

JANUSZ WAWRZKIEWICZ, KRYSZYNA WAWRZKIEWICZ
Lublin

artykuł przeglądowy

Wzajemne relacje między rodzajem szczepionek a układem odpornościowym i ośrodkowym układem nerwowym

Sprawność immunologiczna organizmu ulega nierzadko zachwianiu na skutek działania czynników zakaźnych czy niezakaźnych, przy czym na interakcję między makroorganizmem a zarazkiem znaczny wpływ wywiera środowisko. Lepsze poznanie patogenyzy poszczególnych chorób z uwzględnieniem typu reakcji immunologicznej doprowadziło do opracowania szczepionek różnych generacji, odgrywających podstawową rolę w swoistej profilaktyce, a często i terapii chorób infekcyjnych. Nowe immunopreparaty muszą być nie tylko wysoce immunogenne, ale także nie mogą wywoływać niepożądanych efektów ubocznych. Szczepionki tradycyjne (nie oczyszczone), zawierające dużo materiału balastowego, są zastępowane obecnie przez preparaty bardziej oczyszczone, dysponujące prawie wyłącznie czystym materiałem antygenowym. Szczepionki takie znajdują zastosowanie przede wszystkim w medycynie ludzkiej. Natomiast immunopreparaty przeznaczone dla zwierząt nie muszą się charakteryzować wysokim stopniem oczyszczenia. Spełniać one winny jednak trzy podstawowe warunki: 1 – wykazywać wysoką immunogenność, 2 – cechować się niskimi kosztami produkcji, 3 – nie wywoływać reakcji w postaci odczynów miejscowych lub ogólnych.

Przy opracowywaniu jakichkolwiek szczepionek uwzględnia się zawsze patogenyze danej jednostki chorobowej. Jeśli na przykład za zmiany chorobowe odpowiedzialne są toksyny bakteryjne, w swoistej profilaktyce wykorzystuje się anatoksynę – preparat pozbawiony grup toksycznych przy nienaruszonych właściwościach immunogennych. Przy bakteryjnych schorzeniach przewodu pokarmowego stosuje się szczepionki, które blokują adhezję i związaną się z zarazkami z komórkami docelowymi, a także stymulują działanie bójcze limfocytów. Założeniem szczepionek przeciwwirusowych jest indukcja czynników odpornościowych, uniemożliwiających wniknięcie zarazka do komórek docelowych, przy równoczesnym wzbudzeniu odporności cytotoksycznej, niszczącej komórki zakażone wirusem.

Anatoksyny, szczepionki atenuowane i inaktywowane

Wiele chorób zwierząt gospodarskich spowodowanych jest działaniem egzotoksyn bakteryjnych, wytwarzanych na podłożach sztucznych prawie wyłącznie przez bakterie gram-dodatnie z rodzaju *Clostridium*. Egzotoksyny po usunięciu komórek bakteryjnych są zwykle zobojętniane formaliną i adsorbowane na wodorotlenku lub fosforanie glinu, spełniającym rolę adiuwantów. Aczkolwiek najsilniejszymi adiuwantami są oleje mineralne i ich pochodne (77), to jednak z powodu zazwyczaj silnej reakcji tkanki w miejscu ich wprowadzenia, zastosowanie tego typu preparatów jest ograniczone. Anatoksyna podana zwykle dwukrotnie w odstępie kilku tygodni zapewnia dobrą odporność, ocenianą m.in. poziomem przeciwciał antytoksycznych skierowanych przeciwko głównym toksynom letalnym zarazka, nie indukuje jednak odpowiedzi immunologicznej przeciwko wszystkim składnikom komórki bakteryjnej.

