neutrofili Neutrophils	+ / -	-	McGlone i sur. (1993)
OP	Odbiće Weaning	PI ne-EPEC/EPEC sojevima bakterije <i>E. coli</i>	-	↑ TSL, ↑ CD2 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD21 <sup>+</sup> i SWC5 <sup>+</sup> stanica u - cells in LTPS ↓ CD1 <sup>+</sup>	-	-	Valpotić i sur. (1994), Šver i sur. (1996a,b) Vijtiuk i sur. (2002)
OP	Odbiće Weaning	Uspostavljanje socijalne hijerarhije	-	↓ TSL	- / +	↑ Opća General	Hessing i sur. (1994), Eckel i sur. (1995), Tuchscherer i sur. (1998)
N (SPF)	Egzogeni Exogenous ACTH	PI mikoplazmom <i>M. hyopneumoniae</i>	↑ Kortizol Cortisol	↓ TSL i IL-2 ∅ sPt	-	--	Wallgren i sur. (1994)
K	Egzogeni Exogenous ACTH	Uklještenje Cramping	-	-	- / - u potom- stva Descen- dants	-	Klemcke (1995), Hausmann i sur. (2000)

Dobna skupina Age group	Stresor Stressor	Modifikator stresa Stress modifier	Pokazatelji - Indicators				Referenca References
			Hormon/ /neuropeptid Hormone/ /neuropeptide	Imunosna reaktivnost Immune reactivity	L/SI	Primljivost za infekcijske bolesti Receptive to infectious disease	
OP	Halotan	PI bakterijom <i>E. coli</i> PI with <i>E. coli</i>	-	↓ TSL, IgM i sPt	-	↑ ETEC	Edfors-Lilja i sur. (1987), Zhuchaeva i sur. (1996)
OP	Toplina Heat	Jačina/trajanje Strength/duration	-	↑ Aktivnost NK stanica ↓ TSL NK cells activity	-	-	Hicks i sur. (1998)
N	Partus	Novina/Novelty Uklještenje Cramping	∅ Kortizol i β-endorfin	-	-	-	Jarvis i sur. (1998)
OP	Odbiće Weaning	PI ne-EPEC/ETEC sojevima bakterije <i>E. coli</i> - by <i>E. coli</i> strains	-	↑ CD6 <sup>+</sup> , CD45 RA <sup>+</sup> /RC <sup>+</sup> i CD25 <sup>+</sup> stanica u LTPS, ∅ u slezeni cells in splen	-	-	Bozic i sur. (2000, 2002, 2003a,b)
OP	PV protiv - against KSK* PV KSK*	Novina - Novelty	-	↑ CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> i CD21 <sup>+</sup> u perifernoj krvi - in peripheral blood	-	-	Terzic i sur. (2003)

L/SI = lokalna/sustavna imunosupresija, NP = neonatalna prasada, OP = odbijena prasada, N = nazimice, SPF = specific pathogen - free, K = krmače, PI = pokusna infekcija, PV = pokusna vakcinacija, KSK = klasična svinjska kuga, TGE = transmisivni gastroenteritis, ETEC = enterotoksigeni soj bakterije *E. coli*, Ig = imunoglobulin, SPI = stanicama posredovana imunost, TSL = test stimulacije limfocita, IL-2 = interleukin-2, NK = prirodne ubilačke stanice, CD = subpopulacije leukocita/limfocita, sPt = sekrecijsko protutijelo, LTPS = limfatička tkiva probavnog sustava, GIS = gastrointestinalni sindrom, ↑ / ↓ = porast ili pad, + / - = prisutnost ili odsutnost; ∅ = bez učinka ili potpuni izostanak; - = nije testirano; \*Atenuirana C vakcina i pokusna subjedinična E2 vakcina protiv KSK.

Perinatalni stres uzrokuje porast pojave gastroenteritisa i dijareje u prasadi (Curtis, 1974). Izlaganje prasadi hladnoći tijekom prvih dana života značajno remeti unos maternalnih imunoglobulina i uspostavljanje otpornosti na bolesti (Blecha i Kelley, 1981). Pothlađena prasada izrazito je primljivija za transmisivni gastroenteritis (TGE), u odnosu na prasada koja je bila držana u toplim uvjetima (30°C) i nije pokazivala kliničke znakove bolesti nakon izlaganja virusu TGE (Shimizu i sur., 1978). Zanimljivo je da prasada izložena stresu ima nisku razinu protusekrecijskog peptida u hipofizi (koji se nalazi i u mlijeku krmača) i da je sklonija dijareji (Lonnroth i sur., 1988).

