

CONTRIBUTIONS ON THE IMMUNOLOGICAL CONSEQUENCES OF STRESS

Nicoleta IANOVICI, Alexandra Batalu*

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Center for Environmental Biology and Biomonitoring, Pestalozzi 16, Timișoara

* Corresponding author e-mail: alexandra.batalu96@e-uvv.ro

Received 20 July 2022; accepted 29 December 2023

ABSTRACT

This paper presents aspects of the current knowledge of psychoneuroimmunology related to acute stress and chronic stress. It also highlights the relationship between stress, immunity and clinical health in humans. The relationships between contextual factors and immune dysregulation are also addressed as part of ecoimmunological research. In the last part of the paper, the effects of stress on pathogenesis and immunity during infection are described, as well as early experimental evidence regarding the involvement of environmental stressors in the etiology of diseases in homeothermic animals.

KEYWORDS: psychoneuroimmunology, immunoecology, acute stress, chronic stress, inflammation, immunity, experimental animal models.

- 1. Psihoneuroimunologia, stresul acut și stresul cronic**
- 2. Stresul, imunitatea și sănătatea clinică**
- 3. Ecoimunologia, factorii contextuali și dereglarea imunitară**
- 4. Efectele stresului asupra patogenezei și imunității în timpul infecției**
- 5. Dovezi experimentale privind implicarea stresorilor de mediu în etiologia bolilor la animale homeoterme**

1. Psihoneuroimunologia, stresul acut și stresul cronic

Psihoneuroimunologia (PNI) este un domeniu de investigare interdisciplinar în legătură cu interacțiunile factori psihologici - sistem neuroendocrin - sistem imunitar și consecințele asupra funcției cerebrale superioare, a comportamentului și sănătății umane (Seiler și colab., 2020). Un accent principal în domeniul psihoneuroimunologiei a fost înțelegerea legăturii dintre stres și răspunsurile inflamatorii. Deși inflamația acută este un răspuns adaptiv la infecții sau vătămări fizice, răspunsurile inflamatorii exagerate sau prelungite sunt dăunătoare sănătății. Inflamațiile cronice secundare provocate de stresul de lungă durată sunt factori de risc pentru numeroase boli infecțioase, boli cardiovasculare, diabet, anumite tipuri de cancer și boli autoimune, precum și fragilitate generală sau mortalitate (Dhabhar, 2014). O posibilă explicație a mecanismului care leagă stresul cronic și inflamația la debutul unei game largi de boli este faptul că stresul pe termen lung are ca rezultat

rezistența receptorului glucocorticoid, care, la rândul său, determină dereglarea funcției axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA) și interferează cu reglarea corespunzătoare a inflamației (Cohen și colab., 2012).

Stresul este un concept larg care cuprinde circumstanțe dificile, provocate de stresori și răspunsul fiziologic sau psihologic la astfel de circumstanțe. La om, printre alte specii, unul dintre sistemele care răspund la astfel de circumstanțe este sistemul imunitar. Acesta cuprinde celule, proteine, organe și țesuturi care lucrează împreună pentru a oferi protecție împotriva bolilor și consecințelor acestora. Mai multe fațete ale sistemului imunitar uman au fost asociate empiric cu stresul (Jennifer și colab., 2015; Batalu & Ianovici, 2018).

În timpul **stresului acut** care durează câteva minute, anumite tipuri de celule sunt mobilizate în fluxul sanguin, pregătind potențial organismul pentru leziuni sau infecții pe parcursul răspunsului „luptă sau fugi” (Seegerstrom & Miller, 2004). Stresul acut crește, de asemenea, nivelul de citokine proinflamatorii în sânge (Steptoe și colab., 2007).

Stresul cronic este asociat cu niveluri mai ridicate de citokine proinflamatorii, dar cu consecințe potențial diferite asupra sănătății (Gouin, 2012). Inflamația este un răspuns necesar pe termen scurt pentru eliminarea agenților patogeni și inițierea vindecării. Însă inflamația cronică, sistemică, reprezintă dereglarea sistemului imunitar și crește riscul de boli cronice (Ershler, 1993). O altă consecință a stresului cronic este activarea virusurilor latente. Activarea latentă a virusului poate reflecta pierderea controlului imunologic asupra acestuia, iar activarea frecventă poate provoca uzura sistemului imunitar. Aceste răspunsuri nu sunt aceleași pentru toți indivizii (Pawelec, 2005).

În prezent, cercetările se îndreaptă spre o mai bună înțelegere a cine poate fi cel mai expus riscului de inflamație cronică și alte forme de dereglare imunologică, și de ce. Aceste întrebări sunt importante, nu numai pentru sănătate, ci și pentru longevitate. Există dovezi care sugerează că efectele imunologice ale stresului cronic pot stimula îmbătrânirea celulară și pot scurta lungimea telomerelor (Tomiyama și colab., 2012).

Sistemul nervos central (SNC), sistemul endocrin și sistemul imunitar sunt sisteme complexe care interacționează între ele. Evenimentele de viață stresante și emoțiile negative pe care le generează pot deregla răspunsul imun prin tulburarea interacțiunii sensibile dintre aceste sisteme (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005; Ianovici et al, 2022).

Un stresor poate fi definit ca un eveniment care depășește capacitatea percepută de individ de a face față (Lazarus & Folkman, 1984). Răspunsul la un stresor implică o varietate de mecanisme fiziologice adaptive, menite a restabili homeostazia. Există diferențe individuale. Aceste diferențe individuale în fiziologia stresului sunt, printre altele, legate de creier, care joacă un rol critic în evaluarea

stresorilor, precum și în modularea reactivității sistemului imunitar la amenințările fizice și sociale (Slavich & Irwin, 2014). În plus, anumite caracteristici ale unei situații sunt asociate cu răspunsuri majore la stres, inclusiv intensitatea, severitatea și predictibilitatea stresorului. Reactivitatea fiziologică la stresori se observă frecvent chiar și după expunerea repetată la același stresor (Dhabhar, 2014).

Experiența unei situații stresante, așa cum este percepută de creier, activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA) și axa medulară simpatico-suprarenală (SAM), care provoacă eliberarea de hormoni care modulează funcția imunitară incluzând hormonul adrenocorticotrop, cortizolul, hormonul de creștere, prolactina, epinefrină și norepinefrină (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005).

Cortizolul este un jucător cheie în răspunsul la stres. În prezența unei amenințări fizice sau psihologice, nivelurile de cortizol cresc pentru a oferi energia și substratul necesare pentru a face față stimulilor care provoacă stres sau pentru a scăpa de pericol. Cu toate acestea, deși o creștere indusă de stres a secreției de cortizol este adaptativă pe termen scurt, secreția excesivă sau prelungită de cortizol poate avea efecte paralizante, atât fizic, cât și psihologic (Hannibal și Bishop, 2014).

Imunitatea este rezistența naturală sau dobândită a unui organism la invadatori, boli și infecții bacteriene sau virale, având în același timp toleranță adecvată pentru a evita alergii și boli autoimune. Limfocitele sunt principalul tip de celule ale sistemului imunitar. Limfocitele T orchestrează răspunsul imun prin producția de citokine și stimulează limfocitele B să producă anticorpi și să semnaleze limfocitele natural killer (NK) pentru a distruge antigenele (Sompayrac, 2016). Limfocitele T ajutoare (Th) pot fi separate în celule Th1, care produc în principal IFN- γ , TNF și IL-2, respectiv Th2 care produc IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 și IL-13. De obicei, citokinele de tip 1 favorizează dezvoltarea unui răspuns imun celular puternic, în timp ce citokinele de tip 2 favorizează un răspuns imun umoral puternic (Spellberg & Edwards Jr., 2001). Stresul cronic poate suprima sau dereglă răspunsurile imune înnăscute și adaptative, modificând echilibrul citokinelor de tip 1 sau de tip 2, inducând astfel inflamații de grad scăzut și suprimând funcția celulelor imuno-protectoare (Dhabhar, 2014).

Modelele animale au furnizat dovezi convingătoare că mecanismele de stres bio-comportamentale și căile lor moleculare și celulare pot provoca comportamentul și boala în sine. Aceste studii experimentale au demonstrat în mod concludent că expunerea la stresul de restricție declanșează răspunsuri inflamatorii exagerate (Bartolomucci și colab., 2003). În plus, experimentele farmacologice au demonstrat pe deplin că șoarecilor injectați cu citokine proinflamatorii, inclusiv IL-1 β sau TNF, le-a scăzut activitatea motorie, activitatea socială, le-a redus aportul de alimente și apă, le-a crescut somnul în undă lentă, le-a modificat cogniția și le-a crescut sensibilitatea la durere. Aceste experimente evidențiază modul în care condițiile de inflamație

cronică pot induce boala și comportamente depresive ca răspuns la stresul cronic (Dantzer, 2009; Dantzer și colab., 2008).

Celulele imune au receptori pentru neurotransmițători și hormoni (norepinefrină, epinefrină și cortizol), care mobilizează traficul celulelor imune, pregătind corpul pentru un răspuns imun, dacă este nevoie. Dovezi recente arată că limfocitele își schimbă receptivitatea la semnalul neurotransmițătorilor și a hormonilor în timpul stresului (Dhabhar și colab., 2012; Rohleder, 2012).

Răspunsurile imunologice sunt costisitoare din punct de vedere biologic și energetic, iar în timp, stresul cronic produce modificări sistemice negative atât în traficul imunitar, cât și în țesuturile țintă. De exemplu, stresul a fost asociat cu relațiile problematice, interacțiuni sociale negative sau competitive, singurătate, durere, care, la rândul lor, au semnalat creșteri ale răspunsurilor proinflamatorii la stres (Jaremka și colab., 2013).

Oamenii sunt ființe sociale și au o nevoie fundamentală de a se simți conectați cu ceilalți. **Singurătatea** este definită ca o stare psihologică subiectivă, neplăcută, care decurge din discrepanța dintre relațiile sociale dorite și cele reale (Peplau și Perlman, 1982). Sentimentele cronice de singurătate sunt puternic legate de depresie și anxietate, idei și comportament suicidar, boli cardiovasculare, mortalitate (Meltzer și colab., 2013; Rudatsikira și colab., 2007; Holt-Lunstad și Smith, 2016; Patterson și Veenstra, 2010; Rico-Uribe și colab., 2018). Singurătatea prezice adesea sănătatea, separat de măsurătorile obiective ale izolării sociale, subliniind importanța experienței subiective a singurătății (Cacioppo și colab., 2015; O'Súilleabháin și colab., 2019). Deși mecanismele care stau la baza legăturii dintre singurătate și sănătate nu sunt pe deplin înțelese, tot mai multe dovezi sugerează că inflamația poate juca un rol semnificativ în această relație (Hawkley și Cacioppo, 2003; Hawkley și colab., 2007; Kiecolt-Glaser și colab., 2010; Cacioppo și Cacioppo, 2018).

Somnul este recunoscut din ce în ce mai mult ca piesă importantă a imunității la stres. Chiar și într-o noapte de privare totală de somn, s-a constatat creșterea semnificativă a numărului de neutrofile și scăderea funcției neutrofilelor la bărbații sănătoși (Besedovsky și colab., 2012; Ruiz și colab., 2012). În plus față de oboseală, somnolență excesivă în timpul zilei și tulburări cognitive, privarea de somn este asociată cu un risc crescut de consecințe negative asupra sănătății și mortalitate. Date epidemiologice și experimentale susțin asocierea privării de somn cu riscul de boli cardiovasculare (hipertensiune arterială și boală coronariană) și metabolice (obezitate, diabet zaharat de tip 2). Datele indică, de asemenea, un rol în riscul de accident vascular cerebral, cancer și boli neurodegenerative. Deprivarea de somn este, de asemenea, asociată cu tulburări psihopatologice și psihiatrice, inclusiv starea negativă, psihoza, anxietatea, comportamentul suicidar și riscul de depresie (Garbarino și colab., 2021). Un număr considerabil de studii axate pe insomnie și

deficiență de somn, au sugerat că formele cronice ale acestor afecțiuni sunt factori de risc pentru hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate, depresie sau boala Alzheimer. Dovezile asociază deficiența de somn cu alterarea imunității, ceea ce poate duce la o eficiență mai scăzută a vaccinării, precum și la un risc mai mare de boli autoimune. În plus, acele afecțiuni au fost identificate și ca factori de risc pentru alte disfuncții ale sistemului imunitar, cum ar fi artrita reumatoidă, boala inflamatorie intestinală sau boala Hashimoto (Kuna și colab., 2022).

Un răspuns la stres indus de **durere** este provocat de o percepție amplificată a durerii ca amenințătoare sau periculoasă și adesea se manifestă ca frică și evitarea stimulilor care provoacă durere. Literatura sugerează că răspunsurile psihosociale exagerate la durerea acută sunt dezadaptative și susceptibile să intensifice experiența durerii și să împiedice recuperarea. Un număr mare de studii care examinează factorii de risc pentru durere raportează o asociere între durerea musculo-scheletică și stresul psihosocial legat de durere, cum ar fi frica, catastrofizarea și copingul negativ. O mai bună înțelegere a rolului dăunător al unui răspuns exagerat la durere sau la factorii de stres care nu sunt legați de durere în perpetuarea durerii cronice și a dizabilității, necesită o înțelegere largă a mecanismelor simpatice, neuroendocrine și imunologice implicate. Modelul de evitare a fricii descrie 2 răspunsuri alternative la experiența durerii:

- un răspuns de evitare a fricii sau de catastrofizare poate prelungi experiența durerii și poate crește un ciclu de durere cronică și dizabilitate;
- confruntarea poate rupe ciclul durere-frică-evitare și poate promova recuperarea (Hannibal și Bishop, 2014).

2. Stresul, imunitatea și sănătatea clinică

Stresul psihologic a fost implicat în modificări imune în multe boli. Stresul induce modificări ale sănătății, care seamănă cu cele observate în bolile inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă (de Brouwer și colab., 2013; Straub, 2014). Funcția imună modificată poate duce la simptome exacerbate atât ale bolilor fizice, cât și ale celor psihologice. În sindromul intestinului iritabil, activitatea cortizolului în timpul stresului este asociată cu o creștere a simptomelor gastrointestinale (Kennedy și colab., 2014). Nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii care rezultă din stres au fost implicate recent în etiologia schizofreniei și a modificărilor cerebrale legate de schizofrenie (Fineberg & Ellman, 2013). S-a demonstrat că stresul cronic crește riscul de apariție a bolilor autoimune. Persoanele cu o boală autoimună par să aibă dificultăți în reglarea răspunsurilor lor imune după expunerea la stresori. În scleroza multiplă (SM), neuropeptidele secretate sub stres activează celulele gliale pentru a elibera molecule inflamatorii care au ca rezultat inflamația creierului și agravează patologia SM (Dhabhar, 2014; Karagkouni și colab., 2013).

Stresul si vindecarea rănilor. Vindecarea rănilor este un proces de importanță vitală în timpul recuperării, după o vătămare sau după o intervenție chirurgicală. Vindecarea precară este asociată cu risc crescut de infectare a plăgilor și alte complicații, disconfort, prelungirea spitalizării și întâzieri în revenirea la activitățile normale. Convergența dovezilor din studiile observaționale, experimentale și intervenționale indică faptul că stresul și alți factori comportamentali pot împiedica procesele de vindecare a rănilor și pot compromite imunitatea pe căi fiziologice multiple (Walburn și colab., 2009; Tevis & Kennedy, 2013).

Vindecarea rănilor progresează prin mai multe faze secvențiale și suprapuse, inclusiv inflamații, proliferare și regenerare. Imunitatea celulară joacă un rol important în reglarea vindecării rănilor prin producerea de citokine proinflamatorii și chemokine (de exemplu, factorul de creștere derivat plachetar - PDG; factorul de creștere transformant - TGF; factorul de creștere endotelială vasculară; IL-1 β ; IFN- γ ; TNF; IL-8). Acești factori acționează ca chimio-atractive pentru migrația fagocitelor și a altor celule către locul plăgii, începând faza proliferativă care implică recrutarea și replicarea celulelor necesare regenerării țesuturilor și regenerării capilare (Gethin, 2012). Inflamarea este o condiție necesară pentru vindecare. Citokinele proinflamatorii ajută la protejarea împotriva infecției și pregătesc țesutul rănit pentru vindecare, îmbunătățind recrutarea și activarea fagocitelor. Din păcate, stresul perturbă producerea de citokine proinflamatorii care sunt esențiale pentru vindecarea rănilor și, atunci când sunt dereglate, impun o întâziere considerabilă în repararea plăgii (Gouin & Kiecolt-Glaser, 2011).

Relevanța clinică a relației dintre stres și vindecarea rănilor a fost demonstrată în mai multe studii. Într-un experiment, indivizii cu o viteză de „vindecare lentă” au avut nivelul de stres mai ridicat și niveluri mai mari de cortizol la trezire, indicând un rol cheie al cortizolului în procesul de vindecare cutanată (Ebrecht și colab., 2004). Un studiu complex a întărit aceste constatări, sintetizând 17 articole care au documentat modul în care stresul este asociat semnificativ cu vindecarea întârziată și dereglarea biomarkerilor cruciali pentru vindecarea rănilor. Aceste date confirmă și alte rezultate anterioare, conform cărora vindecarea femeilor care se confruntă cu stres pe termen lung în urma îngrijirii unei rude cu boala Alzheimer, durează cu 24% mai mult decât vindecarea unei răni dermice standard. În plus, leucocitele îngrijitorilor din sângele periferic au produs mai puțin IL-1 β (Kiecolt-Glaser și colab., 1995).