Przeciwko zakażeniom wywoływanym przez bakterie gram-ujemne stosowano do niedawna szczepionki, zawierające inaktywowaną zawiesinę natywnych komórek bakteryjnych. Przeciwko kolibakteriozie np. wykorzystywano serotypy bakterii izolowanych najczęściej z przypadków *enteritis*. Efektywność ich jednak budziła zastrzeżenia, a obecność endotoksyn wpływała niekorzystnie na ogólny stan makroorganizmu. Wykazanie u *Escherichia coli* antygenów decydujących o adhezji zarazka do kosmków jelitowych, umożliwiających drobnoustrojom kolonizację i ich namnażanie się w ustroju człowieka czy zwierząt, spowodowało zmiany w strategii produkcji szczepionek. Stwierdzono, że szczepionki zawierające adhezyny uzyskane z antygenów K88, K99 i 987 P były efektywne w zapobieganiu kolibakteriozie prosiąt (41, 64, 65, 73). Dalsze badania wykazały, że objawy toksyczne przy kolibakteriozie są wynikiem oddziaływania zarówno immunogennej toksyny ciepłochwiejnej (LT), jak i słabo immunogennej toksyny ciepłostajnej (ST). Zmieniła się więc koncepcja co do składu szczepionki, która powinna zawierać wszystkie istotne frakcje immunogenne, warunkujące powstanie odporności. Podobnie wykazanie u *Bordetella bronchiseptica* zewnętrznego białka błonowego o masie 68 kDa, indukującego odporność przeciwko zakaźnemu zapaleniu nosa u świń (49, 60), i roli w tej odporności toksyny *Pasteurella multocida* (13), doprowadziły do opracowania efektywnych szczepionek, zawierających immunogenne antygeny ww. zarazków.

Szczepionki inaktywowane lub anatoksyny indukują z reguły odporność humoralną, która jest efektywna w zapobieganiu zakażeniom wywoływanym przez drobnoustroje zewnątrzkomórkowe lub ich egzotoksyny. Nie chronią natomiast organizmu ludzkiego czy zwierzęcego przed inwazją pasożytów wewnątrzkomórkowych, do których zalicza się przede wszystkim prątki kwasooporne, tj. pałeczki gruźlicy i paragruźlicy, a także brucele, listerie i salmonelle. Również patogenne grzyby z rodzaju *Trichophyton* są zwalczane w wyniku stymulacji odporności komórkowej (78–84) indukowanej z reguły przez żywe szczepy atenuowane. Ostatnio jednak przeciwko dermatomikozom opracowano nową generację szczepionek inaktywowanych, stymulujących wysokiego rzędu odpowiedź immunologiczną typu komórkowego. Do tej grupy biopreparatów należy m.in. oryginalna polska szczepionka przeciwko trychofitozie bydła – Bovitrichovac II (78, 81), skojarzona szczepionka przeciwko grzybicy skórnej zwierząt futerkowych – Alopecvac (82) oraz szczepionka przeciwko mikrosporidii psów, kotów i zwierząt futerkowych (84). Odpowiadają więc one wymogom stawianym współczesnym biopreparatom, ponieważ eliminują niebezpieczeństwo ewentualnej rewersji patogenu do formy zjadliwej i zakażenia się ludzi żywym szczepem podczas prowadzonych szczepień oraz kontaminacji środowiska. Na ogół jednak stymulację odporności typu komórkowego znacznie łatwiej wywołać stosując szczepy żywe, zwykle w znacznym stopniu pozbawione zjadliwości. Jako przykład może służyć szcze-

pionka przeciwko salmonelozie, zawierająca szczep *Salmonella dublin*, *S. choleraesuis*, przeciwko brucelozie (*Brucella abortus* szczep S-19) czy też przetrwalnikowa szczepionka przeciwko wąglikowi. Użyte szczepy atenuowane salmoneli są pozbawione zdolności syntezy bocznych łańcuchów polisacharydowych, decydujących o zjadliwości bakterii, są więc apatogenne. Ze względu jednak na potencjalną możliwość rewersji zarazków do formy zjadliwej, do produkcji szczepionek preferuje się szczep o ściśle określonych zmianach mutacyjnych, uniemożliwiających syntezę związków aromatycznych warunkujących wirulencję bakterii. Do takich szczepów zalicza się drobnoustroje cechujące się zmianami natury mutacyjnej w dwóch różnych regionach nukleoidu, co w istotnym stopniu eliminuje niebezpieczeństwo rewersji do postaci patogennej. Należą tu m.in. szczep aro A, aro C lub aro D, szczególnie przydatne do przygotowania szczepionek przeciwko salmonelozie (14, 34).