Velika većina istraživanja bila je pak usmjerena na testiranje hipoteze da stres izaziva promjene koje uzrokuju pad imunokompetencije s pratećim štetnim

posljedicama po domaćina. Neonatalna prasada izložena stresu (kratkotrajnom držanju u supinacijskom položaju), u koje je potom izmjerena visoka razina plazmatskog kortizola, imala je za 60% niži proliferacijski odgovor limfocita na mitogene fitohemaglutinin (PHA) ili konkanavalin A (ConA), ali ne i proizvodnju IL-2 u *in vitro* uvjetima, od prasadi s niskom razinom kortizola (Brown-Borg i sur., 1993).

Toplinski stres i stres pri uspostavljanju socijalne hijerarhije u netom odbijene prasadi inhibiraju brojne imunosne funkcije (Morrow-Tesch i sur., 1994). Općenito, odbijanje prasadi od krmače predstavlja znatan stres, s posljedičnim padom razine stanične imunosti, posebice ako se provodi u ranijoj dobi (Blecha i sur., 1983). Međutim, miješanje prasadi kasnije dobi (26 do 28 dana) iz različitih legala, redovito je praćeno agresivnim vladanjem i borbom



tijekom prvih 48 sati do uspostavljanja stabilne socijalne hijerarhije među odbijenima. Agresivnost, pa čak i samo prisutnost dominantne ili agresivne jedinke izaziva u prasadi psihološke stresne odgovore s izravnim posljedicama na rast, imunosne funkcije i primljivost za bolesti (Blecha i sur., 1985; Hessing i sur., 1994; Tuchscherer i sur., 1998). Primjerice, tijekom pet tjedana od odbića u skupini prasadi koja je potjecala iz različitih legala utvrđen je sporiji prirast i slabija stanična imunosna reakcija na intradermalnu injekciju mitogena PHA nego u skupini odbijenika iz istog legla (Ekkel i sur., 1995). Stres izazvan transportom djelovao je u odbijene prasadi na sniženje citoličke aktivnosti urođenih ubilačkih stanica (engl. natural killer cells = NK), te na porast brojnosti neutrofila i pad limfocita u cirkulaciji (McGlone i sur., 1993). Nadalje, prasadi izložena termičkom stresu imala je znatno višu NK aktivnost, ali nižu proliferaciju limfocita (u slučaju pothlađivanja) od kontrolne nestresirane prasadi (Hicks i sur., 1998).

U odraslih SPF (engl. specific pathogen free) nazimica, imuniziranih antigenom mikoplazme *Mycoplasma hyopneumoniae*, umjetno je izazvano stanje stresa davanjem ACTH, što je pak dovelo do znatnog porasta endogene proizvodnje kortizola (Wallgren i sur., 1994). Taj je porast bio praćen umanjenoj proliferacijom i proizvodnjom IL-2 u kulturi limfocita stimuliranih sa ConA ili PHA, kao i inhibicijom proizvodnje protutijela specifičnih za *M. hyopneumoniae*. U svinja s nasljednim sindromom povećane osjetljivosti na okolišne stresore (recesivni homozigoti za HAL gen u kojih anestetik halotan pojačava stresni odgovor) utvrđeno je da HAL<sup>+</sup> prasadi ima znatno niži broj T i B limfocita (za 60 do 80%) i slabiji proliferativni odgovor na PHA, nešto nižu razinu IgM (za 13%) i titar protutijela za antigene bakterije *Escherichia coli* u odnosu na HAL<sup>-</sup> prasadi (Edfors-Lilja i sur., 1987; Zhuchaevev i sur., 1996).

#### UČINCI MIO NA IMUNOKOMPETENTNOST PRASADI IZLOŽENE STRESU

Poznato je da odbijanje prasadi od krmače i miješanje odbijenika iz različitih legala predstavlja znatan stres, s posljedičnim padom razine sustavne i

lokalne (crijevne) imunosti i porastom primljivosti za enteričke infekcije, poput kolibaciloze. Kolibacilozi odbijene prasadi neizravno pogoduje niz imunosnih (gubitak laktealne imunosti), fizioloških (promjena crijevnog mikrookoliša), nutritivnih (promjena konzistencije i konstituenta hrane) i okolišnih stresora (promjena smještaja i mikroklima), kao i infekcija rotavirusom (Barker i sur., 1993). Od mnogih pristupa preventivi kolibaciloze odbijene prasadi dva, koja ne uključuju prekomjernu uporabu antibiotika i drugih protumikrobnih lijekova, obećavaju dugoročno dobre rezultate. Prvenstveno to je nutritivna modulacija nutrientima, komezalnim mikroorganizmima – probioticima i aditivima hrani (DeCupere i sur., 1992; Valpotić, ml. i sur., 2004), a potom i imunosna modulacija, koja uključuje nespecifičnu (mukoznim adjuvantima ili MIO) stimulaciju (Wilson i sur., 1990; Valpotić i sur., 1993; Šver i sur., 1996a,b) i specifičnu (mukoznim vakcinama) imunizaciju (Nagy i Fekete, 1999; Božić i sur., 2002; 2003a,b).