Complicațiile chirurgicale reprezintă provocări semnificative pentru pacienții supuși la tratamente chirurgicale și pot contribui la anxietate și depresie (Pinto și colab., 2016). Într-un studiu observațional care a implicat pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, indivizii cu simptome depresive la externare au avut mai multe infecții și întâzieri în vindecarea rănilor, în primele șase săptămâni de la intervenția chirurgicală decât persoanele care au raportat mai puțină

suferință (Doering și colab., 2005). În plus, durerea asociată cu intervenția chirurgicală poate genera în sine suferință psihologică, ceea ce s-a dovedit că influențează în continuare vindecarea rănilor. Un studiu prospectiv care a implicat femei care au fost supuse unei operații de bypass gastric a relevat că durerea acută mai mare imediat după operație și durerea persistentă în cele patru săptămâni de după intervenția chirurgicală, au fost asociate cu vindecarea mai lentă (McGuire și colab., 2006).

Stresurile acute și cronice pot avea un impact negativ asupra procesului de vindecare a rănilor, prin întreruperea cascadei inflamatorii care este fundamentală pentru repararea plăgii. Aceste descoperiri evidențiază importanța abordării în timp util a nevoilor psihologice ale pacienților, atât înainte cât și imediat după operație, pentru a preveni perturbarea imunității legate de stres.

Stresul și agenții infecțioși. Stresul poate de asemenea să deregleze răspunsurile imunitare umorale și celulare la agenți patogeni, crescând riscul de boli infecțioase, inclusiv gripa și răceala comună (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005). Asocierea dintre stresul psihologic și sensibilitatea la frig este recunoscută de multă vreme (Cohen și colab., 1991). Singurătatea este un alt factor de risc. Într-un studiu s-a putut demonstra că singurătatea prezice simptome de răceală autoraportate după o provocare virală, sugerând că simptomele de răceală sunt mai severe în rândul celor care se simt singuri (LeRoy și colab., 2017).

Vaccinarea împotriva virusului gripal reduce atât riscul, cât și severitatea infecției, scăzând astfel riscul de spitalizare și deces. Eficacitatea vaccinului are o importanță deosebită în rândul grupurilor cu risc ridicat, inclusiv la femeile însărcinate și la adulții în vârstă. Cu toate acestea, eficacitatea protectoare a vaccinurilor antivirale depinde de capacitatea lor de a induce răspunsuri imunitare atât umorale, cât și mediate celular (Lambert și colab. 2012). O metaanaliză a 13 studii a concluzionat că efectul stresului asupra răspunsurilor anticorpilor la vaccinarea împotriva virusului gripal corespunde răspunsurilor adecvate de anticorpi cu 41% la persoanele stresate față de 59% la indivizii mai puțin stresate, cu efecte similare în rândul adulților și tinerilor (Pedersen și colab., 2009). Mai mult, stresul psihologic și vulnerabilitățile biocomportamentale, care apar din cauză că sunt mai în vârstă sau sedentare, s-au dovedit, în mod independent, că modifică răspunsurile imune la vaccinarea împotriva gripei (Segerstrom și colab. 2012). În plus, studiile efectuate la adulți și adolescenți au confirmat că emoțiile negative, inclusiv anxietatea și depresia, pot modula răspunsurile anticorpilor și ale celulelor T la vaccinările antivirale, ceea ce duce la suprimarea răspunsurilor imune (O'Connor și colab., 2014). Interesant, o intervenție de masaj de 4 săptămâni la studenți care au dat examene a fost asociată cu suferință redusă și răspunsuri sporite de anticorpi după un vaccin împotriva hepatitei B (Loft și colab., 2012). Efectele pozitive ale altor terapii, incluzând Tai Chi, Qi Gong, meditație și Yoga, asupra sistemului imunitar și a

răspunsurilor anticorpilor specifici la vaccinuri au fost, de asemenea, documentate într-o metaanaliză (Morgan și colab., 2014).

Virusurile herpetice presupun o stare latentă după infecția inițială (Grinde, 2013). După infecția primară, virusul herpetic continuă să locuiască în limfocitele B din sânge. În condiții normale de sănătate, reactivarea și replicarea virusului Epstein-Barr este prevenită de sistemul imunitar celular, orchestrat în mare parte prin celule T citotoxice cu memorie specifică și celule natural killer; astfel, indivizii cu infecții cu herpesvirus rămân în general asimptomatici (Glaser și colab., 1993). Cu toate acestea, în condiții stresante, activitatea imunitară supresivă poate fi redusă, permițând reactivarea virusului.

Literatura de specialitate confirmă faptul că factorii de stres psihosociali prevăd reactivarea virusurilor latente. De exemplu, starea de sănătate autoraportată a fost asociată cu reactivarea mai mică a herpesvirusurilor latente și a inflamației (Murdock și colab., 2016). Au fost observate titruri crescute de anticorpi împotriva antigenului capsidic al virusului Epstein-Barr în contextul depresiei, al stresului perceput, al adversității la copii, în deprimare sau divorț, pe perioada examenelor, la anxietatea de atașament, și la discriminarea percepută (Brook și colab., 2017). Studiile efectuate pe subiecți umani și animale arată că stresul poate modula expresia herpesvirusurilor în stare latentă, reglând răspunsurile specifice ale celulelor T la virus, într-o măsură care este suficientă pentru a duce la activarea virală.

Virusul imunodeficienței umane (HIV) rămâne într-o stare latentă în organism după infecția primară. Deoarece indivizii infectați cu HIV pot avea niveluri mai scăzute de celule T, celule care sunt importante pentru a combate infecțiile, există un interes deosebit dacă stresul cronic și depresia - care sunt, de asemenea, cunoscute pentru a suprima sistemul imunitar uman - pot afecta progresia bolii HIV. Într-adevăr, există un număr substanțial de dovezi care indică o relație între stresul cronic și rata progresiei bolii HIV. În special, evenimentele de viață stresante sunt considerate a avea impact important asupra anumitor markeri biologici ai bolii: încărcătura virală și numărul de celule CD4 (Kołodziej, 2016). Depresia este foarte răspândită în rândul pacienților HIV-pozitivi. Depresia este asociată cu markeri inflamatori crescuți ca de exemplu, IL-1 β ; CRP; TNF; IL-6 (Slavich & Irwin, 2014), care pot modifica funcția limfocitelor și pot scădea activitatea celulelor NK, contribuind la evoluția bolii HIV și la mortalitatea acestor pacienți (Arseniou și colab., 2014). Aceste constatări sunt coroborate printr-un studiu care a investigat norepinefrina, cortizolul, depresia, lipsa de speranță, apariția evenimentelor din viață ca predictor ai evoluției HIV. Autorii au descoperit că norepinefrina, depresia, lipsa de speranță și evitarea copingului au prezis în mod semnificativ o rată mai mare de scădere a limfocitelor CD4 și creșterea încărcăturii virale, demonstrând un efect robust al stresului cronic asupra progresiei bolii HIV (Ironson și colab., 2015). Stresul nu poate doar să crească susceptibilitatea la boli după expunerea la agenți infecțioși,

ci și să inhibe răspunsurile anticorpilor și celulelor T la vaccinuri, să permită reactivarea herpesvirusurilor latente și să influențeze evoluția bolii asociate cu HIV.

Stresul și bolile cardiovasculare. Boala cardiovasculară (BCV) este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Inflamația cronică este implicată în legătura dintre stres și BCV prin contribuții la apariția timpurie, progresia și complicațiile trombotice ale aterosclerozei (Liu și colab., 2017). IL-6 și CRP, doi biomarkeri importanți ai inflamației, sunt considerați a fi potențial predictivi ai aterosclerozei (Nadrowski și colab., 2016). De importanță clinică sunt efectele biologice ale stresului care nu există în mod izolat și sunt adesea agravate de comportamente nesănătoase, inclusiv alimentația precară, activitatea fizică inadecvată, consumul de tutun și nerespectarea conformă a schemei de tratament (Lagraauw și colab., 2015).

Cercetările epidemiologice din ultima jumătate de secol au legat definitiv stresul cronic și alți factori psihosociale de incidența crescută a bolii coronariene. De exemplu, persoanele expuse la stresuri legate de muncă, inclusiv munca pe schimburi, conflictul la locul de muncă și cerințele mari combinate cu un control scăzut, prezintă risc pentru creșteri CRP și IL-6, precum și BCV (Kivimaki & Kawachi, 2015). Multe dovezi sugerează că adversitatea în copilărie, în special abuzul fizic și sexual sever, conferă risc pentru boli cardiovasculare, în special în rândul femeilor (Garad și colab., 2017). În mod similar, în rândul adulților cu o mai mare adversitate sau traumatism din copilărie, s-a observat un risc crescut de simptome depresive, CRP seric mai mare, nivelul seric IL-6 mai mare (Janusek și colab., 2017). Aceste rezultate aruncă lumină asupra mecanismelor epigenetice potențiale care ar putea lega adversitatea din copilărie cu riscuri crescute pentru boala inflamatorie la vârsta adultă.

Stresul și bolile metabolice. Diabetul zaharat de tip 2 (T2DM) este o afecțiune metabolică cronică care rezultă din dereglarea secreției și acțiunii insulinei. Literatura de specialitate sugerează că stresul joacă un rol în etiologia T2DM, atât ca predictor cât și ca factor prognostic. Căile biologice legate de stres, inclusiv activarea cronică a axei HPA, care poate duce la producția dereglată de cortizol și disfuncție neuroendocrină, au fost posibile cauze pentru contribuția patogenezei T2DM (Hackett & Steptoe, 2017). De exemplu, rezistența la insulină se dezvoltă frecvent în timpul stresului acut sau cronic (Tsuneki și colab., 2013). Mai mult decât atât, obezitatea coincide frecvent la pacienții cu T2DM, iar țesutul adipos este o sursă majoră de inflamație, inclusiv CRP, IL-1 β și IL-6, susținând o legătură între T2DM și inflamație (Donath & Shoelson, 2011).

Rezultatele obținute din metaanalize sugerează că depresia contribuie în continuare la un risc crescut de diabet zaharat (Bădescu și colab., 2016). S-a constatat că expunerea la stres în copilărie constituie un factor de risc pentru obezitate și diabet. Experiența adversă în copilărie crește riscul pentru diabet de tip 1 în timpul copilăriei (Nygren și colab., 2015). O altă revizuire a literaturii a relevat o

asociere semnificativă între expunerea la condiții adverse a copilului și un risc crescut de T2DM la vârsta adultă (Hughes și colab., 2017). Expunerea fetală la concentrații mari de glucocorticoizi materni, precum și obezitatea, au fost asociate cu greutatea scăzută la naștere, care la rândul său este asociată cu un risc crescut de hipertensiune, diabet și boli cardiometabolice la vârstă adultă (Zöller și colab., 2015). Cu toate acestea, mecanismele pentru aceste efecte nu sunt încă pe deplin înțelese.

Stresul și cancerul. Cercetările efectuate în ultimii 30 de ani în domeniul psihoneuroimunologiei au contribuit la înțelegerea considerabilă a efectului stresului asupra biologiei cancerului și au identificat factori psihosociale, inclusiv stresul, depresia și lipsa sprijinului social, ca factori de risc pentru progresia tumorilor (Moreno-Smith și colab., 2010). Hormonii de stres au multiple efecte asupra biologiei tumorale umane. Astfel, prin mecanisme mediate adrenergice și glucocorticoizi, activarea sistemului nervos simpatic (SNS) poate modifica mecanismele de apărare imună și capacitățile imunitare antitumorale, cu implicații în progresia tumorii (Lutgendorf & Andersen, 2015).

Stresul cronic poate crește inflamația și poate modifica răspunsurile imune de protecție și, prin urmare, poate crește sensibilitatea la anumite tipuri de cancer prin suprimarea citokinelor de tip 1 și a limfocitelor T protectoare și creșterea funcției limfocitelor T reglatoare sau supresoare (Dhabhar, 2014). Nivelul crescut de catecolamină a fost legat de apoptoza limfocitelor T, a modificat distribuția limfocitelor NK și a granulocitelor, a suprimat activitatea limfocitelor NK și toate mecanismele de apărare importante împotriva tumorilor și metastazelor (Elenkov & Chrousos, 2002; Radojevic și colab., 2014). Mai mulți mediatori inflamatori incluzând IL-6, IFN- γ , IL-12 și TNF sunt implicați în creșterea și progresia tumorii (Cash și colab., 2015).

Sistemul imunitar joacă un rol critic în apariția și progresia tumorilor imunogene, inclusiv cancerul de piele (Song și colab., 2016). Stresul cronic poate modifica reacția imunitară specifică antitumorală la tumorile imunogene. Studii preclinice și clinice oferă dovezi că stresorii comportamentali pot influența microambientul tumoral. În timp ce multe lucrări inițiale s-au concentrat pe efectele directe ale catecolaminelor și a altor mediatori ai stresului asupra evoluției cancerului, lucrările ulterioare au identificat că microambientul tumoral este un reglator critic al progresiei cancerului și metastazelor (Wang și colab., 2017). Microambientul tumoral are un rol pivot în reglarea creșterii, invaziei și metastazelor celulelor tumorale (Mostofa și colab., 2017).

3. Ecoimunologia, factorii contextuali și dereglarea imunitară

Imunologia ecologică (sau ecoimunologia) cuprinde abordări diverse, la mai multe niveluri de organizare biologică, de la studii comparative privind evoluția

imunității până la investigații ale dinamicii fiziologice pe termen scurt a indivizilor. Prin urmare, este o abordare cu adevărat integrativă a înțelegerii proceselor biologice. Interesele actuale ale domeniului sunt (Brock et al, 2014):

- variațiile imunității în funcție de caracteristicile de mediu ale habitatelor ocupate de gazde, perioada anului, strategia de viață, stadiul vieții, costurile evolutive ale imunității;
- interacțiunile imune cu sistemul neuroendocrin, răspunsurile la stres, fiziologia reproducerii și comportamentul social.

În ultimii ani, s-a acordat o atenție sporită relevanței imunității ecologice în relația dintre stres și imunitate. Imunitatea ecologică se bazează pe premisa că răspunsurile imune sunt costisitoare din punct de vedere energetic și că (in)adaptabilitatea răspunsurilor imune la stres este determinată de raporturile dintre costuri și beneficii (Straub și colab., 2010). În istoria umană timpurie, mulți stresori puneau în pericol viața: fie erau mâncați de un prădător, fie erau excluși din grup sau erau biruiți de înfometare. Răspunsul adecvat la unii dintre acești factori de stres a necesitat activarea luptei „fight or flight”, costisitor din punct de vedere energetic și modificări imunologice care ar fi putut proteja împotriva infecțiilor secundare ale rănilor. Cu toate acestea, costurile energetice ale sistemului imunitar în timpul acțiunii altor tipuri de stresori (de exemplu, excluderea socială) care au dus la o disponibilitate mai mică a resurselor energetice ar fi putut fi contraproductive. Astfel, reglarea răspunsurilor imune ar putea fi adaptativă evolutiv.

Cercetările efectuate, au evidențiat că, în condiții de înfometare, răspunsurile imune au accelerat timpul de la înfometare până la moarte, ceea ce sugerează că alocarea de energie pentru sistemul imunitar în aceste condiții a fost inadapată (Moret & Schmid-Hempel, 2000). Deși resursele energetice sunt abundente în mediul modern, încă se pot găsi dovezi fiziologice ale acestor compromisuri ecologice din mediul ancestral. De exemplu, la oamenii contemporani, eforturile costisitoare, cum ar fi construirea și menținerea unei rețele sociale mari sau persistența provocărilor nerezolvabile pot fi asociate cu scăderi ale unor parametri imunitari (Segerstrom, 2005). Condițiile ecologice și disponibilitatea resurselor pot modela funcționarea imună în moduri care rămân relativ neexplorate (Demas & Carlton, 2015).

Evenimente stresante de viață. Mulți specialiști au studiat legăturile dintre evenimentele majore ale vieții și inflamații. Îngrijirea unei persoane dragi cu o afecțiune medicală cronică, cum ar fi soțul cu demență, este caracterizată în mod obișnuit prin schimbări semnificative de viață și izolare socială (Holmes & Rahe, 1967). Stresul cronic al îngrijitorilor a fost legat de exacerbară creșterilor tipice legate de vârstă a nivelurilor serice ale IL-6 și CRP, oferind o cale fiziologică plauzibilă prin care stresul cronic poate duce la o sănătate precară (Gouin și colab., 2012). În mod analog, pierderea soțului este considerată ca una dintre cele mai

stresante provocări din viață (Holmes & Rahe, 1967). Într-adevăr, pierderea a fost asociată cu o inflamație crescută, precum și rate crescute ale afecțiunilor inflamatorii cronice, inclusiv diabetul de tip 2, bolile cardiovasculare și cancerul, în primii trei ani de la deces (Cohen și colab., 2015; Stahl și colab., 2016).

Dovezi puternice indică faptul că expunerea la traume la vârsta adultă crește riscurile pentru morbiditatea psihică și sănătatea precară (Flory & Yehuda, 2015). Trauma și tulburarea de stres posttraumatică (PTSD) au fost legate de riscurile crescute de depresii și tulburări cardiovasculare (Edmondson & von Kanel, 2017). Într-un studiu care a implicat supraviețuitorii atentatului din 11 septembrie 2001, au fost observate răspunsuri modificate ale cortizolului salivar la activarea traumei (indusă de amintiri ale traumatismelor printr-un interviu standard), cu efecte mai puternice la cei cu PTSD comorbid și depresie (Dekel și colab., 2017).