Układ odpornościowy a system nerwowy

Odpowiedź immunologiczna uwarunkowana jest jednak nie tylko typem zarazka, jego właściwościami immunogennymi, ale także cechami genetycznymi samego makroorganizmu oraz czynnikami środowiskowymi oddziałującymi na ustrój. W złożonych procesach immunoregulacyjnych szczególnie ważną rolę odgrywają limfocyty T. Obecność antygenów lub determinantów głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II służy do rozpoznawania komórek limfoidalnych oraz ich wzajemnego bezpośredniego komunikowania się; kodowane są one przez geny Ir – umożliwiając nie tylko regulację stopnia odpowiedzi immunologicznej, ale także blokowanie tych reakcji w przypadku antygenów własnych. Po wprowadzeniu bowiem do ustroju obcego antygeny następuje z reguły jego przetworzenie przez komórki prezentujące antygen i dopiero kompleks utworzony z antygenów bakteryjnych, wirusowych czy też grzybowych wraz z antygenami klasy II, o niepowtarzalnym układzie i określonej swoistości, oddziałuje na układ immunologiczny. Stopień ekspresji antygeny klasy II na komórce nie jest jednak cechą stałą, jest regulowany przez wiele czynników, takich jak interleukiny, prostaglandyny, alfa-fetoproteina, a zwłaszcza przez interakcję makrofag – czynniki indukujące fagocytozę. Oprócz genów Ir, które wpływają na stopień i charakter odpowiedzi immunologicznej, inne geny immunoregulacyjne ulegające ekspresji na makrofagach warunkują reakcje na czynniki chemotaktyczne i interleukiny, a także modyfikują zdolność do wewnątrzkomórkowego zabijania zarazków.

Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się zagadnieniu łączności i wzajemnych interakcji pomiędzy układem odpornościowym a czynnikami środowiskowymi wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Stwierdzono, że niektóre stany psychiczne, takie jak osierocenie (5), niepokój (31, 32), bezsenność (59) oraz silne bodźce powstałe w następstwie zabiegu chirurgicznego (19, 51), czy też intensywnego treningu (55) wywierają znaczący wpływ na stan odpornościowy. Istnieje także wyraźny związek pomiędzy stresem natury psychospołecznej a zachorowalnością (36, 69). Stwierdzono np. zwiększoną zapadalność na infekcję dróg oddechowych u osób po zadziałaniu niektórych stresorów środowiskowych, takich jak społeczna izolacja (36, 37), czy też poważne kłopoty rodzinne (58). Zakłada się, że niektóre choroby, na przykład nowotwory szyjki macicznej u kobiet (71), czy też wrzodziejące zapalenie dziąseł (16) mają swój związek z wydarzeniami działającymi

stresowo na długo przed pojawieniem się objawów schorzenia (16). Występuje ścisła zależność między aktywnością komórek bójczych – NK a stresem i symptomami psychiatrycznymi (53), pomiędzy stresem a cytotoksycznością mediowaną przez limfocyty (33), czy też między zwiększoną podatnością na karcinogeny środowiska a depresją psychiczną (48). U studentów występował np. wyższy stopień serokonwersji w stosunku do wirusa opryszczki i obniżona aktywność komórek NK na skutek stresu egzaminacyjnego (45, 47, 48). Pozbawienie człowieka wypoczynku sennego wpływa zdecydowanie niekorzystnie na stan odporności. U ochotników pozbawionych snu (66) stwierdzono spadek aktywności fagocytarnej neutrofilów i właściwości proliferacyjnych limfocytów (67) oraz obniżenie sprawności komórek NK (59).

Obserwacje o negatywnym oddziaływaniu stresu na ustrój człowieka potwierdzono na zwierzętach doświadczalnych. U szczurów poddanych wstrząsowi elektrycznym notowano zahamowanie funkcji limfocytów, przy czym stopień reakcji był proporcjonalny do intensywności bodźca (43). Antygen aplikowany zwierzętom przebywającym w warunkach silnego zageszczenia (28) powodował 10-krotnie niższą indukcję plazmacytów wytwarzających przeciwciała w porównaniu do zwierząt kontrolnych. Stwierdzono także w tych warunkach cięższy przebieg zapalenia stawów (4), wywołanego podaniem adiuwantu olejowego. U myszy poddanych stresowi „złego traktowania” obserwowano nasilony wzrost transplantowanych guzów w porównaniu do grupy myszy kontrolnych (1). U myszy uodpornianych przeciwko influenzy, ale równocześnie pozbawionych snu, zachorowalność po próbie challenge była zbliżona do stopnia zachorowalności zwierząt kontrolnych – nie immunizowanych (11). Przewlekły stres powoduje zaburzenia metaboliczne, zakłócenia w układzie krążenia i w reakcjach odpornościowych; w miarę jednak upływu czasu odpowiedź sekrecyjna nadnerczy (7, 31, 44, 46, 58) ulega obniżeniu i następuje wzrost niewrażliwości na działanie stresora. U gołębi powtarzany stres zmniejsza wydzielanie kortykosteronu (85), a przewlekłe działanie zimna u świń obniża poziom ACTH w plazmie (57). U kurcząt poddanych stresowi immobilizacji (unieruchomienie skrzydeł i nóg) stwierdzono spadek stężenia adrenaliny w 14. dniu doświadczenia, a noradrenaliny w 3. dniu badania. Poziom kortykosteronu ulegał obniżeniu do 14. dnia od rozpoczęcia eksperymentu i wzrastał dopiero w 4 tygodnie od zadziałania stresora. W czasie stresu immobilizacji metabolizm leukocytów wzrastał, ale indeks transformacji obniżał się, co dowodziło zróżnicowanego działania na system odpornościowy organizmu ptaka (24).