Danas su poznata tri temeljna pristupa kojima se mogu umanjiti ili otkloniti imunosupresijski učinci stresa. Jedan od njih uključuje farmakologijsku manipulaciju imunosnim sustavom primjenom egzogenih tvari (mikrobnih, sintetičkih, nutritivnih) ili poticanjem proizvodnje endogenih molekula (citokina, hormona, neuropeptida), zajednički nazvanih modifikatorima imunosnog odgovora (MIO), koji mogu pojačati otpornost organizma na bolest u stresnim stanjima ili situacijama (Blecha i Charley, 1990; Valpotić, 2000). Unatoč tomu što su navedeni MIO (Tablica 3), koje smo istraživali mi ili drugi autori (Krsnik i sur., 1999) pokazali dobre imunostimulacijske karakteristike kao i brojne tvari koje se u svijetu istražuju (Blecha, 1988; Valpotić, 2000), mehanizam njihova djelovanja nije dobro razjašnjen. Pouzdano se zna da ne djeluju izravno na uzročnike bolesti, već moduliraju metaboličku aktivnost imunosnih stanica (napose nositelja urođene imunosti), a time zapravo mijenjaju (pojačavaju ili smanjuju) njihovu funkciju. Tako, primjerice pripravak inaktiviranog virusa parapoxovirus (Baypamun®; BPM) pojačava *in vitro* proliferacijski odgovor svinjskih limfocita, kao i lučenje IL-2, te IFN  $\alpha$  i  $\gamma$ , ali ne stimulira fagocitozu i aktivnost NK stanica (Fachinger i sur., 2000). Profilaktička primjena BPM umanjuje pojavu stresom izazvanih bolesti, kao što je to, primjerice, kolidijareja odbijene prasadi (Kyriakis i sur., 1998).



**Tablica 3. Imunomodulacijska aktivnost nekih fizioloških (svinjski IgG), mikrobnih (PGM, PGP, GMDP, BPM, LPS, F4) i kemijskih (MVE-2, POE-POP, levamisol) MIO utvrđena u *in vivo* i *in vitro* istraživanjima na prasadi izloženoj stresorima u farmskim (F) ili pokusnim (P) objektima**

**Table 3. Immunomodulatory activity of physiological (porcine IgG), microbial (PGM, PGP, GMDP, BPM, LPS, F4) and chemical (MVE-2, POE-POP, lemmisole) IRMs as determined by *in vivo* and *in vitro* studies in pigs exposed to the stressors in farm (F) or experimental (E) facilities**

Stresor - Stressor	MIO primijenjen <i>in vivo</i> ili <i>in vitro</i> MIO applied in vivo or in vitro	Opazanje - Observation	Izvor - Source
Partus (F)	PGM MVE-2	↑ broja makrofaga i bolje preživljavanje neonatusa ↑ number of macrophages and better neonatal survival ↓ TSL LPK	Valpotić i sur. (1987)
Partus/Odbiće (F)	svinjski IgG pig IgG	↑ proliferacije T- i ↓ B- limfocita ↑ proliferation of T- and ↓ B-lymphocytes	Valpotić i sur. (1989)
Odbiće - Weaning (F)	PGP	↑ broja leukocita i limfocita ↑ number of leukocytes and lymphocytes	Vijtiuk i sur. (1992)
Odbiće - Weaning (F)	PGM/PGP	↑ proliferacije - proliferations LPK i LS	Vijtiuk i sur. (1993)
Partus (F)	BPM	↑ laktealne (kolostrumske imunosti u prvopraskinja) neonatalne prasadi ↑ lacteal (colostrume immunity in primiparas) neonatal piglets ↓ uginuća u potomstva iz legala nazimica ↓ deaths in descendants from primipara litters	Valpotić i sur. (1993)
F4ac <sup>+</sup> ETEC soj - strain (P)	BPM	↑ proliferacije limfocita iz PPI i MLČ ↑ proliferations of lymphocytes from PPI and MNG	Grgić i sur. (1995)
F4ac <sup>+</sup> ETEC soj - strain (P)	BPM/LPS	↑ proliferacije limfocita iz LPJ, PPI i MLČ ↑ brojnosti CD2a <sup>+</sup> i CD8a <sup>+</sup> T-stanica u LPJ ↑ proliferation of lymphocytes from LPJ, PPI and MNG ↑ numerosity of CD2a <sup>+</sup> and CD8a <sup>+</sup> T. cells in LPJ	Šver i sur. (1996a)
F4ac <sup>+</sup> F6 <sup>+</sup> ETEC soj* - strain (P)	POE-POP	↓ brojnosti CD1 <sup>+</sup> B-stanica u MLČ, a ↑ brojnosti CD8a <sup>+</sup> T-stanica u LPJ, te SWC5 <sup>+</sup> γδTSR <sup>+</sup> -stanica u MLČ ↓ numerosity of CD1 <sup>+</sup> B. cells in MNG, ↑ numerosity of CD8a <sup>+</sup> T. cells in LPJ, SWC5 <sup>+</sup> γδTSR <sup>+</sup> - cells in MNG	Šver i sur. (1996b)
	GMDP	↑ broja CD21 <sup>+</sup> B-stanica u MLČ ↑ number of CD21 <sup>+</sup> B-cells in MNG	
Pregrupiranje Regrouping (F)	BPM	↓ broja mrtvorođene prasadi - number of stillborn piglets	Krsnik i sur. (1999)
F4ac <sup>+</sup> ili F18ac <sup>+</sup> ETEC sojevi** - strains (P)	Levamisol	↑ brojnosti CD6 <sup>+</sup> i CD25 <sup>+</sup> T-limfocita u PPI ↑ numerosity of CD6 <sup>+</sup> and CD25 <sup>+</sup> T-lymphocytes in PPI ↑ brojnosti CD6 <sup>+</sup> T-limfocita u epitelu tankoga crijeva ↑ numerosity of CD6 <sup>+</sup> T-lymphocytes in the small intestine epithelium	Božić i sur. (2000, 2002, 2003a,b)