Experiențe adverse în copilărie. Stresul care apare timpuriu (maltratare, sărăcie și alte experiențe adverse) are consecințe imunologice care pot fi observate, atât pe termen scurt cât și pe termen lung. Când celulele imune au fost stimulate in vitro, celulele de la copiii care au prezentat *lupus sistemic eritematos* (LSE) au produs mai multe citokine inflamatorii (Carlsson și colab., 2014). Un studiu relativ recent asupra efectelor bullying-ului, sugerează că victimizarea cronică prevede o creștere mai accentuată a CRP în copilărie, până la vârsta adultă tânără (Copeland și colab., 2014). Nivelurile de anticorpi ale virusului Epstein-Barr (EBV) la un eșantion de adulți tineri au fost diferite, în funcție de tipul, sincronizarea și frecvența expunerii la LSE. Persoanele expuse la abuz sexual de mai mult de 10 ori, precum și cele abuzate fizic la vârste cuprinse între 3 și 5 ani, au avut niveluri ridicate de anticorpi împotriva EBV ca adulți (Slopen și colab., 2013). La adulți, o metaanaliză între LSE și inflamație, a găsit o asociere pozitivă între maltratare și mai mulți markeri inflamatori, cu cea mai robustă asociere pentru CRP (Coelho și colab., 2014). Studii recente au investigat mecanismele care leagă LSE de modificările imunitare în timp, precum și examinarea dereglării inflamatorii ca o cale prin care LSE afectează prevalența și efectele bolilor la adulți (Raposta și colab., 2014; Fagundes & Way, 2014).

Adversitatea timpurie conferă risc pentru boli fizice și psihice la vârsta adultă, cu efecte mai puternice în rândul celor care se confruntă cu multiple adversități (Ehrlich și colab., 2016; Hughes și colab., 2017). Căile inflamatorii sunt implicate în aceste legături. Metaanaliza a 25 de studii a concluzionat că adversitatea timpurie a vieții contribuie la creșterea semnificativă a CRP, IL-6 și TNF, la vârsta adultă (Baumeister și colab., 2016). Diferite tipuri de expunere la traumatisme au afectat diferiți markeri inflamatori: abuzul fizic și sexual au fost asociați cu creșterea semnificativă a TNF și IL-6, dar nu și a CRP (Baumeister și colab., 2016). Rezultate similare au fost raportate de Lin și colaboratorii (2016), care au descoperit că adulții care au suferit adversități în copilărie aveau niveluri ridicate de CRP și aveau

aproape de trei ori mai multe șanse să fi avut traume ca adult, în raport cu cei fără experiențe adverse din copilărie.

Fumatul și obezitatea par să medieze parțial această relație. Mai multe studii oferă dovezi că adversitatea timpurie specifică, inclusiv statutul socio-economic scăzut în copilărie și abuzul copilăriei, afectează nivelul CRP prin comportamente nesănătoase (Brummett și colab., 2013; Matthews și colab., 2014). Reactivitatea emoțională și fiziologică accentuată la stres, conduce la expresia unui fenotip tot mai proinflamatoriu (Slavich & Irwin, 2014). În conformitate cu această presupunere, Shapero și colaboratorii (2014) au raportat că indivizii cu abuz emoțional mai sever în copilărie au înregistrat creșteri mai mari ale simptomelor depresive atunci când se confruntă cu un stresor, ceea ce implică importanța abuzului emoțional ca indicator al reactivității la evenimentele de viață stresante. În plus, persoanele care au suferit adversități în copilărie pot avea mai puține resurse sociale și psihologice la dispoziția lor pentru a face față stresului (Fagundes și colab., 2013b).

Stresul intens și cronic în anii copilăriei, par să aibă efecte neurobiologice de lungă durată și crește riscul de morbiditate ulterioară și mortalitate. Un alt efect important este faptul că expunerea la stres în copilărie poate modifica răspunsurile comportamentale și fiziologice la stresul acut și cronic la vârsta adultă, ceea ce poate determina ulterior riscul de boală (Raposa și colab., 2014).

Sarcina. Perioada prenatală este un moment critic pentru neurodezvoltare și, ca atare, reprezintă o perioadă de vulnerabilitate în timpul căreia s-a descoperit că o gamă largă de expuneri exercită efecte pe termen lung asupra dezvoltării creierului și comportamentelor. Stresul matern în timpul sarcinii este asociat cu riscuri pentru sănătatea mamei și rezultatele nașterii, precum și cu diverse rezultate negative asupra sănătății și comportamentului la urmași (Christian, 2015). În timpul sarcinii, sistemul imunitar suferă adaptări substanțiale. În condiții normale, sarcina este caracterizată de creșteri ale mediatorilor inflamatori circulanți în raport cu non-sarcina (Christian & Porter, 2014). Cu toate acestea, inflamația excesivă sau abaterile în traiectoriile inflamatorii ale schimbării de-a lungul sarcinii au fost asociate cu hipertensiune gestațională, avorturi spontane, nașteri premature și influențe adverse asupra dezvoltării fetale. Stresul, anxietatea și depresia în sarcină sunt factori de risc considerabili pentru rezultatele adverse, atât pentru mame, cât și pentru bebeluși și sunt asociați cu gestație mai scurtă și cu deficiențe de neurodezvoltare fetală (Christian, 2012).

Inflamația este un mecanism probabil prin care stresul poate promova aceste rezultate negative asupra sănătății (Christian și colab., 2009). Răspunsurile inflamatorii la vaccinul împotriva virusului gripal s-au dovedit a fi ușoare, tranzitorii și, în general, similare la femeile însărcinate și cele care nu sunt însărcinate. Vaccinarea antigripală sezonieră oferă un model util cu care să se studieze diferențele individuale în răspunsurile inflamatorii în timpul sarcinii. Într-un

studiu privind vaccinul împotriva gripei la femeile însărcinate (Christian și colab., 2013a), s-a demonstrat că femeile cu procentul cel mai ridicat de simptome depresive au avut răspunsuri inflamatorii semnificativ mai mari, așa cum este indicat de nivelurile serice crescute ale factorului inhibitor al migrației macrofagelor (MIF) la o săptămână după vaccinare. Astfel, femeile cu simptome depresive pot fi mai vulnerabile la sechelele negative ale bolilor infecțioase în timpul sarcinii. În mod similar, la femeile însărcinate, a fost raportată o reactivare mai mare a EBV în asociere cu depresia maternală sau suferința și discriminarea rasială percepută. În special, acest efect a fost semnificativ mai puternic în rândul femeilor afro-americane care au raportat o discriminare rasială mai mare (Christian și colab., 2012).

Alți factori de risc pot media asocierea între stresul cronic și inflamația la gravide. Obezitatea, conceptualizată ca un stres fiziologic, a fost legată de creșteri considerabile ale markerilor inflamatori circulatorii, în special IL-6, pe parcursul sarcinii și postpartum. Stresul psihic și obezitatea pot interacționa sinergic, ducând la efecte mai pronunțate în rândul femeilor cu ambii factori de risc (Mitchell & Christian, 2018). În plus, obezitatea crește riscurile de hipertensiune gestațională și diabetul gestațional pe căi inflamatorii. Cel mai important, inflamația indusă de obezitate este transmisă copilului și poate afecta potențial funcția imună, metabolismul și dezvoltarea cognitivă (Christian, 2015). În plus, este bine stabilit că un somn de slabă calitate declanșează inflamații. În consecință, s-a descoperit că o dereglare imună indusă de privarea de somn este predictivă pentru nașterea prematură. Acest efect, din nou, a fost deosebit de pronunțat la femeile afro-americane (Blair și colab., 2015). Într-adevăr, relația dintre răspunsurile inflamatorii induse de stres s-a dovedit a fi mai robustă la minoritățile rasiale, ceea ce plasează aceste femei la un risc mai mare de a-și naște pruncii înainte de termen (Christian și colab., 2013b).

Sănătatea autoevaluată este un predictor fiabil al stării de sănătate, inclusiv morbiditatea și mortalitatea (Nielsen și colab., 2008). S-a dovedit că o sănătate mai slab autoevaluată este asociată cu IL-1 β seric, semnificativ mai mare la femeile însărcinate în timpul celui de-al doilea trimestru, ceea ce sugerează influența inflamației asupra sănătății autoevaluate, înainte de apariția semnelor obiective și cuantificabile de boală (Christian și colab., 2013c).

Studiile sugerează că femeile însărcinate care prezintă factori de risc psihosociale pot experimenta o expunere zilnică mai mare la mediatorii inflamatori. Este esențial să se identifice markerii biologici, simptomele și pragurile de diagnostic care justifică intervenția prenatală și să se dezvolte strategii eficiente de screening și intervenție pentru a preveni rezultatele adverse asociate stresului la mame și copiii lor.

Stresul și imunosenescența. Pe măsură ce oamenii îmbătrânesc, sunt mai puțin capabili să ofere răspunsuri imune adecvate la stresori fizici sau psihologici. Stresul psihologic afectează organismele într-o manieră similară cu efectele vârstei

cronologice, iar îmbătrânirea cronologică cuplată cu stresul cronic accelerează îmbătrânirea imunologică. Cercetările au sugerat că adulții vârstnici nu sunt capabili să stopeze producția de cortizol ca răspuns la stres. Cortizolul este antiinflamator dar creșterile cronice pot duce la o acumulare de hormoni de stres, la creșterea producției de citokine inflamatorii care compromit răspunsul imunitar (Vitlic și colab., 2014). Adulții vârstnici trebuie să ofere adesea îngrijire de lungă durată partenerului bolnav. Îngrijirea acordată a fost asociată cu un număr de anticorpi și răspunsuri semnificativ mai mici după vaccinare (Wong și colab., 2012). De asemenea, îngrijitorii trec prin procese de vindecare a rănilor mai lungi, proliferarea limfocitelor este mai scăzută, nivelul citokinelor proinflamatorii este în creștere și are loc o mai mare reactivare a virusurilor latente (Kiecolt-Glaser și colab., 2014).

O direcție importantă în cercetarea îmbătrânirii implică o examinare a telomerelor. Lungimea acestora a fost utilizată ca măsură a îmbătrânirii biologice și este asociată cu factori psihologici, fiziologici și sociali. Stresul cronic este legat de lungimea scurtată a telomerelor și de incidența crescută a bolilor, la adulții mai în vârstă. Factorii socio-economici, cum ar fi starea civilă și venitul, au fost asociați cu lungimea telomerelor: cei căsătoriți pentru perioade mai lungi de timp și care câștigă mai mulți bani, sunt biologic mai tineri decât alții din cohorta lor (Yen & Lung, 2013). Acest lucru sugerează că statutul socio-economic scăzut poate accelera îmbătrânirea în unele populații. Cu toate acestea, studiile de până acum au găsit această legătură doar la caucazieni și hispanici, dar nu și la afro-americani (Caroll și colab., 2013).

S-a dovedit că stresul cronic suprimă și degradează funcția imunitară prin afectarea imunoselecției (Mathur și colab., 2016). Termenul de *imunoselecție* se referă la o pierdere a funcției imunitare care apare de obicei la persoanele în vârstă. Declinul funcției limfocitelor T este o caracteristică a imunosenescentei (Wu & Meydani, 2008). De obicei, persoanele în vârstă de peste 65 de ani, în comparație cu alte grupe de vârstă, au o creștere de 2-4 ori a nivelurilor circulante ale citokinelor proinflamatorii, cum ar fi, TNF, IL-6, CRP și amiloidul seric A (SAA). La rândul lor suprimă funcția celulelor imunoprotectoare și perturbă capacitatea organismului de a se apăra de microorganisme și paraziți (Michaud și colab., 2013). Ca urmare, deteriorarea funcției imune asociată vârstei contribuie la multe boli și face persoanele în vârstă mai vulnerabile la atacuri suplimentare: stres, medicamente imunosupresoare, boli infecțioase (Burlison și colab., 2002). Poate fi afectat, de asemenea, sistemul nervos central și mecanismele fiziopatologice ale tulburărilor neurodegenerative, inclusiv boala Alzheimer (McCaulley & Grush, 2015).

Epel și colegii săi (2004) au demonstrat că stresul cronic la femeile sănătoase aflate în premenopauză a fost asociat semnificativ cu stresul oxidativ mai ridicat, activitatea telomerazei mai mică și o lungime mai mică a telomerelor. Alte studii au demonstrat că adversitățile din copilărie au consecințe considerabile pentru

îmbătrânirea celulelor în viața adultă și că prezența mai multor adversități din copilărie este legată de telomerele mai scurte, ceea ce subliniază cum experiențele adverse ale copilăriei pot genera vulnerabilitate continuă până la vârsta adultă înaintată (Kiecolt-Glaser și colab., 2011).

Având în vedere impactul negativ clar al stresului asupra funcției imunitare și a sănătății, intervențiile care abordează stresul din perspectivă psihosocială, fizică, nutrițională și farmacologică, au importanță clinică. Pentru a gestiona în mod corespunzător stresul, atât la persoanele sănătoase, cât și la persoanele bolnave, abordările multidisciplinare, care includ tratamentul psihofarmacologic, terapia cognitivă comportamentală, tehnicile de relaxare, trebuie furnizate într-un stadiu timpuriu. Intervențiile psihologice, meditația și yoga, s-a demonstrat că îmbunătățesc funcția imună, inclusiv la persoane sănătoase, la femei expuse la traume și la pacienți cu cancer (Kiecolt-Glaser și colab., 2010; Gallegos și colab., 2015; Rosenkranz și colab., 2016; Chaoul și colab., 2014; Rosenkranz și colab., 2016).

Exercițiul fizic prezintă o intervenție promițătoare pentru a contracara efectele dăunătoare ale stresului cronic. A fost examinată capacitatea exercițiilor fizice de a intensifica răspunsurile imune atunci când sunt efectuate în mod regulat și cu moderație. Efectele benefice ale exercițiilor asupra reducerii stresului, inflamației și bunăstării generale au fost găsite la persoane în vârstă, pacienți cu T2DM și pacienți cu cancer. Exercițiile fizice reprezintă o intervenție comportamentală puternică, cu potențialul de a îmbunătăți funcția imunitară atât la persoanele sănătoase cât și la cele obeze și vârstnice, la pacienții cu BCV, diabet sau cancer. Îmbunătățirile imunității, care rezultă din exercițiile fizice regulate, cu intensitate moderată, se pot datora inflamației reduse, masei menținute a timusului, imunosupravegherii îmbunătățite, stresului psihic redus și bunăstării globale îmbunătățite (Emery și colab., 2005; Chen și colab., 2015; Kettunen și colab., 2015; Zhu și colab., 2016; Simpson și colab., 2015). O varietate de intervenții par promițătoare pentru combaterea efectelor negative ale stresului psihologic. Intervenția particulară cea mai benefică, depinde probabil de tipul de stresori experimentați, precum și de caracteristicile personalității individului, de bolile primare și comorbiditățile preexistente.

4. Efectele stresului asupra patogenezei și imunității în timpul infecției

Stresul și imunomodularea. Răspunsurile fiziologice la stresori sunt mediate în principal de două sisteme neuroendocrine: sistemul nervos simpatic (SNS) și axa hipotalamică-hipofizară-suprarenală (HPA). Creșterea catecolaminelor tisulare și plasmatică rezultă din activitatea crescută a SNS indusă de o varietate de stresori. Activarea SNS are ca rezultat eliberarea locală de norepinefrină din terminalele simpatică și secreția epinefrinei din medulosuprarenală. Norepinefrina și epinefrina mediază efecte cardiovasculare și metabolice adaptative, în condiții de stres. Există

dovezi care indică faptul că SNS poate modula și răspunsurile imune. De exemplu, s-a demonstrat că simpatectomia chimică modifică răspunsurile imune. S-a constatat că tratamentul animalelor cu 6 hidroxidopamina, o toxină care distruge neuronii noradrenergici, reduce răspunsul primar al anticorpilor la antigenele T-dependente și suprimă activitatea limfocitelor T citotoxice induse de aloantigen (Livnat și colab., 1985; Livnat și colab., 1987). În plus, s-a demonstrat că atât organele limfoide primare, cât și cele secundare, sunt direct inervate de neuronii simpatici noradrenergici (Felten & Felten, 1991). Distribuția fibrelor nervoase în aceste organe sugerează că celulele efectoare imune conținute în ele sunt ținte directe ale acestei inervații (Felten & Olschowka, 1987).

Sprrijinul pentru efectele directe ale catecolaminelor asupra imunoreactivității vine din demonstrarea prezenței receptorilor adrenergici pe celulele imune. Receptorii adrenergici sunt exprimați pe limfocite T și B, macrofage, neutrofile și celule NK (Fuchs și colab., 1988). Se așteaptă ca celulele care posedă acești receptori să răspundă la norepinefrina și epinefrina eliberate în timpul răspunsului SNS la un stresor. Capacitatea celulelor mononucleare de a răspunde la stimularea receptorului adrenergic prin creșterea AMP-ului intracelular a fost sugerată a fi mecanismul principal prin care catecolaminele reglează răspunsurile imune (Madden & Livnat, 1991). Studiile in vitro și in vivo au arătat că catecolaminele modifică o varietate de răspunsuri imune. Au fost demonstrate efectele modulatorii asupra migrării și proliferării limfocitelor, secreției de anticorpi, activității citotoxice și activării macrofagelor (Koff & Dunegan, 1985). În plus, s-a dovedit că norepinefrina inhibă expresia complexului major de histocompatibilitate (MHC) (Frohman și colab., 1988).

Stimulii stresanți activează, de asemenea, axa HPA, ceea ce duce la creșterea glucocorticoizilor plasmatici (GC). În condiții de stres, GC mediază efecte metabolice, cardiovasculare și antiinflamatorii adaptive. Acțiunile GC sunt inițiate prin receptorii GC intracelulari. Producția și secreția de GC de către cortexul suprarenal este stimulată de ACTH (hormonul adrenocorticotrop hipofizar). Producția de ACTH indusă de stres este determinată în principal de CRF (factorul de eliberare al corticotropinei hipotalamice). CRF stimulează și secreția altor peptide (peptide opioide, endorfină B și metionin-encefalină). Deși rolurile lor precise în răspunsurile fiziologice induse de stres nu sunt încă pe deplin înțelese, peptidele opioide au fost implicate în răspunsurile la învățare și controlul durerii (Mains & Eipper, 1981; Rivier și colab., 1982; Krieger, 1983; Axelrod & Reisine, 1984).