Udowodniono, że pod wpływem stresu dochodzi do wydzielania przez przysadkę ACTH, który stymuluje nadnercze do produkcji kortykosterydów. Te zaś są silnymi czynnikami immunosupresyjnymi i są wykorzystywane od lat w leczeniu alergii, stanów zapalnych i chorób z autoagresji. Selye już w 1936 r. zauważył u zwierząt poddanych stresowi inwolucję tkanki limfoidalnej (72), a Fauci i Dale (18) donieśli, że zastosowanie kortykosterydów powoduje przejściową, silnie zaznaczoną limfocytopenię. Podobnie, podanie niektórych szczepionek powoduje zmiany w stężeniu katecholaminy węzłów chłonnych i przysadki mózgowej (6, 7) i zmiany w aktywności neuronów przysadki (8). Zaktywowane limfocyty wytwarzają czynniki analogiczne do hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i hormonu uwalniającego kortykotropinę (8). Według niektórych autorów system odpornościowy w następstwie bodźca antygenowego (9) może działać jak sensoryczny narząd aferentny

(dośrodkowy) dla ośrodkowego układu nerwowego poprzez system sprzężenia zwrotnego. Wykazano też, że kortykosterydy indukują immunosupresję na drodze interferencji w wytwarzaniu cytokin (40).

Na wzajemną współzależność układu odpornościowego i systemu nerwowego wskazują doświadczenia Adera i Cohena (2), którzy podawali myszom silny preparat immunosupresyjny – cyklofosfamid wraz z sacharyną. Po powtórnych podaniu samej sacharyny wywołującej awersję smakową odnotowali wysoką śmiertelność u zwierząt w następstwie spadku odporności. Stwierdzono też, że poziom przeciwciał u zwierząt z awersją smakową po uodpornieniu ich krwinkami owczymi ulegał obniżeniu po zastosowaniu samego placebo, tj. sacharyny bez cyklofosfamidu (3, 30). Podobnie, podawanie szczurom surowicy antylimfocytarnej wraz z sacharyną, a po 14. dniach tylko samej sacharyny powodowało wystąpienie zjawiska immunosupresji (50).

Warunki behawioralne – (awersja smakowa) wpływają nie tylko na odpowiedź humoralną, ale także na reakcje typu komórkowego; zastosowanie cyklofosfamidu wraz z sacharyną, a następnie powtórne podanie po 48 godz. samej namiastki cukru wpływało korzystnie na liczbę nie odrzucanych przeszczepów (10). Lewamizol, jeden z najtańszych i najczęściej stosowanych preparatów immunoregulacyjnych, indukuje u szczurów w ciągu 24 godz. po iniekcji wzrost liczby limfocytów T – pomocniczych (Th) w stosunku do limfocytów T – supresorowych (Ts). U szczurów z wzbudzoną awersją smakową, tzn. którym uprzednio podawano lewamizol wraz z sacharyną, wykazano stymulację limfocytów po podaniu samej sacharyny (35).