Stresor - Stressor	MIO primijenjen <i>in vivo</i> ili <i>in vitro</i> MIO applied in vivo or in vitro	Opazanje - Observation	Izvor - Source
F4ac <sup>+</sup> ETEC soj - strains	LPS, PGM, F4	↑ proliferacije limfocita iz PPI i MLČ ↑ proliferations of lymphocytes from PPI and MNG ↑ CD2 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> u LPJ	Vijtiuk i sur. (2002)
E2 vakcina *** vaccine	BPM	↑ broja CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD45RA <sup>+</sup> i CD45RC <sup>+</sup> u perifernoj krvi ↑ number of CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD45RA <sup>+</sup> and CD45RC <sup>+</sup> in peripheral blood	Terzić i sur. (2004)

↑ / ↓ = porast ili pad, PGM = peptidoglikan monomer, MVE-2 = divinil ester jabučne kiseline, PGP = peptidoglikan polimer, LPS = lipopolisaharid, POE-POP = kopolimer polioksietilena i polioksipropilena, GM DP = Gerbu® – muramil dipeptid, F4/F6/F18 = fimbrijski antigeni bakterije *E. coli*, LPK = limfociti periferne krvi, LS = limfociti slezene, PPI = Peyerove ploče ileuma, MLČ = mezenterijski limfni čvor, LPJ = lamina propria jejunuma, TSR = T-stanični receptor za antigen;

Specifična imunizacija pokusnim vakcinalnim \*F4ac<sup>+</sup> ne-ETEC sojem, ili \*\*F4ac<sup>+</sup> i F18ac<sup>+</sup> ne-ETEC sojevima provedena je prije izazivačke infekcije ETEC sojevima;\*\*\*Pokusna subjedinična E2 vakcina protiv KSK.

U mnoštvenim uzgojima svinja danas se ipak češće primjenjuju postupci/tehnološka rješenja kojima se osigurava manje stresni okoliš i/ili uvjeti držanja. Međutim, za donošenja takvih osjetljivih odluka nužno je utvrditi utjecaje različitih uvjeta okoliša i držanja na njihove imunosne (Minton i sur., 1988; Brown-Borg i sur., 1993; McGlone i sur., 1993) i fiziološke funkcije (Dantzer i Mormede, 1985; Tuchscherer i sur., 1998), te na vladanje (McGlone i Blecha, 1987; Hicks i sur., 1998). Treći pak pristup prednjamjeva blokiranje fiziološkog odgovora domaćina na stresor uporabom lijekova – psihofarmaka. Primjena lijekova koji priječe sintezu kortikosterona otklanja stresom izazvanu imunosupresiju (Griffin, 1989), a ona se može ublažiti ili otkloniti i primjenom neurohormona melatonina, sintetičkih MIO (izoprinozina i levamisola) ili citokina IL-2 (Blecha i Charley, 1990). Slijedom navedenoga, vjerojatno bi se kombinacijom svih ovih pristupa postigli najbolji rezultati u preventivi i terapiji stresom izazvanih bolesti svinja.