Capacitatea GC de a modula răspunsurile imune a fost studiată pe scară largă. Celulele mononucleare posedă receptori pentru GC și au fost demonstrate efecte supresive directe ale GC asupra celulelor imune efectoare. GC inhibă expresia genei interleukinei 2 (IL-2) de către limfocite la nivelul transcripțional și expresia genei IL-1 de către macrofage, atât transcripțional cât și posttranscripțional. În plus, s-a dovedit că inhibă expresia MHC II, producerea factorului de necroză tumorală prin

macrofage și sinteza de interferon gamma (IFN- γ). GC exercită, de asemenea, efecte antiinflamatorii puternice prin inhibarea activității fosfolipazei A2 și s-a dovedit că alterează traficul de limfocite. Mai mult, s-a demonstrat că GC inhibă legarea celulelor T la celulele endoteliale, prin modularea expresiei moleculelor de adeziune (Crabtree și colab., 1980; Chung și colab., 1986; Munk & Guyre, 1991; Northrop și colab., 1992; Eguchi și colab., 1992; Zwilling și colab., 1992).

Recent, au fost recunoscute capacitățile imunomodulatoare ale altor produse ale axei HPA. Receptorii funcționali pentru CRF au fost demonstrați pe macrofage. De asemenea, s-a demonstrat că CRF modifică activitatea celulelor NK. Se consideră că acest efect este mediat central și nu datorită unui efect direct al CRF asupra celulelor NK (Irwin & Hauger, 1988; Webster și colab., 1990; Carr și colab., 1990).

Există dovezi pentru efectele directe ale ACTH asupra mai multor tipuri diferite de celule immune. S-a demonstrat că receptorii ACTH există pe celulele mononucleare. S-a demonstrat că ACTH inhibă producția de anticorpi și îmbunătățește proliferarea prin limfocite B. S-a dovedit, de asemenea, că ACTH inhibă producția de IFN- γ , activarea macrofagelor indusă de IFN- γ și expresia MHC II (Brooks și colab., 1982; Johnson și colab., 1984; Koff și Dunegan, 1985; Johnson și colab., 1988; Zwilling și colab., 1992).

Efectele imunomodulatoare potențiale ale peptidelor opioide au fost, de asemenea, recunoscute. Siturile de legare ale opioidelor au fost demonstrate pe limfocite, leucocite polimorfonucleare și trombocite. β -endorfina și metioninencefalina s-a dovedit că îmbunătățesc citotoxicitatea celulelor NK in vitro. În plus, s-a dovedit că peptidele opioide îmbunătățesc producția de IL-2 și producția de IFN- γ . S-a raportat că peptidele opioide îmbunătățesc sau deprimă proliferarea limfocitelor indusă de mitogen (Faith și colab., 1984; Gilmore și Weiner, 1985; Mandler și colab., 1986; Gilmore și Werner, 1988; McCain și colab., 1986; Mehrishi și Mills, 1993).

Stresul și infecțiile microbiene. Prima observație conform căreia un eveniment stresant ar putea modifica relațiile parazit-gazdă a fost raportată de Ishigami (1919), care a constatat că incidența tuberculozei s-a corelat cu o scădere a indicelui opsonic obținut de la copiii japonezi. Creșterea tuberculozei la școlari, precum și la profesorii lor, a fost atribuită mediului stresant găsit în școli. Într-adevăr, aceste observații ar fi putut fi fundamentul credinței, în general, că unele afecțiuni stresante servesc drept cofactor în dezvoltarea infecțiilor cu tuberculoză activă (Wiegand, 1989). Cu toate acestea, există puține dovezi experimentale certe care să arate că stresul afectează rezultatul relației unei gazde cu agenți patogeni microbieni.

Studiile timpurii care au indicat că axa HPA poate fi importantă în modularea bolii infecțioase s-au limitat la evaluarea efectelor extractului cortical suprarenal sau cortizolului injectat exogen. Aceste studii au arătat că preparatele corticale suprarenale au crescut susceptibilitatea animalelor experimentale la infecții

pneumococice, la creșterea *Plasmodium berghei*, *Yersinia (Pasteurella) pestis*, *Trichinella spiralis* și micobacterii (Vollmer, 1951; Singer, 1954; Jackson, 1955; Payne și colab., 1955; Coker, 1956; Robson & Didcock, 1956). Toate aceste studii au concluzionat că tratamentul animalelor cu preparate corticale suprarenale a crescut sensibilitatea la infecția microbiană.

- Friedman și colaboratorii (1973) au arătat că stresul provocat de aglomerație a modificat rezistența șoarecilor la malarie.
- stresul provocat de aglomerație s-a dovedit a duce la o creștere marcată a susceptibilității șoarecilor la *Salmonella typhimurium* (Edwards & Dean, 1977).
- Hamilton (1974) a raportat că stresul provocat de prădător (pisica) a redus rezistența imunitară a șoarecilor la reinfecția cu cestodul *Hymenolepis nana*.
- stresul provocat de temperaturi reci s-a dovedit a inhiba eliminarea *Staphylococcus albus* și *Proteus mirabilis* din plămânii șoarecilor (Green & Kass, 1965).

De asemenea, au fost studiate efectele stresului asupra rezistenței animalelor de fermă la infecțiile experimentale.

- stresul social a crescut predispoziția puilor la infecții provocate cu *Escherichia coli* sau *Mycobacterium avium* (Gross, 1989).
- s-a descoperit că privarea de alimente a crescut susceptibilitatea puilor la infecția cu *Salmonella enteritidis* și a dus la o infecție mai severă (Holt, 1993).
- Zamri-Saad și colaboratorii (1991) au descoperit că stresul de transport a fost asociat la capre cu o susceptibilitate crescută la infecții cu *Pasteurella haemolytica*. În acest caz, transportul a servit ca cofactor la injectarea anterioară cu dexametazonă. Animalele injectate cu dexametazonă au fost singurele care nu au fost infectate cu *Pasteurella*.

Incidența tuberculozei a crescut la persoanele care nu sunt infectate cu HIV și continuă să fie o problemă importantă de sănătate publică la nivel mondial. În general, majoritatea indivizilor sănătoși infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* dezvoltă o hipersensibilitate întârziată și un răspuns imun protector care controlează creșterea microorganismului. În timpul stadiilor inițiale ale bolii, bacilii cresc în macrofagele alveolare care sunt ucise în mod obișnuit de bacterii. În termen de 2-3 săptămâni de la infecție, se dezvoltă răspunsuri de hipersensibilitate întârziate, care au ca rezultat distrugerea macrofagelor infectate, formarea unei necroze și crearea unui mediu care nu susține creșterea micobacteriană. Răspunsul imun mediat de celule previne înmulțirea suplimentară a bacililor. La majoritatea persoanelor infectate, boala poate rămâne în stare latentă până când răspunsul imun mediat de celule este compromis. Astfel, reactivarea bolii a fost atribuită mai multor factori care compromit răspunsul imun mediat de celule. Printre acestea se numără infecția cu

HIV, chimioterapia imunosupresivă, imunosenescenta, alcoolismul cronic asociat cu malnutriția proteică și stresul. Mai multe rapoarte au indicat că oamenii diferă în sensibilitatea la boli micobacteriene. Studiile epidemiologice au indicat că negrii pot fi mai susceptibili decât albi la infecții cu *M. tuberculosis* și că macrofagele de la negri sunt mai permissive pentru creșterea *M. tuberculosis*. Dacă se extrapolează observațiile făcute asupra efectului unui stresor experimental asupra rezistenței micobacteriene în modelul de șoarece la populația umană, atunci este posibil ca populațiile umane sensibile să fie mai ușor afectate de stres decât populațiile rezistente, ceea ce duce la reactivarea bolii (Crowle & Elkins, 1990; Pitchenik & Fertel, 1992; Dannenberg, 1993).

Stresul și infecțiile virale. Stresul a fost identificat de mult timp ca un cofactor în reactivarea virusului latent la om (Kemeny și colab., 1993). Reactivarea periodică a virusului herpes simplex (HSV) din starea latentă duce frecvent la dezvoltarea infecției recurente la indivizii seropozitivi. HSV, care se află în ganglionii periferici ai indivizilor infectați, este transportat înapoi prin transportul axonal către celulele inervate de neuronii infectați. O serie de stimuli, atât locali cât și sistemici, au fost asociați cu reactivarea HSV la neuronii infectați recent. Printre stimulii sistemici asociați cu boala recurentă se numără stresul fizic și emoțional, modificările hormonale, febra și suprimarea imunității. S-a demonstrat o asociere între stresul emoțional și durata mai lungă a infecțiilor cu HSV genitale recurente (Droz & Leblond, 1962; VanderPlate, 1988; Roizman, 1990).

Atât stresul acut (discordia conjugală) cât și cel cronic (traul în apropierea locului unui dezastru nuclear sau îngrijirea unei rude cu boala Alzheimer), au fost asociați cu titruri crescute de anticorpi serici la virusuri latente (virus Epstein-Barr, HSV tip 1 și citomegalovirus) (Kiecolt-Glaser, 1991). Aceste dovezi sugerează că factorii care controlează răspunsul imun celular antiviral pot media relația dintre stres și reactivarea virusului latent.

De asemenea, a fost examinat efectul stresului asupra răspunsului la vaccinare. Câțeva studii au investigat relațiile dintre stres și răspunsul anticorpilor la un vaccin recombinant împotriva hepatitei B. Petry și colaboratorii săi (1993) au studiat efectele stresului asupra răspunsului maxim al anticorpilor la vaccinarea împotriva hepatitei B la 81 de studenți. Niveluri mai mari de stres și anxietate în perioada de 6 luni după prima doză de vaccine, a fost asociată cu titluri mai mari de anticorpi. Glaser și colaboratorii (1992) au studiat efectele stresului asupra răspunsului la vaccinul împotriva hepatitei B la 48 de studenți seronegativi. În general, acest studiu a demonstrat că stresul pare să întârzie răspunsul imun umoral la vaccinarea împotriva hepatitei B.

Ca și în cazul infecțiilor microbiene, unele dintre studii au evaluat efectele stresorilor asupra rezistenței animalelor la infecțiile virale (An și colab., 1991).

- Shimuzu și colaboratorii săi (1978) au descoperit că expunerea porcilor la temperatura ambientală scăzută (4°C) le-a crescut sensibilitatea la infecția cu un virus ce provoacă gastroenterita transmisibilă.
- Mohamed și Hansen (1980) au demonstrat că stresul social a crescut susceptibilitatea puilor la infecția cu virusul bolii Newcastle.
- la bovine, stresul provocat de transport a favorizat instalarea pneumoniei și mortalitatea în urma provocării cu herpesvirus-1 bovin și a dus la reactivarea infecției cu herpesvirus-1 latent (Filion și colab., 1984; Thiry și colab., 1987).
- studii timpurii au demonstrat că o varietate de factori de stres au crescut susceptibilitatea șoarecilor la coxsackievirus-ul B3, virusul encefalomiocarditelor, HSV, virusul poliomielitei și virusul stomatitei veziculare (Gaitman și colab., 1970; Friedman și colab., 1970; Rasmussen și colab., 1957; Rosenbaum & Harford, 1953; Yamada și colab., 1964).
- în alte studii, exercițiile forțate și stresul de imobilizare au fost asociate cu scăderea rezistenței șoarecilor la infecția cu virusul gripal A (Ilback și colab., 1984; Chetverikova și colab., 1987).
- frigul și stresul de izolare s-a dovedit că sporesc sensibilitatea șoarecilor la encefalita provocată de virusul West Nile (Ben-Nathan & Feurestein, 1990).

Alte studii asupra rozătoarelor au examinat capacitatea stresorilor de a modula invazivitatea tulpinilor de virus neurovirulent.

- Ozherelkov și colaboratorii au descoperit că șoarecii supuși stresului de imobilizare au dezvoltat encefalită în urma unei infecții experimentale cu virusul Langat, în timp ce șoarecii care nu au fost stresați, au rămas asimptomatici.
- Ben Nathan și colaboratorii (1989) au constatat că atât temperaturile scăzute cât și stresul de izolare au indus neuroinvazivitatea virusului Sindbis, precum și a unei tulpini atenuate, neinvazive, a virusului West Nile.

Au fost de asemenea evaluate efectele diverșilor stresori asupra răspunsurilor imune la infecțiile virale experimentale.

- un studiu timpuriu a arătat că, pe lângă creșterea susceptibilității șoarecilor la infecția cu virusul stomatitei veziculare, stresul zgomotului a suprimat producția de interferoni, dar nu a modificat răspunsul anticorpilor (Chang & Rasmussen, 1965).
- la alte modele murine, exercițiile forțate au redus semnificativ titrul de neutralizare a anticorpilor la coxsackievirus-ul B3 (Reyes & Lerner, 1976) și au crescut numărul de celule citotoxice în leziunile miocardice (Ilback și colab., 1989).
- imobilizarea a suprimat producția de IFN- α ca răspuns la infecția cu virusul gripal A (Chetverikova și colab., 1987).

- la pui, expunerea la stresul provocat de căldură a redus semnificativ răspunsul anticorpilor la virusul bolii Newcastle (Beard & Mitchell, 1987).

Rolul GC în alterarea provocată de stres a patogenezei virale și a imunității antivirale a fost evaluat printr-o varietate de metode. Animalele au fost tratate cu niveluri ridicate de GC exogen pentru a simula un răspuns indus de stres. Tratamentul șobolanilor cu prednisolon, un GC sintetic puternic, a crescut semnificativ susceptibilitatea acestora la infecția cu virusul Keystone (McLean, 1982). S-a constatat că administrarea de corticosteron a crescut susceptibilitatea puilor de a se infecta cu adenovirus de tip II. Animalele stresate au fost adrenalectomizate sau tratate cu antagoniști ai GC pentru a bloca creșterile plasmatice induse de stres. Administrarea unui inhibitor al sintezei GC, a eliminat susceptibilitatea crescută la adenovirusul aviar la curcani și la virusul bolii Newcastle la puii supuși stresului social (Gross, 1989).

5. Dovezi experimentale privind implicarea stresorilor de mediu în etiologia bolilor la animale homeoterme

Studiile citate anterior au indicat faptul că modelele animale au oferit investigatorilor instrumente pentru a explora mecanismele interacțiunilor neuroendocrin-imune care afectează patogeneza microbiană. O varietate de infecții experimentale la rozătoare au fost utilizate pentru a oferi o perspectivă fundamentală a cineticii și a modelului de replicare a virusurilor, inducerea și expresia răspunsului imun al gazdei infectate și fiziopatologia procesului bolii infecțioase. În mod similar, rozătoarele au fost utilizate pe scară largă în caracterizarea răspunsurilor neuroendocrine la stresori.

Mediul social și fizic al animalelor și oamenilor este implicat în etiologia bolilor infecțioase. Hipocrate a subliniat importanța mediului când studia cauza bolilor (Top, 1964). La animalele domestice, mai multe observații empirice au sugerat că rezistența gazdelor este modificată de condițiile de mediu stresante. Cu toate acestea, experimentele controlate asupra stimulilor adverși de mediu și a sănătății animalelor sunt slabe, iar rezultatele unor experimente sunt enigmatice și incomplet înțelese.

Top (1964) a revizuit dovezile istorice, epidemiologice și clinice de la acel moment, care au subliniat rolul mediului ca una dintre cele trei componente importante ale doctrinei cauzalității multiple. În multe dintre studiile acelei epoci, efectul negativ al mediului asupra incidenței bolilor infecțioase, cum ar fi gripa și poliomielita, a fost atribuit supraviețuirii sporite sau transmiterii agenților patogeni în afara gazdei (Lidwell și colab., 1965). Nu există îndoieli că temperatura afectează transmiterea și proliferarea unui microb în interiorul și în afara corpului unui animal. De exemplu, temperatura mediului poate afecta direct un parazit sau un vector care face parte din ciclul de viață al parazitului. Dacă temperatura corpului este modificată

de vremea caldă sau rece, poate fi modificată virulența sau timpul de generare al anumitor agenți patogeni. Vremea rece poate determina animalele să rămână retrase, ceea ce poate îmbunătăți indirect răspândirea microbului. Vremea rece poate, de asemenea, să determine reducerea vitezei de ventilație, provocând astfel o acumulare de microorganisme. Stresorii sociali, cum ar fi aglomerația și amestecarea, pot provoca răni deschise sau crește rata de contact cu un animal infectat.

Extremele meteorologice sunt factori de stres importanți, care afectează producția la animale domestice. Prin urmare, cea mai mare parte a accentului cercetării asupra stresului și a sănătății animalelor a fost dedicată studiului condițiilor de mediu calde și reci. Alte tipuri diverse de stimuli de mediu care nu modifică aerul sau temperatura corpului pot provoca, de asemenea, modificări ale funcției imunitare. Frica, frustrarea, menținerea ierarhiilor dominante sociale și separarea animalelor nou-născute de mama lor, provoacă modificări ale sistemului imunitar. Este probabil ca toate aceste tipuri diferite de stimuli de mediu să constituie un stresor și că răspunsul nespecific la stres modifică direct evenimentele imune specifice la gazdă. Aceste modificări induse de stres în funcția imunitară pot provoca modificări ale susceptibilității animalelor la boli.