Warunki postępowania lekarskiego wywierają również pewien wpływ na reakcje alergiczne. U pacjentów np. reagujących dodatnio na tuberkulinę, podanie samego placebo wywoływało reakcję pozytywną, o ile „pseudoalergen” pobierano w obecności pacjentów z fiolki analogicznej do poprzedniej z tuberkuliną (74). Russel i wsp. (70) wykazali, że histamina pochodząca z komórek tucznych, będąca mediatorem zjawisk alergicznych, była wydzielana do plazmy w momencie, gdy świnki morskie poddano działaniu substancji zapachowych, z którymi zwierzęta zetknęły się uprzednio podczas właściwej próby alergicznej. Podobnie McQuean i wsp. (56) obserwowali zjawisko wytwarzania proteaz przez komórki tuczne u zwierząt, którym sygnał audiowizualny przypominał moment podawania specyficznego alergenu. Pobudzenie komórek tucznych i wydzielanie mediatorów nadwrażliwości wykazano u ludzi alergików wrażliwych na kurz domowy lub pyłki traw, u których obecność tych alergenów kojarzyła się z określonym napojem (25). Stwierdzono też, że nasilenie alergii korelowało ze stanami niepokoju i hysterii (26).

Spośród innych czynników oddziałujących na układ nerwowy i system odpornościowy na uwagę zasługują wszelkiego rodzaju zabiegi natury chirurgicznej. Przeprowadzenie np. powtórnego przeszczepu u szczurów powoduje pojawienie się limfocytów cytotoksycznych T swoicie skierowanych przeciwko antygenom komórek uprzedniego przeszczepu (29).

Rola neurohormonów w indukcji odporności

Działanie układu odpornościowego uwarunkowane jest populacją komórek prekursorowych i komórek efektorowych układu limfoidalnego. Duża mobilność limfocytów umożliwia ich wędrówkę i właściwe rozprzestrzenienie się w poszczególnych miejscach organizmu, na które działają rozmaite stre-

sory. Ta duża ruchliwość komórek dotyczy ich migracji wewnątrz ustroju. Przez długi okres czasu uważano, że na układ limfoidalny oddziałują tylko bodźce natury antygenowej i że substancje regulujące są wytwarzane wyłącznie wewnątrz układu odpornościowego. Nowsze dane wskazują jednak, iż neurohormony wpływają również na migrację i dystrybucję komórek, a tym samym wyjaśniają pewne zjawiska związane z wpływem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na kształtowanie się odporności. Stwierdzono bowiem, że narządy limfoidalne są bogato unerwione przez autonomiczny układ nerwowy, a adrenalina i noradrenalina (hormony części rdzennej nadnerczy i zakończeń adrenergicznych włókien sympatycznych układu nerwowego) jako neurotransmitery związane są z włóknami sympatycznymi pozazwojowymi (20, 21, 23, 52). W ten sposób utworzona jest łączność pomiędzy OUN a układem odpornościowym, umożliwiającą przekazywanie sygnałów układu nerwowego do układu odpornościowego. Stwierdzenie połączeń typu synaptycznego pomiędzy noradrenergicznymi zakończeniami nerwowymi a limfocytami (22) potwierdziło tezę o możliwości wpływania OUN na wędrówkę limfocytów albo poprzez kontakt bezpośredni lub poprzez uwalniane neurotransmitery, względnie za pośrednictwem catecholamin (hormony części rdzennej nadnerczy). Od szeregu lat wiadomo, iż catecholaminy występujące we krwi indukują wywędrowywanie limfocytów z tkanki limfoidalnej (17, 54, 61). Wpływ unerwienia sympatycznego na funkcję węzłów chłonnych ilustruje m.in. fakt pojawiania się komórek limfoidalnych podczas eksperymentów natury przystosowawczej (21). Przeniesienie znakowanych limfocytów węzłów chłonnych z myszy zdrowych dawców do syngenicznych biorców (zwierzęta o niemal identycznej konstrukcji genetycznej) traktowanych uprzednio 6-hydroksydopaminą, prowadzi do funkcjonalnej sympatektomii (wycięcie nerwu współczulnego) i powoduje zwiększoną ilość limfocytów w węzłach chłonnych. Natomiast transfer limfocytów pobranych z węzłów chłonnych od dawców traktowanych 6-hydroksydopaminą do biorców nie poddanych działaniu tego preparatu powoduje spadek akumulacji limfocytów w węzłach chłonnych. Sugerowałoby to występowanie chemicznego bloku unerwienia sympatycznego węzłów chłonnych, a tym samym hamowanie migracji limfocytów. Oprócz bezpośredniego modyfikacyjnego wpływu nerwów noradrenergicznych na migrację limfocytów oraz ścieżki sympatyko-nadnerczowej, dochodzi do uwalniania neuropeptydowych transmiterów, wytwarzanych zarówno przez ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy. Wykazano np., że neuropeptydy przewodu pokarmowego oznaczone jako VIP (peptyd jelitowy) i substancja P wyraźnie wpływają na migrację komórek limfoidalnych (62, 63, 76). Również OUN oddziałuje na drodze neurohormonalnej na dystrybucję limfocytów w organizmie (15, 86). Beta-endorfiny i metenkefaliny, peptydy mózgu i przysadki nerwowej, wzmagają też produkcję interferonu gama (12). Beta-endorfina może wpływać ponadto na ekspresję (ujawnianie się) determinanty CD 4 na komórkach T i HLA-DR na komórkach mononuklearnych (68); determinanty te decydują z kolei o migracji limfocytów i ich rozprzestrzenianiu po całym organizmie. Hormon przysadki mózgowej – arginino-wazopresyna (AVP), niezależnie od antydiuretycznego i wazopresyjnego działania, moduluje również odpowiedź organizmu na stres poprzez kooperację z hormonem uwalniającym kortykotropinę (CRH), stymulując uwalnianie ACTH (27). Oddziałuje więc na migrację limfocytów i dostarcza sygnału potrzebnego do wytwarzania interferonu (38, 39).