## ZAKLJUČCI

Brojna istraživanja pokazuju da je imunosni odgovor farmskih svinja privremeno oslabljen tijekom akutne faze stresnog odgovora. Postoji također znatan broj podataka koji nedvojbeno dokazuju da prilagodbe fiziologije, imunosnog statusa i vladanja svinje izložene akutnom stresu (radi spriječa-

vanja/podešavanja njegovih popratnih učinaka) mogu izazvati pojačavanje kasnije imunosne reakcije. Naprotiv, kada je stres izrazito jak ili trajan može kompromitirati imunosnu funkciju i integritet imunosnog nadzora, što rezultira porastom primljivosti za bakterijske infekcije, napose dišnog i probavnog sustava, te učestalijom pojavom virusnih i autoimunskih bolesti, te neoplazmi.

Suvremena veterinarska znanost smatra da su dvije najznačajnije varijable koje utječu na primljivost svinje za stres i bolesti - njezin genotip i naslijeđena razina imunosne reaktivnosti, te međudjelovanje neuroendokrino i imunosnog sustava. Logično je stoga očekivati da se manipulacijama genomom, primjenom klasičnog *in vivo* odabira i/ili suvremenog *in vitro* odabira (temeljenog na genotipizaciji i tehnologiji rekombinantne DNA) na veću otpornost na stres i pojedine bolesti, uz već poznate metode imunomodulacije (koje uključuju uporabu brojnih egzogenih i rekombinantnih endogenih MIO, te psihofarmaka), može postići značajno unapređenje zdravlja i dobrobiti svinja, posebice dobnih i fizioloških kategorija izloženih brojnim stresorima u intenzivnom uzgoju.

## LITERATURA

1. Almawi, W. Y. (2001): Molecular mechanisms of glucocorticoid effects. *Mod. Asp. Immunobiol.* 2: 78-82.



2. Barker, I. K., A. A. Van Dreumel, N. Palmer (1993): The alimentary system. U: K.V.F. Jubb, P. C. Kennedy, N. Palmer (ur.) Pathology of domestic animals, 4. izd., vol. 2, 200-213, Academic Press, San Diego, CA, USA
3. Blecha, F., K. W. Kelley (1981): Effects of cold and weaning stressors on the antibody-mediated immune response of pigs. *J. Anim. Sci.* 53: 439-447.
4. Blecha, F., D. S. Pollmann, D. A. Nichols (1983): Weaning pigs at an early age decrease cellular immunity. *J. Anim. Sci.* 56: 396-400.
5. Blecha, F., D. S. Pollmann, D. A. Nichols (1985): Immunologic reactions of pigs regrouped at or near weaning. *Am. J. Vet. Res.* 46: 1934-1937.
6. Blecha, F. (1988): Immunomodulation: a means of disease prevention in stressed livestock. *J. Anim. Sci.* 66: 2084-2090.
7. Blecha, F., B. Charley (1990): Rationale for using immunopotentiators in domestic food animals. U: Blecha F, Charley B, eds. Immunomodulation in domestic food animals. San Diego, Academic Press, 3-19.
8. Božić, F., V. Bilić, D. Sakar, I. Valpotić (2000): Cell-mediated immune response in the gut of weaned pigs vaccinated with a live attenuated oral vaccine against colibacillosis. *Vet. arhiv* 70: 339-349.
9. Božić, F., G. Lacković, C. R. Stokes, I. Valpotić (2002): Recruitment of intestinal CD45<sup>+</sup> and CD45RC<sup>+</sup> cells induced by a candidate oral vaccine against porcine postweaning colibacillosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 86: 137-146.
10. Božić, F., V. Bilić, I. Valpotić (2003a): Levamisole mucosal adjuvant activity for a live attenuated *Escherichia coli* oral vaccine in weaned pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 26: 225-231.
11. Božić, F., G. Lacković, A. Prevendar-Crnić, D. Sakar, I. Valpotić (2003b): Lovamisole stimulates intestinal T-cell-mediated immune responses of weaned pigs to vaccination against colibacillosis. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 26 (Suppl 1): 229-231.
12. Breazile, J. E. (1988): The physiology of stress and its relationship to mechanisms of disease and therapeutics. *Vet. Clin. North America: Food animal practice* 4/3: 441-480.
13. Brown-Borg, H. M., H. G. Klemcke, F. Blecha (1993): Lymphocyte proliferative responses in neonatal pigs with high or low plasma cortisol concentration after stress induced by restraint. *Am. J. Vet. Res.* 54: 2015-2020.
14. Curtis, S. E. (1974): Response of piglets to perinatal stressors. *J. Anim. Sci.* 38: 1031-1037.
15. Dantzer, R., P. Mormede (1985): Stress in domestic animals: a psychoneuroendocrine approach. U: Moberg GP, ed. Animal stress, Am Physiol Soc, Waverley Press, Bethesda, MD, 81-95.
16. DeCupere, F., P. Deprez, D. Demeulenaere, E. Muylle (1992): Evaluation of the effect of 3 probiotics on experimental *Escherichia coli* enterotoxemia in weaned piglets. *Zentralbl. Veterinarmed.* 39: 277-284.
17. Dhabhar, F., B. McEwen (1997): Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brian. Behav. Immunol.* 11: 286-306.
18. Dohms, J. E., A. Metz (1991): Stress-mechanisms of immunosuppression. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 30: 89-109.
19. Edfors-Lilja, I., K. Lundström, L. Nyberg, M. Rundgren (1987): Influence of the HAL locus and standardized stress on antibody response and in vitro reactivity of peripheral blood lymphocytes in pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 14: 157-171.
20. Ekkel, E. D., C. E. A. vanDoorn, M. J. C. Hensing, M. J. M. Tielen (1995): The specific-stress-free housing system has positive effects on productivity, health, and welfare of pigs. *J. Anim. Sci.* 73: 1544-1551.
21. Esch, T., G. B. Stefano, G. L. Fricchione, H. Benson (2002): An overview of stress and its impact in immunological diseases. *Mod. Asp. Immunobiol.* 2 (4): 187-192.
22. Ewbank, R. (1985): Behavioural responses to stress in farm animals. U: Moberg GP, ed. Animal stress, Am. Physiol. Soc., Waverley Press, Bethesda, MD, 71-80.
23. Fachinger, V., T. Schlapp, W. Strube, N. Schmeer, A. Saalmüller (2000): Poxvirus-induced immunostimulating effects on porcine leukocytes. *J. Virol.* 74:7943-7951.
24. Fraser, D., J. S. D. Richie, A. F. Frase (1975): The term «stress» in the veterinary context. *Br. Vet. J.* 131: 653-662.
25. Gerenčer, M., A. Marinculić, D. Rapić, M. Franković, I. Valpotić (1992): Immunosuppression of *in vivo* and *in vitro* lymphocyte responses in swine induced by *Trichinella spiralis* or excretory-secretory antigens of the parasite. *Vet. Parasitol.* 44: 263-273.
26. Grgić, A., N. Vijiuk, D. Radeljević, L. Šver, I. Valpotić (1995): *In vitro* effect of Baypamun® (BPM) on porcine gut lymphoid cell function after experimental infection with F4ac<sup>+</sup> enterotoxigenic