Soper și colaboratorii (1978) au raportat că blastogeneza indusă de mitogen la vacile cu lapte a fost redusă iarna și crescută vara. S-a presupus că incidența crescută a bolii în timpul adăpostirii pe parcursul iernii s-a datorat doar nașterii bovinelor, dar observațiile din acest studiu sugerează că poate exista un răspuns imun diminuat al gazdei în această perioadă. Încă din 1936, Selye a descris reacția animalelor de laborator la stresorii de mediu și a caracterizat *Sindromul general de adaptare*. Cercetările ulterioare efectuate în mai multe laboratoare au arătat că simptomele diverselor tipuri de stresori acute includ hipertrofia suprarenală, ulcerele gastrice, involuția timusului și a altor organe limfoide, limfocitopenie, eosinopenie și neutrofilie. Există, de asemenea, dovezi de stres acut care provoacă involuție timică și atrofie a țesutului limfoid asociat tractului gastrointestinal (GALT) la viței (Hartmann și colab., 1976). Timusul și celulele limfoide sunt intim implicate în mecanisme de apărare a gazdei împotriva bolilor infecțioase. Timectomia neonatală crește susceptibilitatea animalelor la infecții, provoacă limfopenie, întârzie respingerile grefei pielii, reduce sinteza de anticorpi la antigenele dependente de celulele T și determină creștere lentă și diaree (Miller, 1961). Timectomia la adulți poate reduce, de asemenea, funcția celulelor supresoare (Janeway, 1973), poate modifica funcția de ajutor (Simpson & Cantor, 1975) și poate epuiza celulele splenice (Cantor și colab., 1975). Prin urmare, asocierea dintre stresorii de mediu și disfuncția limfoidă poate fi legătura critică dintre rezistența gazdelor și schimbările de mediu.

În secolul trecut au apărut numeroase recenzii care au stabilit relația dintre mediu și boală (Siegel, 1980). Majoritatea acestor lucrări au tratat efectele stresorilor

termici și mecanismele imunologice. Weiner (1977) și Levi (1980) au abordat, de asemenea, stresori sociali în boli neinfecțioase și în anumite boli autoimune. De exemplu, cel puțin șapte boli la om s-au dovedit a fi influențate de factori psihosociale: boala Graves, hipertensiune arterială, artrită reumatoidă, colită ulceroasă, ulcere duodenale, astm bronșic și enterită regională.

5.1. Stresul hipertermic și susceptibilitatea animalelor la boli infecțioase

Într-un studiu amănunțit (Juszkiewicz și colab. 1967), stresul termic la 36°C a redus timpul de supraviețuire a puilor, inoculați cu o tulpină virulentă de *Pasteurella multocida* și a crescut flora bacteriană nespecifică în diferite organe. Alte rapoarte au arătat că stresul termic a crescut susceptibilitatea șoarecilor la pneumococi, la o tulpină hemolitică de streptococi și la endotoxine bacteriene (Junge & Rosenthal, 1948; Colvin & Mills, 1939; Webster, 1970). Dacă ar exista o schimbare rapidă a temperaturii după o infecție cu pneumococi, rezistența gazdei ar putea fi redusă (McDowell, 1923). S-au obținut rezultate opuse dacă șobolanii au fost lăsați să se aclimatizeze la o temperatură mai mare. O temperatură a aerului de 35°C a redus doza letală medie (LD 50) la șoareci tratați cu endotoxină bacteriană (Previte & Berry, 1962). Interesant este că Arnold (1929) a arătat că stresul termic a crescut numărul de microbi care trec prin stomac și intestinul subțire. Bennett și Nicastri (1960) au subliniat că temperatura crescută a corpului activează virusul herpes simplex latent la om, ceea ce duce la apariția de vezicule și febră. Acești autori au citat și cercetări timpurii care au indicat că temperaturile ridicate au crescut mortalitatea la animalele infectate cu mai mulți bacili gram-negativi.

În unele cazuri, efectul temperaturii ridicate asupra rezistenței gazdelor este mai puțin clar. La iepuri, rezultatul infecției cu *Pasteurella multocida* a depins de gradul de hipertermie (Vaughn & Kluger, 1977). Mai mult, o temperatură ridicată a aerului la 43°C timp de două zile nu a reactivat virusul gripei aviare la curcani (Robinson și colab., 1979).

Este interesant faptul că hipertermia s-a dovedit a spori rezistența mamiferelor la mai multe boli. La șoareci, temperatura crescută a aerului, a crescut rezistența gazdelor la virusul rabic (Bell și colab., 1977), la virusul *Coxsackie* (Walker & Boring, 1958), la encefalita St. Louis (Lillie și colab., 1937), la virusul herpes simplex (Lycke și colab., 1971). Rezultate similare au fost obținute în cazul virusului herpetic canin la cățeluși (Carmichael et al, 1969), mixovirusului atenuat la iepuri (Marshall, 1959) și gastroenteritei transmisibile la porci (Shimizu și colab., 1978).

Bennett & Nicastri (1960) au citat studii realizate la sfârșitul secolului al XIX-lea, care au arătat că temperatura crescută a aerului a crescut rezistența animalelor la stafilococi, pneumococi și bacili *Anthrax*. Temperatura și umiditatea ridicate au fost, de asemenea, sugerate că ar reduce incidența pneumoniei micoplasmice la porc (Gordon, 1963). La șoareci, temperatura aerului de 35°C a redus mortalitatea animalelor care au fost infectate cu tripanosomi (Otieno, 1972). De asemenea,

rezultate identice au fost raportate anterior la șobolani și șoareci (Marinkelle & Rodriguez, 1968). În schimb, Kligler (1927) a raportat un efect redus al unui stres termic moderat asupra infecției cu *Tripanosoma evansi*. Temperatura ridicată a aerului a sporit rezistența șoarecilor la *Mycobacterium marinum* (Clark & Shepard, 1963) și a redus incidența criptococcozei (Kuhn, 1949). Stresul termic a sporit rezistența porcilor de Guineea la tifosul endemic (Lillie & colab., 1937). Sensibilitatea gazdelor la mai multe tipuri de micoze profunde poate fi, de asemenea, redusă (Mackinnon, 1968). O temperatură moderată de 27°C a avut un efect redus asupra susceptibilității porcilor de Guineea la bacili virulenți (Baetjer & Lange, 1928).

Rezultatele contradictorii privind creșterea temperaturii aerului asupra rezistenței animalelor la boli infecțioase pot avea mai multe explicații. Se subliniază nevoia de a descrie vârsta, starea de aclimatizare, mediul fizic și răspunsurile termoreglatoare fiziologice ale animalelor experimentale (Kelley și colab., 1980). Într-o serie de experimente bine controlate, Ipsen (1952) a raportat că atunci când șoarecii au fost imunizați la 35°C cu toxoid tetanic și apoi provocați cu toxina tetanică la 25°C, au murit mai puțini șoareci. Cu toate acestea, temperatura ridicată a aerului a scurtat supraviețuirea șoarecilor non-imuni la toxina tetanică, efect care a fost deosebit de pronunțat la doze subletale (Ipsen, 1951). Probabil că temperatura crescută a mediului a sporit efectele patologice ale toxinei. Acest efect dăunător poate fi ameliorat dacă șoarecii sunt vaccinați cu toxoid la temperatură ridicată și provocați la o temperatură neutră. O explicație simplă a acestor date ar putea fi următoarea: dacă un șoarece non-imun ar întâlni toxină tetanică în timpul verii călduroase, probabil că va surveni moartea. Cu toate acestea, dacă șoarecele a supraviețuit acestei întâlniri inițiale cu toxina și ar fi din nou expus la temperaturi normale, imunitatea ar fi sporită. Aceste date subliniază faptul că starea imunitară a animalelor experimentale este importantă și trebuie testată și raportată în detaliu.

Efectele benefice ale temperaturii ridicate a aerului asupra rezistenței gazdelor pot fi explicate printr-o reducere directă a proliferării virulenței microbilor ca atare. Într-adevăr, temperatura este adesea folosită ca instrument de selecție pentru creșterea diferiților microbi in vitro. Lwoff (1959), Carmichael și Barnes (1969), Bennett și Nicastri (1960), au citat studii despre efectul direct al temperaturii asupra creșterii mai multor virusuri și bacterii (virusul poliomielitei, pneumococi, gonococi, virusul herpes simplex). Mackinnon (1968) a sugerat că temperatura ridicată era în special în detrimentul mai multor tipuri de micoze.

Bennett și Nicastri (1960) au delimitat clar condițiile exacte care trebuie dovedite pentru a demonstra că hipertermia afectează rezistența gazdelor la infecții. Câteva dovezi sugerează că schimbarea rezistenței animalelor stresate la căldură și la frig este cauzată de modificările provocate de stres ale funcției imune. Multiplicarea sporită a unui microb nu se traduce întotdeauna în boală clinică.

- Rodbard și colaboratorii (1980) au remarcat că temperatura ridicată a sporit creșterea unor tulpini de *Trypanosoma cruzi*, totuși temperatura ambientală ridicată a îmbunătățit și rezistența gazdei la acest organism (Marinkelle & Rodriguez, 1968). Rodbard și colaboratorii (1980) au remarcat, de asemenea, că rickettsiile care au cauzat tifos au crescut cel mai rapid la temperaturi mai ridicate, dar că doar o temperatură corporală redusă a permis creșterea rickettsiilor în cavitatea peritoneală.
- stresul provocat de temperaturi reci a redus rezistența porcilor la gastroenterita transmisibilă și la șoareci la *Salmonella typhimurium*, dar creșterea microbilor a fost relativ neafectată de temperaturile aerului (Furuuchi & Shimizu, 1976).
- atât condițiile calde, cât și cele reci au afectat creșterea *Mycobacterium leprae* la șoareci (Shepard, 1965), dar numai aerul rece a dus la o boală clinică.

Alți câțiva stresori care nu modifică temperatura corpului, provoacă modificări ale susceptibilității animalelor la boli infecțioase. De exemplu, atât stresul rece, cât și cel psihologic, reduc rezistența șoarecilor la virusul *Coxsackie B*. Prin urmare, este probabil ca modificările induse de stres în funcția imunitară să fie cel puțin parțial responsabile de modificările susceptibilității animalelor stresate de căldură și de frig la mai multe boli infecțioase. Hipertermia ar putea spori rezistența gazdelor, determinând o îmbunătățire secundară a anumitor componente ale sistemului imunitar. Dacă stresul termic provoacă o schimbare mare în temperatura corpului, efectele temperaturii asupra virulenței microbului și modificările rezistenței gazdelor sunt greu de separat.

Multe experimente au fost efectuate prin încălzirea celulelor in vitro. Aceste studii nu pot da rezultate similare atunci când animalele sunt încălzite in vivo. Această diferență ar putea apărea deoarece stresul termic nu are întotdeauna ca rezultat hipertermia, iar aceasta poate să apară fără o creștere a temperaturii mediului, ca în cazul febrei (Kluger, 1978). Prin urmare, din cauza termoreglării, răspunsurile apărute in vivo la animalele stresate de căldură și rezultatele studiilor in vitro pot să nu fie aplicabile la animalele normale care sunt expuse la vreme caldă sau rece. Efectul van't Hoff poate explica și unele dintre răspunsurile imune îmbunătățite care apar in vitro.

S-a dovedit că stresul provocat de căldură afectează imunitatea dobândită pasiv, mediată de anticorpi la nou-născuții bovini. La vițeele de lapte, temperatura ambientală ridicată a fost sugerată ca o cauză a absorbției reduse a IgG colostrale (Stott și colab., 1976).

Stresul de căldură determină modificări ale imunității active mediate de anticorpi și a leucocitelor din sângele periferic ale mai multor specii de animale.

- combinația dintre temperaturile crescute ale mediului și punctul de rouă a fost raportată pentru a reduce capacitatea cățelușilor de a răspunde la un vaccin contra virusului canin, dar nu a afectat răspunsul anticorpilor la un vaccin împotriva hepatitei (Webster, 1975).
- la bovine, aerul cald la niveluri de umiditate relativ ridicate sau hormonul adrenocorticotrop, a crescut numărul de leucocite din sânge (Gwazdauskas și colab., 1980). Cu toate acestea, efectul a fost obținut printr-o reducere semnificativă a raportului dintre limfocite și neutrofile.
- alte rezultate au demonstrat că un stres de căldură mai puțin sever și cronic la vițeeii tineri nu a afectat numărul de limfocite, monocite, neutrofile, eozinofile sau bazofile. Cu toate acestea, concentrația IgG seric, a fost redusă după expunerea de două săptămâni la 35°C, iar IgM seric a fost neafectat.
- la anumite rase de pui, o tensiune termică scurtă și intermitentă a redus atât anticorpii, cât și circulația (Thaxton & Siegel, 1973). Cercetările ulterioare au arătat că această imunosupresie nu a apărut la alte rase de pui (Regnier și colab., 1980).
- cercetările efectuate pe porcușorii de Guineea au demonstrat că hipertermia reduce severitatea șocului anafilactic (Gottschall și colab., 1944).
- Morgan și colaboratorii (1976) au demonstrat că stresul termic a redus anafilaxia sistemică indusă de albumină serică bovină (BSA) la pui, fără a reduce titrurile serice ale anticorpilor anti-BSA. Este posibil ca efectul modificat de stres la căldură să funcționeze fără a afecta cantitatea absolută de anticorpi BSA în circulația sistemică. Această constatare a sugerat, de asemenea, că alte procese imune pot fi modificate de stresul termic, cum ar fi aviditatea antigen-anticorp, degranularea mastocitelor și a bazofilelor sau sinteza, eliberarea și legarea aminelor vasoactive.

Răspunsul febrei este un semn distinctiv al infecției și bolilor inflamatorii și a fost modelat prin sute de milioane de ani de selecție naturală. Temperaturile febrile sunt atât de strâns legate de răspunsul inflamator, încât căldura (calor) este unul dintre cele patru semne cardinale ale inflamației, împreună cu durerea (dolor), roșeața (rubor) și umflarea (tumoare). Inducerea febrei la animalele endoterme (cu sânge cald) are loc la un cost metabolic ridicat, astfel încât o creștere cu 1°C a temperaturii corpului necesită o creștere cu 10-12,5% a ratei metabolice. Există dovezi că creșterea de 1 până la 4°C în temperatura corpului, este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită. De exemplu, utilizarea medicamentelor antipiretice pentru a diminua febra, se corelează cu o creștere cu 5% a mortalității la populațiile umane infectate cu virusul gripal și afectează negativ rezultatele pacienților din secția de terapie intensivă. Studiile preclinice la iepuri infectați cu virusul pestei bovine au mai găsit o creștere a mortalității atunci când febra a fost inhibată cu medicamentul antipiretic

acid acetilsalicilic (70% dintre animalele tratate cu acid acetilsalicilic au murit ca urmare a infecției, comparativ cu doar 16% dintre animalele cu un răspuns febril normal). Cu toate acestea, febra nu este universal benefică, în special în cazurile de inflamație extremă în care scăderea mai degrabă decât creșterea temperaturii corpului, a evoluat ca un mecanism de protecție. Astfel, febra necontrolată este asociată cu rezultate mai proaste la pacienții cu sepsis sau leziuni neurologice, în timp ce tratamentele care induc hipotermie pot avea un beneficiu clinic. Subliniem multiplicarea rolurilor citokinei pirogene interleukina-6 (IL-6), atât în timpul inducerii febrei, cât și în timpul mobilizării limfocitelor către organele limfoide (Evans și colab, 2015).

5.2. Stresul termic fluctuant și stresul rece în bolile infecțioase

Multe experimente au demonstrat că sensibilitatea animalelor homeoterme la bolile infecțioase este crescută în timpul expunerii la frig.

- Pasteur a descoperit încă din secolul al XIX-lea, că răcirea păsărilor prin imersiune în apă rece, reducea rezistența lor la *Anthrax*, efect care a fost cauzat aparent de fagocitoza redusă (Rodbard & colab., 1980).
- Ram și Hutt (1955) au raportat două studii bine controlate asupra efectului temperaturilor aerului cald asupra rezistenței puilor care au fost infectați experimental cu *Salmonella pullorum*. În primul experiment, 100% dintre puii infectați care au fost expuși la o temperatură redusă (28°C) au murit, iar mortalitatea a fost de doar 40% la puii inoculați cu *Salmonella pullorum* și menținuți la 35°C. Al doilea experiment a demonstrat rezultate similare, deși au fost mai puțin dramatice.
- unele cercetări au arătat că inocularea puilor de patru luni cu o tulpină patogenă de *Pasteurella multocida* și expunerea la -1°C a crescut ușor timpul de supraviețuire (Juszkiewicz, 1967). S-a constatat o creștere mai mică a prezenței *Pasteurella multocida* în ficat, splină, rinichi și plămâni la păsările stresate la rece. Cu toate acestea, când păsările au fost menținute la 36°C timp de 6 ore și inoculate în condiții fierbinți și apoi supuse la -1°C, păsările stresate au murit mai devreme decât păsările infectate similar, care au fost menținute la 18°C. Este posibil ca temperatura aerului fluctuant să fi crescut mortalitatea în sine.
- la porci, o serie de experimente a arătat că stresul la rece a crescut sensibilitatea la gastroenterita transmisibilă (Shimizu & colab., 1978). Porcii în vârstă de 8-12 săptămâni au fost rezistenți la un virus TGE virulent atunci când au fost menținuți la temperatura aerului de 30°C. Cu toate acestea, când temperatura ambiantă a fost redusă la 4°C, la scurt timp după inocularea cu virusul, porcii au devenit extrem de sensibili, manifestând diaree, fecale moi și atrofie venoasă. Porcii menținuți la 4°C au avut titruri mai mari de anticorpi împotriva virusului TGE. Autorii au raportat, de

asemenea, date care sugerează că o temperatură a aerului fluctuantă între 20°C și 4°C a redus rezistența porcilor la gastroenterita transmisibilă. Deși nu au fost raportate temperaturile corporale, studiile indică faptul că o temperatură a aerului de 4°C nu modifică în mod substanțial temperatura rectală a porcilor de 8-12 săptămâni. Deoarece temperatura aerului de 30°C până la 40°C este optimă pentru creșterea virusului TGE in vitro, este puțin probabil ca temperatura corpului să afecteze direct creșterea virusului. De asemenea, stresul provocat de temperaturile reci a crescut sensibilitatea porcilor nou născuți la TGE (Furuuchi & Shimizu, 1976).