Uwalniany przy tym hormon wzrostu wywiera efekt immunostymulacyjny, pobudzając aktywność limfocytów i ich migrację (42, 75).

Z przytoczonych danych wynika, że układ immunologiczny stanowi zintegrowany system z ośrodkowym układem nerwowym i hormonalnym, które oddziałują na siebie bezpośrednio lub pośrednio. Tylko wówczas, gdy te układy harmonijnie współdziałają ze sobą, można uzyskać efektywną odporność po podaniu szczepionki. Przy zachwianiu natomiast równowagi makroorganizmu z powodu zaburzeń w układzie neurohormonalnym (np. przy nadmiernym wydzielaniu kortykosteroidów) nawet szczepionki o wysokim potencjale immunogennym nie wzbudzą właściwej odpowiedzi immunologicznej, a tym samym odporności. Dlatego m.in. przy masowych szczepieniach zwierząt nie uzyskuje się zwykle u wszystkich sztuk pełnej odporności, mimo niestwierdzania u nich defektów immunologicznych natury wrodzonej lub nabytej. Reaktywność bowiem ustroju na niektóre czynniki stresogenne jest odmienna, co znajduje swe odzwierciedlenie w zróżnicowanej odpowiedzi immunologicznej.

Piśmiennictwo

- Aarstad H. J., Seljelid R.: Scand. J. Immunol. 35, 209, 1992.
- Ader R., Cohen N.: Psychosom. Med. 37, 333, 1975.
- Ader R., Cohen N., Grotz L. J.: Int. J. Immunopharmacol. 1, 141, 1979.
- Amkraut A. A., Solomon G. F., Kraemer H. C.: Psychosom. Med. 47, 203, 1992.
- Barrop R. W., Luckhurst C., Lazarus L., Kiloh L. G., Penny R.: Lancet 834, 1977.
- Besedovsky H. O., del Rey A. E., Da Prada M., Keller H. H.: Cell. Immunol. 48, 346, 1979.
- Besedovsky H. O., del Rey A. E., Sorkin E., Da Prada M., Buri R., Honegger C.: Science 221, 564, 1983.
- Besedovsky H. O., del Rey A. E., Sorkin E.: J. Immunol. 135 (Suppl.), 750S, 1985.
- Blalock J. E., Smith E. M.: Immunol. Today 6, 115, 1985.
- Bovbjerg D., Ader R., Cohen N.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 583, 1982.
- Brown R., Pang G., Husband A. J., King M. G.: Reg. Immunol. 2, 321, 1989.
- Cerf-Bensussan N., Guy-Grand D., Lisowska-Grospierre B., Gisclini C., Bhan A. K.: J. Immunol. 136, 76, 1986.
- Chantler N., Rutter J. M., Mackenzie A.: J. Gen. Microbiol. 32, 1089, 1986.
- Chatfield S., Dougan G., Levine M. M.: Vaccine 9, 810, 1991.
- Chung H. T., Samlowski W. E., Daynes R. A.: Cell Immunol. 101, 571, 1986.
- Cohen-Cole S., Cogen R., Stevens A., Kirk K., Gaitan E., Hain J., Freeman H.: Psychosom. Med. 43, 91, 1981.
- Ernstström U., Sandberg G.: Scand. J. Haematol. 11, 275, 1973.
- Fauci A. S., Dale D. C.: J. Clin. Invest. 53, 240, 1974.
- Fell L. R., Shutt D. A.: Appl. Anim. Behav. Sci. 22, 283, 1989.
- Felten D. L., Ackerman K. D., Wiegand S. J., Felten S. Y.: J. Neurosci. Res. 18, 28, 1987.
- Felten D. L., Felten S. Y., Bellinger D. L., Carlson S. L., Ackerman K. D., Adden K. S. i in.: Immunol. Rev. 100, 225, 1987.