- Escherichia coli* (ETEC) or non-ETEC strains. *Veterinar* 38 (2-4): 6-9.
27. Griffin, J. F. T. (1989): Stress and immunity: a unifying concept. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 20: 263-312.
  28. Haussmann, M. F., J. A. Carroll, G. D. Weesner, M. J. Daniels, R. L. Matteri, D. C. Lay (2000): Administration of ACTH to restraint pregnant sows alerts their pigs' hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J. Anim. Sci.* 78: 2399-2411.
  29. Hay, M., M. C. Meunier-Salaün, F. Brulaud, M. Monnier, P. Mormede (2000): Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system activity in pregnant sows through the measurement of glucocorticoids and catecholamines in urine. *J. Anim. Sci.* 78: 420-428.
  30. Hessing, M. J. C., C. J. M. Scheepens, W. G. P. Schouten, M. J. M. Tielen, P. R. Wiepkema (1994): Social rank and disease susceptibility in pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 43: 373-387.
  31. Hicks, T. A., J. J. McGlone, C. S. Whisnant, H. G. Kattesh, R. L. Norman (1998): Behavioral, endocrine, immune, and performance measures for pigs exposed to acute stress. *J. Anim. Sci.* 76: 474-483.
  32. Jarvis, S., A. B. Lawrence, K. A. McLean, J. Chirnside, L. A. Deans, S. K. Calvert (1998): The effect of environment on plasma cortisol and  $\beta$ -endorphin in the parturient pig and the involvement of endogenous opioids. *Anim. Reprod. Sci.* 52: 139-151.
  33. Klemcke, H. G. (1995): Placental metabolism of cortisol at mid- and late gestation of swine. *Biol. Reprod.* 3: 1293-1301.
  34. Krsnik, B., Ž. Pavičić, R. Yammine, V. Sušić, T. Balenović, D. Potočnjak, D. Radeljević (1999): Preliminäre Untersuchungen der Verhältnisse zwischen lebend- und totgeborenen Ferkeln bei Jungsaunen, die mit dem Paraimunitätsinducer Baypamun® behandelt wurden. *Tierärztl. Umschau.* 54: 214-218.
  35. Kyriakis, S. C., E. D. Tzika, D. N. Lyras, A. C. Tsinas, K. Saoulidis, K. Sarris (1998): Effect of an inactivated Parapoxvirus based immunomodulator (Baypamun) on post weaning diarrhoea syndrome and wasting pig syndrome of piglets. *Res. Vet. Sci.* 64:187-190.
  36. Lonroth, I., K. Martinsson, S. Lange (1988): Evidence of protection against diarrhea in suckling piglets by a hormone-like protein in sow's milk. *J. Vet. Med.* 35: 628-635.
  37. McGlone, J. J., F. Blecha (1987): The welfare of sows and piglets: an examination of behavioral, immunological and productive traits in four management systems. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 18: 269-286.
  38. McGlone, J. J., J. L. Salak, E. A. Lumpkin, R. I. Nicholson, M. Gibson, R. L. Norman (1993): Shipping stress and social status effects on pig performance, plasma cortisol, natural killer cell activity, and leukocyte numbers. *J. Anim. Sci.* 71: 888-896.
  39. Minton, J. E., D. A. Nichols, F. Blecha, R. B. Westerman, J. Phillips (1988): Fluctuating ambient temperatures for weaned pigs: Effects on growth performance, immunological and endocrinological functions. *J. Anim. Sci.* 66: 1907-1914.
  40. Morrow-Tesch, J. L., J. J. McGlone, J. L. Salak (1994): Heat and social stress effects on pig immune measures. *J. Anim. Sci.* 72: 2599-2609.
  41. Nagy, B., P. Fekete (1999): Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in farm animals. *Vet. Res.* 30: 259-284.
  42. Nockels, C. (1994): Understanding stress. *Int. Milling Flour Feed* 9: 41-44.
  43. Perremans, S., J. M. Randall, G. Rombouts, E. Decuypere, R. Geers (2001): Effect of whole-body vibration in the vertical axis on cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in piglets. *J. Anim. Sci.* 79: 975-981.
  44. Roth, J. A., M. L. Kaeberle (1982): Effects of glucocorticoids on the bovine immune system. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180: 894-901.
  45. Roth, J. A., K. P. Flaming (1990): Model systems to study immunomodulation in domestic food animals. U: Blecha F, Charley B, eds. *Immunomodulation in domestic food animals.* San Diego, Academic Press, 21-41.
  46. Shimizu, M., Y. Shimizu, Y. Kodama (1978): Effect of ambient temperatures on induction of transmissible gastroenteritis in feeder pigs. *Infect. Immun.* 21: 747-752.
  47. Šver, L., K. Trutin-Ostović, D. Žubčić, T. A. Casey, E. A. Dean-Nystrom, I. Valpotić (1996a): Porcine gut T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, and null/ $\gamma\delta$  TCR<sup>+</sup> cell quantification in the protective immunity to fimbrial/toxin antigens of *Escherichia coli*. *Period. biol.* 98 (4): 473-478.
  48. Šver, L., B. Njari, M. Gerenčer, D. Radeljević, V. Bilić, I. Valpotić (1996b): Parapoxvirus-induced modulation of porcine gut immune cells primed with *Escherichia coli* antigens. *Vet. arhiv* 66 (1): 1-12.
  49. Terzić, S., L. Šver, I. Valpotić, L. Jemeršić, M. Lojkić, Z. Miletić, N. Oršolić, J. Foršek (2003): Proportions and phenotypic expression of peripheral blood leucocytes in pigs vaccinated with an