- Armstrong și Cline (1977) au arătat că temperaturile medii scăzute au crescut incidența gastroenteritei induse de *E. coli* la porcii înțărcați.
- Blecha și Kelley (1980) au demonstrat, de asemenea, că stresul provocat de temperaturile reci a crescut incidența și severitatea diareei la purceii care nu au fost infectați experimental cu organisme patogene. Acest lucru s-a produs chiar dacă aportul de furaje al celor două grupuri de porci a fost constant. Poate că stresul provocat de temperaturile reci a redus rezistența acestor porci la organismele indigene, relativ avirulente, precipitând astfel gastroenterita. În mod alternativ, stresul provocat de temperaturi scăzute poate să modifice funcțiile fiziologice normale ale tractului gastro-intestinal, ceea ce a dus la diaree severă.
- Roy și colaboratorii săi (1971) au constatat că o temperatură de mediu de 14,5°C sau 21°C a avut un efect redus asupra numărului de viței tineri cu leziuni pulmonare. Interesant este că, la viței a existat o relație negativă între umiditatea relativă și leziunile pulmonare la 21°C și o relație pozitivă între acești doi parametri la 14,5 °C.
- mortalitatea a fost dublată la vițeeii tineri atunci când au fost cumpărați în lunile de iarnă decât atunci când vițeeii au fost achiziționați în restul anului (Staples & Haugse, 1974).
- Fluctuațiile de temperatură au fost asociate cu o mortalitate crescută la vițeeii (Margig și colab., 1976).
- umectarea animalelor a crescut severitatea leziunilor pneumonice la vițeeii infectați experimental (Jennings & Glover, 1952).
- stresul rece a redus eliminarea bacteriilor din plămâni șoarecilor (Green & Kass, 1965) și la porcii tineri, dar nu și la porcii mai în vârstă (Curtis și colab., 1976).
- vremea adversă s-a dovedit că reactivează un virus gripal latent, purtat de viermii pulmonari la porci (Shope, 1955)
- vremea adversă a crescut sensibilitatea maimuțelor la un virus gripal (Saslaw și colab., 1946).

- Robinson și colaboratorii (1979) au raportat că un stres rece la -1°C nu a afectat susceptibilitatea curcanilor la un virus gripal aviar. S-a constatat că un stres rece moderat (11°C timp de 10 zile) sau sever (-18°C timp de 4 zile) nu a reactivat virusul. Este posibil ca stresul la rece să agraveze efectele virusului gripal numai dacă inițierea stresului și expunerea la virus se produc sincron.

Este posibil ca simptomele clinice cauzate de răspunsul la stres să varieze în funcție de doza de inoculare (Soerjadi și colab., 1979) sau de virulența microorganismului (Miraglia & Berry, 1962).

Au fost cercetate efectele stresului rece și asupra altor animale de laborator.

- șoarecii ținuți la 4°C au o rată de mortalitate mai mare decât cei din grupul de control, atunci când au fost injectați cu virusul *Coxsackie* (Walker & Boring, 1958).
- temperatura rece a aerului crește, de obicei, severitatea infecțiilor micotice la animalele de laborator, efect care a fost atribuit creșterii reduse a ciupercilor la temperaturi mai scăzute (Mackinnon, 1968).
- într-o serie de experimente, Previte și Berry (1962) au descoperit că aclimatizarea nu a îmbunătățit rezistența șoarecilor stresați la rece la *Salmonella typhimurium*. Stresul la rece a crescut incidența infecțiilor cu stafilococi secundari la șoareci; aceste infecții nu s-au localizat, dar au părut să invadeze ficatul, inima, plămânii, rinichii și splina animalelor stesate la rece (Miraglia & Berry, 1963).
- la șoareci, stresul rece a crescut incidența infecției cu *Plasmodium berghei* (McQuiston, 1979), a crescut sensibilitatea șoarecilor la *Salmonella typhimurium* avirulentă și *Staphylococcus aureus* (Miraglia & Berry, 1962), a crescut mortalitatea indusă de endotoxina *Serratia marcescens* (Webster, 1970) și *Mycobacterium marinum* (Clark & Shepard, 1963), a sporit severitatea leziunilor cauzate de un virus al encefalitei (Lillie și colab., 1937), a exacerbat incidența morții cauzate de o tulpină atenuată a *Myxovirusului* (Marshall, 1959) și a crescut severitatea infecției cu *Bacillus enteritidis* (Kligler & Olitzki, 1931). O temperatură a aerului de 6°C a crescut numărul de paraziți ai sângelui la șobolanii infectați cu *Trypanosoma cruzi* (Kolodny, 1940). Similar, rezultatele au fost obținute de Kligler și Weitzman (1926).
- temperatura aerului scăzută sau fluctuantă a crescut susceptibilitatea iepurilor (Kiorpes & Yuill, 1975) și a câinilor (Carmicheal și colab., 1969) la infecții virale și a redus interferonul indus de virus, dar nu și interferonul indus de endotoxină (Postic și colab., 1966).
- stresul rece a crescut susceptibilitatea hamsterilor la poliomielită (Teodoru & Shwartzman, 1956)
- stresul rece a crescut susceptibilitatea la tifos endemic la porcușorii de Guineea (Lillie și colab., 1937),
- stresul rece nu a afectat susceptibilitatea șoarecilor la *Hymenolepis nana* (Weinmann & Rothman, 1967).

- hipotermia extremă a crescut sensibilitatea iepurilor la o infecția cu un pneumococ avirulent (Muschenheim și colab., 1943). Acest efect s-ar fi putut datora preferinței de temperatură al pneumococilor (Bennett & Nicastru, 1960). La șoareci, reducerea rezistenței cauzată de expunerea la o temperatură a aerului de 18°C a apărut când animalele au fost tratate cu sulfadiazină. Doar stresul rece, părea să sporească supraviețuirea (Junge & Rosenthal, 1948). Într-adevăr, s-a raportat că hipotermia extremă crește timpul de supraviețuire al șoarecilor infectați cu pneumococi (Eiseman și colab., 1956).
- Ipsen (1952) a demonstrat că stresul provocat de temperaturile scăzute sporește sau reduce sensibilitatea șoarecilor la toxina tetanică, în funcție de doza de toxină sau dacă șoarecii au fost sau nu imunizați. De exemplu, mai mulți șoareci neimunizați au murit la doze mai mici de toxină tetanică atunci când au fost stresați la rece, ceea ce a sugerat că LD₅₀ pentru șoarecii expuși la rece a fost mai mic decât cel pentru șoarecii normali.

Interesant este că la mamifere, stresul rece cronic crește în general titrurile de anticorpi. De exemplu, stresul rece a îmbunătățit sinteza anticorpilor la o injecție intravenoasă de albumină umană la iepuri (Rose & Sabiston, 1971). Acest lucru contrastează cu lucrările anterioare ale lui Northey (1965), care a folosit antigene proteice ca adjuvanți. Un stres provocat de temperaturile reci pe o perioadă de două săptămâni la -5°C, de asemenea, a redus ușor nivelurile IgG serice la viței, dar nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor de IgM. Rata de transformare a IgG și IgM a fost crescută la iepurii stresați la rece (Sabiston & Rose, 1976). Această constatare a sugerat că sinteza crescută de imunoglobulină cauzată de expunerea la frig ar putea reprezenta titruri mai mari de anticorpi. Kiorpes și Yuill (1975) au respins această ipoteză în studiile lor cu un virus viu. Au explicat că răspunsul imun nu a fost afectat și a indicat că stresul rece acționează pentru a crește pur și simplu nivelul viremiei, oferind astfel o cantitate mai mare de antigen pentru a stimula sinteza anticorpului.

Hipotermia extremă a redus rata de absorbție a imunoglobulinei colostrale la vițelele alăptate (Olson și colab., 1980), dar un stres rece moderat nu a avut niciun efect asupra absorbției imunoglobulinei la vițelii nou-născuți (Olson și colab., 1981).

Există o variație a rezultatelor între experimente și între diferite laboratoare. Mai mult, modificările imunologice cauzate de stresul rece pot explica de ce unii cercetători au observat atât creșteri, cât și scăderi ale rezistenței animalelor stesate la boli infecțioase. S-a arătat că hipotermia reduce activitatea fagocitară la câini, la șoareci și la iepuri imuni la *Diplococcus pneumoniae* (Gowen & Friou, 1961; Eiseman și colab., 1964; Kaufman & Northey, 1968). Aceste experimente cu fagocitoză au fost interpretate cu precauție, deoarece hipotermia a fost severă și utilizată în condiții de laborator controlate. Dacă acest grad de hipotermie ar fi fost aplicat la animale adulte, în natură, probabil că ar fi murit. Răspunsurile fiziologice și

imune ale animalelor la hipotermia indusă și la frig, diferă substanțial (Eiseman și colab., 1964).

5.3. Aglomerarea și amestecarea

Aglomerarea se referă la furnizarea unui spațiu limitat de locuit iar amestecarea se referă la plasarea animalelor care nu sunt familiare unele cu altele. Multe dintre efectele aglomerării se confundă cu dezvoltarea de noi interacțiuni sociale care sunt cauzate de amestecarea indivizilor necunoscuți.

- s-a sugerat că stresul aglomerării poate reactiva un virus latent al rabiei la porcii de Guineea și un virus al gripei aviare la curcani (Soave, 1964; Robinson și colab., 1979). Un alt experiment a sugerat că această reactivare a fost mimată printr-o injecție de hormon adrenocorticotrop, care este eliberat din adenohipofiză în urma majorității stresurilor acute (Soave, 1962).
- șoarecii aglomerați și neimunizați au fost mai susceptibili la o doză LD₅₀ de *Salmonella typhimurium* decât șoarecii martor (Edwards & Dean, 1977).
- aglomerația a redus rezistența șoarecilor la parazitul *Microphallus pygmaeus* (Brayton & Brain, 1974).
- stresul aglomerării după o infecție acută cu *Mycobacterium tuberculosis* a redus timpul de supraviețuire al șoarecilor în comparație cu șoarecii care au fost supuși aglomerației, infectați și apoi au revenit la condiții unice de locuit. Șoarecii masculi din aglomerație erau mai susceptibili la o infecție tuberculoasă cronică decât femelele din același mediu. Efectul diferențiat al aglomerării asupra animalelor de sex masculin și feminin a fost similar în mai multe cercetări și s-ar putea să fi fost legat de menținerea unui nivel de dominare social (Tobach și Bloch, 1956).
- Solomon (1969) a raportat că șobolanii aglomerați în cușcă au avut răspuns imun primar și secundar redus la flagelină. Diferite studii au confirmat aceste rezultate (Edwards și Dean, 1977).
- Friedman și colaboratorii (1969) au revizuit datele care au demonstrat că stresul de izolare poate spori sau reduce sensibilitatea șoarecilor, în funcție de un agent patogen particular. Autorii au ajuns atunci la concluzia că factorii psihosociale au modificat clar rezistența animalelor la agenții infecțioși, dar că rezultatul final al bolii a fost dependent de mai mulți factori de mediu.

Modificările susceptibilității gazdei care sunt cauzate de izolare pot fi legate de modificări ale unor subseturi particulare de celule limfoide care sunt modificate de răspunsul la stres.

- izolarea a redus limfoblastogeneza indusă de antigen, dar nu indusă de mitogen, la șoareci (Joasoo & McKenzie, 1976).

- Glenn și Becker (1969) au raportat că izolarea șoarecilor a redus răspunsul imun secundar la albumina serică bovină.

Rezultate ulterioare au indicat că acest efect depindea de mediul social anterior. De exemplu, când șoarecii au fost izolați, expuși la stimulare psihosocială și apoi reizolați, titrurile de anticorpi au fost reduse (Edwards și colab., 1980). Șoarecii izolați au sintetizat de fapt mai mulți anticorpi decât acei șoareci care au fost recent amestecați.

Este posibil ca efectul psihologic al menținerii unei ordini de dominare socială să reprezinte multe dintre efectele amestecării sau aglomerării. Rangul social poate influența rezistența gazdelor. Ipoteza a fost susținută de numeroase cercetări.

- Davis și Read (1958) au raportat că amestecarea zilnică a șoarecilor infectați cu *Trichinella spiralis* a crescut semnificativ numărul de viermi adulți și larve la șoarecii stresați.
- Weinmann și Rothman (1967) au arătat că lupta a crescut susceptibilitatea atât la șoarecii imuni și non-imuni la parazitul *Hymenolepis nana*. Animalele subordonate au fost cele mai sensibile. S-a observat o creștere a susceptibilității șoarecilor la *Hymenolepis nana*, chiar dacă amestecarea nu a indus lupta.
- Ebbesen (1968) a raportat că atunci când șoarecii masculi din linii diferite au fost adăpostiți împreună, timpul de supraviețuire al șoarecilor masculi a fost mai scurt și amiloidul splenic a fost mai mare decât la femelele crescute în grupuri. Cu toate acestea, dacă un mascul a fost crescut cu mai multe femele, masculul trăia atâta timp cât femelele. Autorii au speculat că menținerea unei ierarhii de dominanță la masculii grupați ar putea explica aceste rezultate.
- segregarea de sex la șoarecii masculi a sporit multiplicarea unui virus al sarcomului murin, în timp ce, lupta în sine la female, a redus creșterea sarcomului (Amkraut și Solomon, 1972).
- Într-un raport timpuriu, s-a demonstrat că amestecarea puilor a crescut rezistența la *Escherichia coli* (Gross & Siegel, 1965).
- Gross și Colmano (1969) au descoperit că un grad excesiv de interacțiune socială cauzată de amestecarea puilor, a mărit rezistența la infecțiile bacteriene cauzate de *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus*, dar a redus rezistența lor la *Mycoplasma gallisepticum* cât și la boala Newcastle.

Stresul social ridicat a redus, de asemenea, rezistența păsărilor la boala Marek (Brut, 1972), a crescut rezistența la acarieni a păsărilor nordice (Hall & Gross, 1975) și la infecția cu *Eimeria necatrix* (Gross, 1976). Rezistența sporită la anumite infecții pot fi mediate de răspunsul heterofil crescut al păsărilor stesate (Siegel, 1980). Răspunsurile liniilor de păsări selectate genetic cu diferite tipuri de boli infecțioase au fost rezumate de Gross și colegii săi (1980). Cercetările efectuate de aceștia au

arătat că un nivel ridicat de stres social care a fost indus prin amestecare, a redus sinteza de anticorpi împotriva *Escherichia coli* la anumite linii de păsări selectate artificial (Gross & Siegel, 1973). Alte linii de păsări expuse la stres social scăzut au avut titruri mai mari de anticorpi. Amestecarea a sporit rata de dispariție a anticorpilor din circulația sistemică a păsărilor vizitate, dar nu și rezidente ale unei familii neagresive (Siegel & Latimer, 1975). Această dispariție mai mare a anticorpilor nu a avut loc într-o familie mai mare, mai agresivă de pui. La șoareci, Vessey (1964) a raportat că amestecarea animalelor pe o durată de 4 ore zilnic, a redus sinteza de anticorpi la serul bovin. Autorul a demonstrat, de asemenea, că șoarecii subordonați au avut titluri de anticorpi semnificativ mai mici decât șoarecii dominanți, ceea ce a susținut activitatea lui Weinmann și Rothman (1967).

5.4. Înțarcarea

Puține date au fost raportate despre influența înțarcării asupra sistemului imunitar. Ader și Friedman (1965) au demonstrat că mortalitatea dintr-un carcinosarcom a crescut la șobolanii care au fost înțărcați prematur. Cu toate acestea, La Barba (1970) a sugerat un efect opus cu carcinomul de ascită Ehrlich; Înțarcarea timpurie a crescut timpul de supraviețuire. Înțarcarea timpurie nu a afectat rezultatul unei infecții cu un virus de encefalomiocardită (Friedman și colab., 1969).

Într-un experiment (Blecha & Kelley, 1981), s-a demonstrat că atunci când porcii au fost injectați cu SRBC la 24 ore înainte de înțarcare, a fost observată o reducere semnificativă a titrurilor de anticorpi o săptămână mai târziu. Deși reducerea a fost mică, s-a caracterizat mai ales printr-o scădere a sintezei de IgM. Paradoxal, porcii care au fost înțărcați cu două săptămâni înainte de control au avut valori ridicate ale gammaglobulinei în circulație. Acest lucru s-a putut datora eliminării inhibării feedback-ului de către proteinele din lapte, expunerii crescute la antigen sau unei reduceri a catabolismului imunoglobulinei existente. Imunoglobulina din lapte, în principal sub formă de IgA, scaldă continuu intestinul porcilor alăptați, ca la alte specii (Bourne, 1976). În jurul vârstei de o săptămână, porcul începe să sintetizeze imunoglobuline la nivel local (Porter și colab., 1970). Se consideră că există un număr egal de celule secretoare de IgA în intestin înainte și după înțarcare, ceea ce sugerează că înțarcarea în sine are un efect mic asupra numărului plasmocitelor care secretă IgA. Cu toate acestea, factorii stresori asociați (amestecarea, transportul și relocarea) se pot combina pentru a modifica numărul de plasmocite care secretă IgA, ceea ce poate compromite protecția intestinală locală și poate agrava diareea post-înțarcare.