- Felten S. Y., Felten D. L., Bellinger D. L., Carlson S. L., Ackerman K. D., Madden K. S. i in.: Progr. Allergy 43, 14, 1988.
- Felten D. L., Felten S. Y., Carlson S. L., Olschowka J. A., Livnat S.: J. Immunol. 135, 755S, 1985.
- Fitko R., Jakubowski K., Roszko E., Potrzuska J., Zieliński H.: Medycyna Wet. 48, 29, 1992.
- Gauci M., Husband A. J., King M. G.: Behavior and Immunity (Ed. Husband A. J.) CRS Press. Boca Raton FL, 71, 1992.
- Gauci M., King M. G., Saxarra H., Husband A. J.: In: Psychoimmunology; CNS-Immune Interactions (Ed. Husband A. J.) CRC Press. Boca Raton, FA, 127, 1993.
- Gibbs D. M.: Psychoneuroendocrinology 11, 131, 1986.
- Gisler R. H., Bussar A. E., Mazie J. C., Hess R.: Cell. Immunol. 2, 634, 1971.
- Gorczyński R. M., Macrae S., Kennedy M.: J. Immunol. 129, 704, 1982.
- Gorczyński R. M., Macrae S., Kennedy M.: (Eds Baillieux R., Fielding J., L'Abbate A.) Martinus Nijhoff. The Hague p. 704, 1984.
- Graham N. M. H., Chiron R., Bartholomew A., Taboonpong N., Labrooy J. T.: Med. J. Aust. 148, 131, 1988.
- Graham N. M. H., Douglas R. M., Ryan P.: Am. J. Epidemiol. 124, 289, 1986.
- Greene W. A., Best R. F., Ochitill H. N.: Psychosom. Med. 40, 87, 1978.
- Hoiseth S. K., Stocker B. A. D.: Nature 291, 238, 1981.
- Husband A. J., King M. G., Brown R. A.: Immunol. Lett. 14, 91, 1987.
- Jacobs M. A., Spilken A., Norman M.: Psychosom. Med. 31, 33, 1969.
- Jacobs M. A., Spilken A., Norman M., Anderson L. S.: Psychosom. Med. 32, 233, 1970.
- Johnson H. M., Farrar W. L., Torres B. A.: J. Immunol. 129, 963, 1982.
- Johnson H. M., Torres B. A.: J. Immunol. 135, 773, 1985.
- Johnson H. M., Torres B. A., Smith E. M., Dion L. D., Blalock J. E.: J. Immunol. 132, 246, 1984.
- Jones G. W., Rutter J. M.: Infect. Immun. 6, 918, 1972.
- Kass E. H., Kendrick M. I., Finland M.: Ann. NY. Acad. Sci. 56, 737, 1953.
- Keller S. E., Weiss J. M., Schleifer S. J., Miller N. E., Stein M.: Science 213, 1397, 1981.
- Khansari D., Murgu A. J., Faith R. E.: Immunol. Today 11, 170, 1990.
- Kiecolt-Glaser J. K., Glaser R., Strain E., Stout J., Tarr K., Holliday J., Speicher C.: J. Behav. Med. 9, 5, 1986.
- Kiecolt-Glaser J. K., Glaser R., Shuttlesworth E. C., Dyer C. S., Ogrocki P., Speicher C.: Psychosom. Med. 49, 523, 1987.
- Kiecolt-Glaser J. K., Speicher C. E., Holliday J. E., Glaser R.: J. Behav. Med. 7, 1, 1984.
- Kiecolt-Glaser J. K., Stephanes R. E., Lipetz P. D., Speicher C. E., Glaser R.: J. Behav. Med. 8, 311, 1985.
- Kobisch M., Novotny P.: Infect. Immun. 58, 352, 1990.
- Kusnecov A. W., Sivyer M., King M. G., Husband A. J., Cripps A. W., Clancy R. L.: J. Immunol. 130, 2117, 1983.
- Linn B. S., Jensen J.: Arch. Surg. 118, 405, 1983.
- Livnat S., Felten S. Y., Carlson S. L., Bellinger D. L., Felten D. L.: J. Neuroimmunol. 10, 5, 1985.