- attenuated C strain and a subunit E2 vaccine against classical swine fever. *J. Vet. Med. B* 50: 166-171.
50. Terzić, S., L. Jemeršić, M. Lojkić, L. Šver, I. Valpotić, J. Madić, A. Humski, Ž. Cvetnić (2004): Lukocyte subsets and specific antibodies in pigs vaccinated with a classical swine fever subunit (E2) vaccine and the attenuated ORF virus strain D1701. *Acta Vet. Hung.* (u tisku).
  51. Tushscherer, M., B. Puppe, A. Tushscherer, E. Kanitz (1998): Effects of social status after mixing on immune, metabolic, and endocrine responses in pigs. *Physiol. Behavior.* 64: 353-360.
  52. Valpotić, I. (2000): Imunomodulacija u domaćih životinja. *Hrv. vet. vjesnik* 23: 4-10.
  53. Valpotić, I., S. Lučinger, M. Gerenčer, S. Čurić, D. Radeljević, I. Vrbanac, I. Bašić (1987): Pojačavanje otpornosti sisajuće prasadi primjenom imunomodulatora. U: *Zbornik IX skupa svinjogojaca Jugoslavije, Osijek*, 395-400.
  54. Valpotić, I., M. Gerenčer, I. Bašić (1989): In vitro modulating effects of porcine immunoglobulin G on mitogens-induced lymphocyte response in precolostral, suckling and weaned piglets. *Vet. immunol. Immunopathol.* 22: 113-122.
  55. Valpotić, I., N. Vijiuk, D. Radeljević, V. Bilić, B. Krsnik, I. Vrbanac, M. Laušin (1993): Nonspecific immunization of primiparous sows with Baypamun® enhances lacteal immunity in their pigs. *Vet. arhiv* 63: 161-172.
  56. Valpotić, I., N. Vijiuk, K. Trutin-Ostović, T. A. Casey, E. A. Dean Nystrom, G. Lacković (1994): Identification and distribution of CD<sup>+</sup> T- cell subsets in porcine gut following experimental infection with F4ac<sup>+</sup> enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) or non-ETEC strains. *Regional Immunology* 6 (5-6): 387-390.
  57. Valpotić, H., V. Šerman, I. Valpotić, N. Mas, T. Mašek (2004): Hranidba i crijevna imunost odbijene prasadi. *Krmiva* (u tisku)
  58. Vijiuk, N., D. Košuta, I. Valpotić, B. Krsnik, I. Bašić (1992): Effect of peptidoglycan polymer isolated from *Brevibacterium divaricatum* on porcine immunohematological parameters. *Vet. arhiv* 62: 203-211.
  59. Vijiuk, N., D. Košuta, I. Valpotić (1993): *In vivo* use of peptidoglycan polymer in nonspecific enhancement of porcine lymphocyte responses to mitogens. *Praxis vet.* 41: 199-208.
  60. Vijiuk, N., K. Trutin-Ostović, T. Balenović, M. Popović, I. Valpotić (2002): Functional and phenotypic analyses of porcine gut immune cells immunized by oral administration of F4ac<sup>+</sup> nonenterotoxigenic *Escherichia coli* strains. *Vet. Med. - Czech* 12: 333-341.
  61. Wallgren, P., I. L. Wilen, C. Fossum (1994): Influence of experimentally induced endogenous production of cortisol on the immune capacity in swine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 42: 301-316.
  62. Wilson, A. D., C. J. Clarke, C. R. Stokes (1990): Whole cholera toxin and B-subunit act synergistically as a mucosal adjuvant for the mucosal immune response of mice to keyhole limpet haemocyanin. *Scand. J. Immunol.* 31: 443-451.
  63. Zhuchaeve, K., S. Knyazev, V. Hart, N. Ephanova (1996): Associations between stress-susceptibility and immune status in pigs. U: Tumleson ME, Schook LB, eds. *Advances in swine in biomedical research*, vol 1, New York, Plenum press, 359-363.
  64. Zulkifli, I., P. B. Siegel (1995): Is there a positive side to stress? *World Poultry Sci. J.* 51: 63-76.