5.5. Înfoțetarea

Alimentarea limitată a animalelor gestante este o practică recomandată de gestionare pentru multe specii de animale. În câteva cazuri, acest lucru se ridică la un post de 24 de ore. Multe informații sunt disponibile despre influența anumitor componente dietetice, cum ar fi proteine (Chandra, 1980). Cu toate acestea, s-au

efectuat foarte puține cercetări cu privire la efectul înfometării asupra funcției imunitare. Bistran și colaboratorii (1975) au raportat că semi-înfometarea a redus numărul de limfocite circulante la om. Sensibilitatea de contact și reacțiile cutanate la *Candida* au fost, de asemenea, reduse prin semi-înfometare.

În mod similar, privarea de alimente a crescut susceptibilitatea șoarecilor la *Hymenolepis nana* (Weinmann și Rothman, 1967). Spalatin și Hanson (1974) au raportat că atunci când puii au fost privați de alimente și apă timp de o zi, titrurile de anticorpi la virusul bolii *Newcastle* au fost crescute în comparație cu puii alimentați facultativ, indiferent dacă s-a injectat vaccinul intramuscular, administrat în apa de băut sau introdus în mâncare. În majoritatea cazurilor, însă, supraviețuirea puilor vaccinați nu a fost afectată de privațiunea alimentară și de apă la imunizare atunci când păsările au fost ulterior provocate cu virusul virulent al bolii *Newcastle* (adică inducerea imunității nu a fost afectată de stres). Interesant este că, atunci când păsările de control nevaccinate au fost adăpostite cu păsări vaccinate, răspândirea virusului a fost favorizată de lipsa alimentelor și a apei. Prin urmare, aceste rezultate au sugerat că eliminarea hranei și a apei timp de 24 h, a favorizat contaminarea cu virusul bolii *Newcastle*.

Nathan și colaboratorii (1977) au raportat rezultate diferite cu antigene diferite. Ei au descoperit că înfometarea timp de 48 de ore a redus sinteza de anticorpi împotriva *Escherichia coli* și a eritrocitelor de oaie. Acest efect a avut loc numai când păsările au fost imunizate în 24 de ore de la privațiunea de alimente. Aceștia au constatat că, postul de 24 de ore sau 48 de ore a redus numărul de leucocite din sângele periferic și greutatea bursei de Fabricius, splinei și timusului. Poate că diferența dintre rezultatele lor și datele lui Spalatin și Hanson (1974) poate fi explicată prin timpul de postire mai lung din primul studiu. De asemenea, este probabil ca natura antigenului să fie legată de această diferență. În cele din urmă, Katayama și colaboratorii (1978) au observat că un post de 24 de ore a redus dramatic diferite tipuri de reacții anafilactice cutanate pasive la porcușorii de Guineea. Rezultatele au fost similare, dar mai puțin dramatice la șobolani.

5.6. Zgomotul

Când șoarecii au fost expuși pentru prima dată la un nivel de zgomot de 123 db, apoi inoculați intranasal cu virusul stomatitelor veziculare și expus la zgomot în următoarele patru zile, rata mortalității a fost semnificativ mai mare decât la șoarecii de control (Jensen & Rasmussen, 1963). Rezultate similare au fost obținute atunci când șoarecii au fost inoculați imediat înainte de al doilea episod de stres, dar a fost observată o ușoară creștere a rezistenței atunci când șoarecii au fost inoculați imediat după al doilea tratament zilnic de zgomot. Chang și Rasmussen (1965) au descoperit că zgomotul de intensitate ridicată a redus producția de interferoni, dar nivelurile de sânge ale virusului stomatitei veziculare sau titrurilor de anticorpi la acest virus nu au fost afectate. Când o specie sensibilă de șoareci a fost supusă

unui zgomot sonor și injectată cu o substanță chimică cancerigenă, a existat o întârziere în inducerea tumorii (Molomut și colab., 1963). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în timpul supraviețuirii șoarecilor stresați și de control. Stresul sonor a redus și creșterea unui carcinom mamar indus chimic la șobolan (Pradhan & Ray, 1974).

Jensen (1969) și Geber (1966) au raportat că diverse niveluri de zgomot au redus leucocitele din sânge, cum ar fi eozinofilele, la rozătoare. Hill și colaboratorii (1967) au arătat că zgomotul intermitent, în combinație cu alți doi factori de stres psihologici, a redus sinteza anticorpilor la albumina serică bovină la maimuțe. Monjan și Collector (1977) au raportat că atunci când șoarecii de sex masculin au fost expuși la zgomot intermitent la 100 db timp de o oră până la trei ore zilnic, blastogeneza celulelor splenice indusă de concanavalina A, lipopolizaharide și citotoxicitatea față de celulele țintă P815, au fost reduse timp de aproximativ trei săptămâni. Cu toate acestea, răspunsurile au fost îmbunătățite dacă șoarecii au fost expuși la zgomot intermitent o perioadă mai lungă de timp. În cele din urmă, răspunsurile blastogene au revenit la normal, ceea ce sugerează că șoarecii s-au obișnuit la zgomot. Aceste rezultate susțin în general experimentele anterioare ale lui Jensen și Rasmussen (1963).

5.7. Stresori psihologici

În această secțiune, sunt prezentate mai multe experimente care au implicat o combinație de factori de stres fizici și psihologici, care au fost gândiți să provoace în primul rând stări emoționale, cum ar fi frica și frustrarea. În aceste cazuri, mai mulți investigatori au considerat că stresorii psihologici sau emoționali ar putea fi implicați în etiologia bolilor infecțioase, a bolilor autoimune și a creșterii tumorilor (Andrews & Tennant, 1978). Deși o componentă senzorială face parte din răspunsul la toți stresorii fizici, stările psihologice adverse pot modifica direct funcția imună, în absența stresorilor fizici. De exemplu, viteii absorb mai multe imunoglobuline colostrale atunci când sunt cu mamele lor decât atunci când sunt separați de mama lor (Fallon, 1978).

O paradigmă de învățare a evitării cronice, constând dintr-un sistem de zgomot, de lumină, de avertizare și șoc electric, a crescut sensibilitatea șoarecilor la virusul *Coxsackie B* (Friedman și colab., 1965), virusul herpes simplex (Rasmussen et al, 1957), la poliomielită, dar au provocat mici schimbări în sensibilitatea la virusurile respiratorii (Rasmussen, 1969). În schimb, un stres produs de evitare (timp de 24 h) a redus susceptibilitatea maimuțelor la poliomielită (Marsh și colab., 1963). Solomon (1969) a confirmat că teama de șocul electric a avut un efect mic asupra capacității șoarecilor de a sintetiza anticorpi pentru flagelină. Cu toate acestea, Solomon (1969) a demonstrat că un alt tip de stresor psihologic a redus răspunsul primar, dar nu cel secundar, la acest antigen. Influența stresorilor psihologici asupra evenimentelor imunitare celulare este aproape necunoscută. Evitarea cronică

afectează timpul de supraviețuire la grefele de piele în cazul șoarecilor (Wistar & Hildemann, 1960). A fost sugerat un stres mai scurt, de învățare a evitării timp de cinci zile, pentru a îmbunătăți expresia reacțiilor de sensibilitate la contact la porcușorii de Guineea sensibilizați (Guy, 1952). Un stresor electric acut, a sporit și inducerea reacțiilor de sensibilitate la contact la porcușorii de Guineea (Mettrop & Visser, 1971). Nivelurile serice de corticoizi au fost semnificativ crescute imediat după expunerea la stresul electric. Aceste rezultate au sugerat că un stresor psihologic acut scurt a sporit sensibilitățile de contact. Interesant este faptul că stresul de reținere, de frig și de căldură a îmbunătățit și reacțiile de sensibilitate la contact în cazul șoarecilor (Blecha, 1981). Ca și în cazul altor factori de stres la rozătoare, învățarea evitării a provocat hipertrofie suprarenală, involuția timusului și splinei, limfopenie și leucopenie (Jensen, 1969). La porcul domestic, o tensiune electrică severă a determinat o creștere moderată a leucocitelor, creștere dramatică a neutrofilelor, reducere a eozinofilelor și scădere moderată a limfocitelor (Ellersieck și colab., 1979). Jensen (1968) a arătat că învățarea evitării a redus titrurile de interferoni la șoareci.

S-a demonstrat că imobilizarea fizică a animalelor modifică funcția imunitară. Imobilizarea provoacă leucopenie, hipertrofie suprarenală, involuție timică și splenică (Jensen, 1969). În câteva experimente bine controlate, imobilizarea a redus atât interferonul indus de virus, cât și endotoxina (Jensen, 1973, 1968), deși Solomon și colaboratorii (1967) nu au observat acest efect. Imobilizarea a crescut, de asemenea, sensibilitatea șoarecilor la virusul herpes simplex (Rasmussen și colab., 1957). Lucrarea lui Blecha (1981) a arătat clar că, imobilizarea (reținerea) a modificat funcția imunologică celulară la mamifere.

La Barba (1970) și Crisp (1970) au analizat efectul factorilor psihosociali asupra bolilor neoplazice. Ambii autori au prezentat dovezi care au arătat că diferite tipuri de cancer au fost influențate de factori psihosociali. Experiențe ulterioare au susținut, de asemenea, că stresorii psihologici modifică creșterea unor tipuri de celule tumorale. Sklar și Anisman (1979) au raportat efectul șocului electric asupra creșterii celulelor mastocitomului la șoareci. Acești cercetători au descoperit că tumorile au apărut mai devreme printre șoarecii care au fost supuși la 60 de șocuri cu o durată de 6 min. Creșterea tumorii nu a fost afectată atunci când s-au dat cinci sau zece ședințe de șoc, ceea ce a sugerat că șoarecii s-ar fi putut adapta la stresor. Interesant este că atunci când șoarecilor li s-a oferit posibilitatea de a scăpa de șoc, creșterea tumorii a fost similară cu cele ale șoarecilor din grupul de control. Creșterea tumorii a fost mare la șoarecii supuși la stres emoțional, care nu au primit posibilitatea de a scăpa de șoc. Aceste rezultate au indicat că trauma fizică a șocului electric nu a fost responsabilă pentru creșterea crescută a tumorii. În schimb, deranjul emoțional asociat cu incapacitatea de a scăpa de șoc a crescut agravarea tumorii.

Amkraut și Solomon (1972) au raportat că un șoc electric dat după inocularea cu virusul sarcomului murin, a crescut dimensiunea tumorii. Cu toate acestea, când șocul a fost administrat înainte de inocularea cu virusul, creșterea tumorii a fost întârziată. În mod similar, Marsh (1959) și Pradhan împreună cu colaboratorii (1974) au descoperit că creșterea tumorii a fost întârziată de stresul de imobilizare, șocul electric și de evitare, atunci când stresorii au început la scurt timp după inducerea tumorii. Reținerea și șocul electric au redus numărul și creșterea tumorilor mamare induse chimic la șobolani (Newberry și colab., 1972, 1976). Peters și Kelly (1977) au arătat că tratamentul cu corticosteroizi sau ACTH adecvați a redus numărul de celule tumorale care au fost necesare pentru transplantul unui neoplasm singenic.

Stresul indus de prădător a crescut susceptibilitatea șoarecilor la *Hymenolepis nana* (Hamilton, 1974). Manipularea fizică a șoarecilor în timpul vieții timpurii a mărit capacitatea de a sintetiza anticorpi pentru *Salmonella adelaide* (Solomon și colab., 1968). Stresorii de mediu pot fi implicați în etiologia unei boli infecțioase cunoscută sub numele de pasteureloză pneumonică bovină (febră de transport): căldura, frigul și transportul (Crookshank și colab., 1979). Trebuie menționat că transportul bovinelor include adesea expunerea la mulți alți factori de stres, cum ar fi căldura, frigul, amestecarea, introducerea într-un mediu nou și o schimbare a dietei. Unele cercetări au indicat că transportul și introducerea în noile condiții de mediu au afectat capacitatea vițelilor de a sintetiza anticorpi (Hartmann și colab., 1976) și au redus blastogeneza indusă de mitogen a celulelor mononucleare din sângele periferic (Kelley și colab., 1981). Hamdy și colaboratorii (1963) au demonstrat că atunci când pasteurella și virusul parainfluenza de tip 3 au fost prezente la viței, un singur stres provocat de căldură alternat cu frigul timp de 30 de minute a intensificat simptomele clinice ale febrei transportului și severitatea leziunilor pneumonice. În alte două experimente, un stres termic moderat de la 2°C la 29°C sau temperaturi alternative între 30°C și 2°C la viței de două până la cinci luni, a avut un efect mic asupra incidenței pneumoniei la viței (Jericho & Darcel, 1978; Jericho & Langford, 1978).

Din păcate, literatura despre stres și imunitate este răspândită în diverse reviste științifice, aferente unor domenii de cercetare foarte diferite. S-au făcut relativ puține cercetări pentru a studia modul în care stresul afectează rezistența gazdelor, deși deteriorarea sistemului imunitar este în general acceptată. În lucrarea de față s-au abordat mai mulți stresori: căldură, frig, supraaglomerare, amestecare, înțarcare, hrănire în cantități limitate, zgomot și constrângeri. Fiecare dintre acești factori modifică sistemul imunitar al animalelor. Modificările observate ale funcției imune pot explica baza fiziologică a interacțiunilor boală-mediu. Studiul în profunzime a modificărilor induse de stres în rezistența gazdelor ar putea furniza, de asemenea, baza științifică pentru profilaxia terapeutică eficientă. Experimente mai bine controlate sunt necesare pentru a studia modul în care stresul schimbă sensibilitatea animalelor la boli infecțioase și neinfecțioase.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Ader R, Cohen N., 1975, Behaviorally conditioned immunosuppression, *Psychosom Med* 37: 333–340.
- Ader R., 1995, Historical perspectives on psychoneuroimmunology. In: *Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection*, edited by Friedman H, Klein TW, Friedman AL. Boca Raton, FL: CRC, p. 1–21.
- Ader R., Friedman S.B., 1965, Social factors affecting emotionality and resistance to disease in animals. V. Early separation from the mother and response to a transplanted tumor in the rat. *Psychosom. Med.*, 27, 119-122.
- Almășan Aa, Ianovici N. 2022. Considerations regarding the immune mechanisms involved in fungal infections. *BIOSTUDENT*, vol. 5 (1), pp. 5-30
- Amkraut A., Solomon G.F., 1972, Stress and murine sarcoma virus - Moloney-induced tumors. *Cancer Res.*, 32, 1428-1433.
- Amkraut A.A., Solomon G.F., Kasper P., Purdue A., 1973, Stress and hormonal intervention in the graft-versus-host response. In: *JANKOVIC B.D., ISAKOVIC., Microenvironmental aspects of immunity*, 667-674, Plenum Press, New York.
- An, S. H., F. J. DePauli, P. Wright, D. G. Ingram. 1978. Characteristics of inapparent Aleutian disease virus infection in mink. *Res. Vet. Sci.* 24:200-204.
- Anderson D.W., Barrett J.T., 1979, Ultrasound: a new immunosuppressant. *Clin. Immunol.Immunopathol.*, 14, 18-29.
- Andrews G., Tennant C., 1978, Being upset and becoming ill: an appraisal of the relation between life events and physical illness. *Med. J. Aust.*, 1, 324-327.
- Armstrong W.D., Cline T.R., 1977, Effects of various nutrient levels and environmental temperatures on the incidence of colibacillary diarrhea in pigs: intestinal fistulation and titration studies. *J. Anim. Sci.*, 45, 1042-1050.
- Arnold L., 1929, Alterations in the endogenous enteric bacterial flora and microbic permeability of the intestinal wall in relation to the nutritional and meteorological changes. *J. Hyg.*, 29, 82-116.
- Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M., 2014, HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 68:96–109.
- Asmus SE, Parsons S, Landis SC., 2000, Developmental changes in the transmitter properties of sympathetic neurons that innervate the periosteum. *J Neurosci* 20: 1495–1504,
- Avitsur R, Levy S, Goren N, Grinshpahet R., 2015, Early adversity, immunity and infectious disease. *Stress* 18: 289 – 296.
- Axelrod J., Reisine T. D., 1984. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science* 224:452-459.
- Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zăgrean AM, Zăgrean L., 2016, The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life* 9:120–125.
- Baetjer A.M., Lange L.B., 1928, The effect of high humidity and moderately high temperature on the susceptibility and resistance to tuberculosis in guinea pigs. *Am. J. Hyg.*, 8, 935-946.
- Baker DG, Nievergelt CM, O'Connor DT, 2012, Biomarkers of PTSD: neuropeptides and immune signaling. *Neuropharmacology* 62:663–673.
- Bartolomucci A, Palanza P, Parmigiani S, Pederzani T, Merlot E, Neveu PJ, Dantzer R., 2003, Chronic psychosocial stress down-regulates central cytokines mRNA. *Brain Res Bull* 62:173–178.
- Batalu A., Ianovici N. 2018. Aspects regarding the influence of psychosocial factors on immunity. *BIOSTUDENT*, vol. 1 (2), pp. 69-80
- Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V., 2016, Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-[alpha]. *Mol Psychiatry* 21:642–649.
- Beard C. W., Mitchell W. B., 1987. Effects of environmental temperatures on the serologic responses of broiler chickens to inactivated and viable Newcastle disease vaccines. *Avian Dis.* 31:321-326.
- Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Ha BK, Von Zastrow M, Beattie MS, Malenka RC., 2002, Control of synaptic strength by glial TNF-alpha. *Science* 295: 2282– 2285.
- Belehradek J., 1957, A unified theory of cellular rate processes based upon an analysis of temperature action. *Protoplasma*, 48, 53-71.
- Bell J.F., Clark H.F., Moore G.J., 1977, Differences in efficiency of protective effect caused by high ambient temperature in mice infected with diverse substrains of rabies virus. *J. Gen. Viro.*, 36, 307-315.
- Ben-Nathan D., Lustig S, Feuerstein G., 1989, The influence of cold or isolation stress on neuroinvasiveness and virulence of an attenuated variant of West Nile virus. *Arch. Viro.* 109:1-10.
- Ben-Nathan, D., Feuerstein G., 1990. The influence of cold or isolation stress on resistance of mice to West Nile virus encephalitis. *Experientia* 46:285-290.
- Ben-Nathan, Lustig S, Danenberg H. D., 1991. Stressinduced neuroinvasiveness of a neurovirulent noninvasive Sindbis virus in cold or isolation subjected mice. *Life Sci.* 48:1493- 1500.
- Bennett JM, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf DQ, Peng J, Kiecolt-Glaser JK., 2012, Inflammation and reactivation of latent herpesviruses in older adults. *Brain Behav Immun* 26:739–746.