- Locke S. E., Kraus L., Leserman J., Hurst M. W., Heisal S., Williams R. M.: Psychosom. Med. 46, 441, 1991.
- Loeper M., Crouzon O.: Arch. Med. Exp. 16, 83, 1904.
- Mackinnon L. T., Chick T. W., van As A., Tomasi T. B.: Sports Training Med. Rehab. 1, 1, 1989.
- MacQueen G., Marshall J., Pedrue M., Siegel S., Bienenstock J.: Science 243, 83, 1989.
- Marple D. N., Aberle E. D., Forrest J. C., Blake W. H., Judge M. D.: J. Anim. Sci. 35, 576, 1972.
- Meyer R. J., Haggerty R. J.: J. Pediatr. 29, 539, 1962.
- Moldofsky H., Lue F. A., Davidson J. R., Gorczyński R. M.: FASEB J. 3, 1972-1977.
- Montaraz J. A., Novotny P., Ivanyi J.: Infect. Immun. 47, 744, 1985.
- Moore T. C.: Immunology 52, 511, 1984.
- Moore T. C., Spruck C. H., Said S. J.: Immunology 64, 475, 1988.
- Moore T. C., Whitley G. A., Lami J. L., Said S. J.: Immunopharmacology 20, 207, 1990.
- Nagy L. K., Walker P. D., Bhogal B. S., Mackenzie T.: Res. Vet. Sci. 24, 39, 1978.
- Orskov I., Orskov F., Smith H. W., Sojka W. J.: Acta Path. Microb. Scand. 83B, 31, 1975.
- Plamblad J., Cantell K., Strander H., Froberg J., Karlsson C. G., Levi L. i in.: J. Psychosom. Res. 20, 193, 1976.
- Plamblad J., Petrini B., Wasserman J., Akerstedt T.: Psychosom. Res. 41, 273, 1979.
- Puppo F., Gorsini G., Mangini P., Bottaro L., Barreca T.: Immunopharmacology 10, 119, 1985.
- Rahe R. H.: Psychosom. Med. 8, 2, 1972.
- Russel M., Dark K. A., Cummins R. W., Eelman G., Callaway E., Peeke H. V. S.: Science 225, 733, 1984.
- Schmale A. H., Iker H. P.: Psychosom. Med. 28, 714, 1966.
- Selye H.: Nature 138, 32, 1936.
- Smith H. W., Huggins M. B.: J. Med. Microbiol. 11, 471, 1978.
- Smith G. R., McDaniel S. M.: Psychosom. Med. 45, 65, 1983.
- Snow C.: J. Immunol. 135, 776S, 1985.
- Stead R. H., Bienenstock J., Stanis A. M.: Immunol. Rev. 100, 333, 1987.
- Thomson R. O., Batty I., Thomson A., Kerry J. B., Epps H. B. G., Foster W. H.: Vet. Rec. 85, 81, 1969.
- Wawrzekiewicz K., Wawrzekiewicz J.: Pol. Arch. Wet. 28, 5, 1988.
- Wawrzekiewicz K., Wawrzekiewicz J.: Comp. Immun. Mikrobiol. infect. Dis. 15, 31, 1992.
- Wawrzekiewicz J., Wawrzekiewicz K.: Medycyna Wet. 45, 605, 1989.
- Wawrzekiewicz K., Wawrzekiewicz J., Misiarz K.: Medycyna Wet. 44, 648, 1988.
- Wawrzekiewicz J., Wawrzekiewicz K., Sadzikowski Z.: Medycyna Wet. 47, 317, 1991.
- Wawrzekiewicz K., Wawrzekiewicz J., Ziolkowska G.: Medycyna Wet. 48, 14, 1992.
- Wawrzekiewicz K., Wawrzekiewicz J., Sadzikowski Z.: (Praca przygotowana do druku).
- Weiss J. M., Sundar S. K., Becker K. J., Cierpial M. A.: J. Clin. Psychol. 50, 43, 1989.
- Zatz M. M.: J. Med. Sci. 11, 1368, 1975.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz Wawrzekiewicz, ul. Chrobrego 1/19, 20-611 Lublin