## SUMMARY

The immune system of domestic birds and mammals when exposed to the stressful challenges may be modified to develop suppressive and/or stimulatory changes in their immunocompetence. In the modern intensive swine breeding systems there are numerous stressors which depending on stress modifiers (such as severity, duration, novelty, genetic variability and immune status) may directly influence welfare and productivity of swine, and indirectly may increase their susceptibility to diseases. Data obtained from numerous studies indicate that the immune responsiveness of farm pigs is temporarily decreased during the acute phase of antistress response. However, when the stress is extremely severe or prolonged it may compromise the immune function and integrity of the immune surveillance which may lead to increased susceptibility to infections and



higher incidence of autoimmune diseases and neoplasia. Depending on the swine rearing system, breed, genetic background, age, sex, physiological and nutritive status as well as bioclimatic conditions and local climate, their response to the stressful environmental challenges will vary both qualitatively and quantitatively. Two possible outcomes of a particular response might be distinguished, either the innate and dynamic protective processes, including also the immune response, are capable to restore homeostasis or they are "left on" and turned into a stress response whereby the same processes exhibit negative outcomes in physiology and behavior of the individual, and may result in prolonged immunosuppression. Namely, physical and psychological stresses which usually accompanied weaning, regrouping, transport, housing/managing/feeding systems, and environmental conditions, may alter porcine immune functions due to the excessive secretion of the immunosuppressive molecules of hormones/neuropeptides, such as glucocorticoids, endorphins, enkephalins and catecholamines. There are three basic approaches which can diminish or prevent immunosuppressive effects of the stress. The first, assumes pharmacological manipulation of the immune system by means of exogenous substances (of microbial origin, synthetic compounds, and nutrients) or by stimulating the production of endogenous molecules (such as cytokines, hormones, and neuropeptides), frequently termed as immune response modifiers (IRMs). These substances may enhance the resistance of an organism to diseases in stressful events and situations. However, today frequently used are the procedures and technological interventions which introduce less stressful environmental and/or housing conditions on intensive swine breeding farms. The third approach assumes blocking of the physiological response of the host to the stressor by application of drugs – psychopharmacs. Hence, the combination of all three approaches would probably attain the best results in the prevention and therapy of the stress-induced diseases of swine.

The primary intention of this article was to present the evidences for a postulated connection between stress and the immune system, and to consider our data and those of other authors on their possible interactions in producing the protective or harmful effects on the immune functions of swine exposed to acute and/or chronic stresses when kept in the large scale farms or in the experimental facilities.

Key words: stress, immunity, swine.