IANOVICI & BATALU: Contributions on the immunological consequences of stress

- Bernheim H.A., Block L.H., Atkins E., 1979. Fever: pathogenesis, pathophysiology and purpose. *Ann. Int. Med.*, 91, 261-270.
- Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA., 1986, Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 233: 652– 654.
- Besedovsky H, Sorkin E, Keller M, Müller J., 1975, Changes in blood hormone levels during the immune response, *Proc Soc Exp Biol Med* 150: 466 – 470.
- Besedovsky H, Sorkin E., 1977, Network of immune-neuroendocrine interactions, *Clin Exp Immunol* 27: 1–12.
- Besedovsky HO, Del Rey A, Sorkin E, Lotz W, Schwulera U., 1985, Lymphoid cells produce an immunoregulatory glucocorticoid increasing factor (GIF) acting through the pituitary gland. *Clin Exp Immunol* 59: 622– 628.
- Besedovsky HO, Del Rey A, Sorkin E., 1979, Antigenic competition between horse and sheep red blood cells as a hormone-dependent phenomenon. *Clin Exp Immunol* 37: 106 –113.
- Besedovsky L, Lange T, Born J. 2012. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 463:121–137.
- Bistrian B.R., Blackburn G.L., Scrimshaw N.S., Flatt J.P., 1975, Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28, 1148-1155.
- Blair LM, Porter K, Leblebicioglu B, Christian LM., 2015, Poor sleep quality and associated inflammation predict preterm birth: heightened risk among African Americans. *Sleep* 38:1259–1267.
- Blalock JE, Smith EM., 1980, Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 5972–5974.
- Blalock JE., 1989, A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 69: 1–32.
- Blalock JE., 1999. Proopiomelanocortin and the immune-neuroendocrine connection. *Ann N Y Acad Sci* 885: 161– 172.
- Blecha F., 1981, Stress-induced alterations in the murine cellular immune response. Ph. D. Thesis. Washington State University.
- Blecha F., Kelley K.W., 1981b, Cold and weaning stressors alter the antibody-mediated immune response of pigs. *J. Amin. Sci.* (in press).
- Bonneau R. H., Sheridan J. F., Feng N, Glaser R., 1991. Stress-induced suppression of herpes simplex virus (HSV)-specific cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell activity and enhancement of acute pathogenesis following local HSV infection. *Brain Behav. Immun.* 5:170-192.
- Bonneau R. H., Sheridan J. F., Feng N., Glaser R., 1991. Stress-induced effects on cell-mediated innate and adaptive memory components of the murine response to herpes simplex virus infection. *Brain Behav. Immun.* 5:274-295.
- Bonneau R. H., Sheridan J. F., Feng N., Glaser R., 1993. Stress-induced modulation of the primary cellular immune response to herpes simplex virus is mediated by both adrenal-dependent and adrenal-independent mechanisms. *J. Neuroimmunol.* 42:167-176.
- Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, Zhang M, Yang H, Ombrellino M, Tracey KJ., 2000a, Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci* 85: 141–147.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ., 2000b, Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405: 458 – 462,
- Bourne F.J., 1976, Humoral immunity in the pig. *Vet. Rec.*, 98, 499-501.
- Bratton BO, Martelli D, McKinley MJ, Trevaks D, Anderson CR, McAllen RM., 2012, Neural regulation of inflammation: no neural connection from the vagus to splenic sympathetic neurons. *Exp Physiol* 97: 1180 –1185.
- Brayton A.R., Brain P.F., 1974, Studies on the effects of differential housing on some measures of disease resistance in male and female laboratory mice. *J. Endocrinol.*, 61, xlviii-xlix (Abstr).
- Broadbent, D. E., Broadbent M. H. P., Phillipotts R. J., Wallace J., 1984. Some further studies on the prediction of experimental colds in volunteers by psychological factors. *J. Psychosom. Res.* 28:511-523.
- Brock PM, Murdock CC, Martin LB. 2014. The History of Ecoimmunology and Its Integration with Disease Ecology. *Integrative and Comparative Biology*, volume 54, number 3, pp. 353–362
- Brook MJ, Christian LM, Hade EM, Ruffin M., 2017, The effect of perceived stress on EpsteinBarr virus antibody titers in Appalachian women. *Neuroimmunomodulation* 24(2):67–73.
- Brooks W. H., R. J., Cross R. J., Roszman T. L., Markesbery W. R., 1982. Neuroimmunomodulation: neural anatomical basis for impairment and facilitation. *Ann. Neurol.* 12:56-61.
- Brown D. H., Sheridan J., Pearl D., Zwilling B.S., 1993. Regulation of mycobacterial growth by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis: differential responses of *Mycobacterium bovis* BCG-resistant and -susceptible mice. *Infect. Immun.* 61:4793- 4800.
- Brown, S. L., Van Epps D. E., 1986., Opioid peptides modulate production of interferon - γ by human mononuclear cells. *Cell. Immunol.* 103:19-26.
- Brummett BH, Babyak MA, Singh A, Jiang R, Williams RB, Harris KM, Siegler IC., 2013, Socioeconomic indices as independent correlates of C-reactive protein in the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Psychosom Med* 75:882–893.
- Bulloch K, Damavandy T, Badamchian M., 1994, Characterization of choline O-acetyltransferase (ChAT) in the BALB/C mouse spleen. *Int J Neurosci* 76: 141–149.

- Bulloch K, Moore RY., 1981, Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat. *Am J Anat* 162: 157–166.
- Burleson MH, Poehlmann KM, Hawkey LC, Ernst JM, Berntson GG, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Cacioppo JT., 2002, Stress-related immune changes in middle-aged and older women: 1-year consistency of individual differences. *Health Psychol* 21:321–331.
- Cacioppo, J. T., and Cacioppo, S. (2018). "Loneliness in the modern age: an evolutionary theory of loneliness (ETL)," in *Advances in Experimental Social Psychology*, Vol. 58 (Cambridge, MA: Elsevier), 127–197.
- Cacioppo, J. T., Cacioppo, S., Capitanio, J. P., and Cole, S. W. (2015). The neuroendocrinology of social isolation. *Annu. Rev. Psychol.* 66, 733–767. doi: 10.1146/annurev-psych-010814-015240
- Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, Cerami A, Bucala R., 1995, MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 377: 68–71.
- Cantor H, Simpson E., Sato V.L., Fathman C.G., Herzenberg L.A., 1975. Characterization of subpopulations of T lymphocytes I. Separation and functional studies of peripheral T-cells binding different amounts of fluorescent anti-thy 1.2 (theta) antibody using a fluorescence-activated cell sorter (FACS). *Cell. Immunol.*, 15, 180-196.
- Cardon SB, Larson DF, Russell DH., 1984, Rapid elevation of rat serum prolactin concentration by cyclosporine, a novel immunosuppressive drug. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 614 – 618.
- Carlsson E, Frostell A, Ludvigsson J, Faresjo M. 2014. Psychological stress in children may alter the immune response. *J Immunol.* 2014; 192:2071–81.
- Carmichael L.E., Barnes F.D., 1969, Effect of temperature on growth of canine herpesvirus in canine kidney cell and macrophage cultures. *J. Infect. Dis.*, 120, 664-668.
- Carmichael L.E., Barnes F.D., Percy D.H., 1969, Temperature as a factor in resistance of young puppies to canine herpesvirus. *J. Infect. Dis.*, 120, 669-678.
- Carr, D. J., Klimpel. 1986. Enhancement of the generation of cytotoxic T cells by endogenous opiates. *J. Neuroimmunol.* 12:75-87.
- Carr, D. J., DeCosta B. R, Jacobsen A. E, Rice K. C, Blalock J. E., 1990. Corticotropin-releasing hormone augments natural killer cell activity through a naloxone-sensitive pathway. *J. Neuroimmunol.* 28:53-61.
- Carroll JE, Diez-Roux AV, Adler NE, Seeman TE. 2013. Socioeconomic factors and leukocyte telomere length in a multi-ethnic sample: findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Brain Behav Immun.* 28:108–114.
- Cash E, Sephton SE, Chagpar AB, Spiegel D, Rebolz WN, Zimmaro LA, Tillie JM, Dhabhar FS., 2015, Circadian disruption and biomarkers of tumor progression in breast cancer patients awaiting surgery. *Brain Behav Immun* 48:102–114.
- Castaneda M.R., 1937, The role of the body temperature in experimental typhus infection. *J. Immunol*, 33, 101-110.
- Chaffee R.R., Martin C.M., 1962, The immune response in cold-acclimated mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 375-377.
- Chandra R.K., 1980, Nutritional deficiency, immune responses, and infectious illness. *Fed. Proc.*, 39, 3086-3108.
- Chang S.S., Rasmussen A.F., Jr., 1965, Stress-induced suppression of interferon production in virus-infected mice. *Nature*, 205, 623-624.
- Chang, S.-S., Rasmussen A. F., 1965. Stress-induced suppression of interferon production in virus-infected mice. *Nature* 205:623-624.
- Chaoul A, Milbury K, Sood AK, Prinsloo S, Cohen L., 2014, Mind-body practices in cancer care. *Curr Oncol Rep* 16:417.
- Chester, A. C. 1992. Psychological stress and the common cold. *N. Engl. J. Med.* 326:644-645.
- Chetverikova, L. K., B. A. Frolov, T. A. Kramskaya, and R. Y. A. Polyak. 1987. Experimental influenza infection: influence of stress. *Acta Virol.* 31:424-433.
- Choukèr AE., 2012, Stress challenges and immunity in space. Springer, Berlin.
- Christian LM, Franco A, Glaser R, Iams JD., 2009, Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. *Brain Behav Immun* 23:750–754.
- Christian LM, Glaser R, Porter K, Iams JD., 2013b, Stress-induced inflammatory responses in women: effects of race and pregnancy. *Psychosom Med* 75:658–669.
- Christian LM, Iams J, Porter K, Leblebicioglu B., 2013c, Self-rated health among pregnant women: associations with objective health indicators, psychological functioning, and serum inflammatory markers. *Ann Behav Med* 46:295–309.
- Christian LM, Iams JD, Porter K, Glaser R., 2012, Epstein-Barr virus reactivation during pregnancy and postpartum: effects of race and racial discrimination. *Brain Behav Immun* 26:1280–1287.
- Christian LM, Porter K, Karlsson E, Schultz-Cherry S, Iams JD., 2013a, Serum proinflammatory cytokine responses to influenza virus vaccine among women during pregnancy versus nonpregnancy. *Am J Reprod Immunol* (New York, NY 1989) 70:45–53.
- Christian LM, Porter K., 2014, Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. *Cytokine* 70:134–140.
- Christian LM., 2012, Psychoneuroimmunology in pregnancy: immune pathways linking stress with maternal health, adverse birth outcomes, and fetal development. *Neurosci Biobehav Rev* 36:350–361.
- Christian LM., 2015, Stress and immune function during pregnancy: an emerging focus in mindbody medicine. *Curr Dir Psychol Sci* 24:3–9.

- Chung, H., Samlowski W. E., Daynes R. A., 1986, Modification of the murine immune system by glucocorticoids: alterations of the tissue localization properties of circulating lymphocytes. *Cell. Immunol.* 101:571-585.
- Cima I, Corazza N, Dick B, Fuhrer A, Herren S, Jakob S, Ayuni E, Mueller C, Brunner T., 2004, Intestinal epithelial cells synthesize glucocorticoids and regulate T cell activation. *J Exp Med* 200: 1635–1646.
- Clark H.F., Shepard C.C., 1963, Effect of environmental temperatures on infection with *Mycobacterium marinum* (balnei) of mice and a number of poikilothermic species. *J. Bacteriol.* 86, 1057-1069.
- Clarke BL, Bost KL., 1989, Differential expression of functional adrenocorticotrophic hormone receptors by subpopulations of lymphocytes. *J Immunol* 143: 464 – 469.
- Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. 2014. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 129:180–92.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB., 2012, Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:5995–5999.
- Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP., 1991, Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 325:606–612.
- Coker, C. M. 1956. Cellular factors in acquired immunity to *Trichinella spiralis* as indicated by cortisone treatment of mice. *J. Infect. Dis.* 98:187-197. 29.
- Coker, C. M. 1956. Some effects of cortisone in mice with acquired immunity to *Trichinella spiralis*. *J. Infect. Dis.* 98:39-44.
- Colvin J.W., Mills C.A., 1939, Ease of body heat loss and resistance to infection. *Science*, 90, 275-276.
- Copeland WE, Wolke D, Lereya ST, Shanahan L, Worthman C, Costello EJ. 2014. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111:7570–7575.
- Coste A, Dubuquoy L, Barnouin R, Annicotte JS, Magnier B, Notti M, Corazza N, Antal MC, Metzger D, Desreumaux P, Brunner T, Auwerx J, Schoonjans K., 2007, LRH-1- mediated glucocorticoid synthesis in enterocytes protects against inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 13098 –13103.
- Crabtree G. R., Munck A., Smith K. A., 1980. Glucocorticoids and lymphocytes. I. Increased glucocorticoid receptor levels in antigen stimulated lymphocytes. *J. Immunol.* 124:2430-2435.
- Crisp A.H., 1970. Some psychosomatic aspects of neoplasia. *Br. J. Med. Psychol.*, 43, 313-331
- Crookshank H.R., Elissalde M.H., White R.G., Clanton D.C., Smalley H.E., 1979, Effect of transportation and handling of calves upon blood serum composition. *J. Anim. Sci.*, 48, 430-435.
- Crowle A. J., Elkins N., 1990. Relative permissiveness of macrophages from black and white people for virulent tubercle bacilli. *Infect. Immun.* 58:632-638.
- Cummins J.M., Rosenquist B.D., 1979, Leukocyte changes and interferon production in calves injected with hydrocortisone and infected with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 40, 238-240.
- Curtis S.E., Kingdon D.A., Simon J., Drummond J.G., 1976, Effects of age and cold on pulmonary bacterial clearance in the young pig. *Am. J. Vet. Res.*, 37, 299-301.
- Dannenberg, A. M. 1993. Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Hosp. Pract.*, January 15, p. 33-40.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW., 2008, From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46–56.
- Dantzer R., 2009, Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin N Am* 29:247–264.
- Dantzer R., 2010, Psychoneuroendocrinology of stress. In: George FK, Richards FT (eds) *Encyclopedia of behavioral neuroscience*. Academic, Oxford, pp 126–131
- Dantzer R., 2018, Neuroimmune Interactions: From the brain to the immune system and vice versa, *Physiol Rev* 98: 477–504.
- Davis D.E., Read C.P., 1958, Effect of behavior on development of resistance to trichinosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 99, 269-272.
- de Brouwer SJ, van Middendorp H, Kraaimaat FW, Radstake TR, Joosten I, Donders AR, Eijsbouts A, Spillekom-van Koulik S, van Riel PL, Evers AW. 2013. Immune responses to stress after stress management training in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 15:R200.
- De Giorgi V, Salvini C, Chiarugi A, Paglierani M, Maio V, Nicoletti P, Santucci M, Carli P, Massi D., 2009, In vivo characterization of the inflammatory infiltrate and apoptotic status in imiquimod-treated basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 48:312–321.
- Dekel S, Ein-Dor T, Rosen JB, Bonanno GA., 2017, Differences in cortisol response to trauma activation in individuals with and without comorbid PTSD and depression. *Front Psychol* 8:797.
- DeMaeyer E., DeMaeyer J., 1963, Two-sided effect of steroids on interferon in tissue culture. *Nature*, 197, 724-725
- Demas GE, Carlton ED. 2015. Ecoimmunology for psychoneuroimmunologists: considering context in neuroendocrine-immune-behavior interactions. *Brain Behav Immun.* 44:9–16.
- Denis, M., A. Forget, M. Pelletier, and E. Skamene. 1988. Pleiotropic effects of the Bcg gene. I. Antigen presentation in genetically susceptible and resistant congenic mouse strains. *J. Immunol.* 140:2395-2400.
- Desai BN, Leitinger N., 2014, Purinergic and calcium signaling in macrophage function and plasticity. *Front Immunol* 5: 580.

- Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. 2012. Stress-induced redistribution of immune cells— From barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones—Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37:1345–1368.
- Dhabhar FS. 2014. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 58:193–210
- Dhabhar FS., 2014, Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 58:193–210.
- Dickson J.A., Ellis H.A., 1974, Stimulation of tumor cell dissemination by raised temperature (42C) in rats with transplanted Yoshida tumors. *Nature*, 248, 354-358.
- Dickson J.A., Muckle D.S., 1972, Total-body hyperthermia versus primary tumor hyperthermia in the treatment of the rabbit VX-2 carcinoma. *Cancer Res.*, 32, 1916-1923.
- Dinarello CA., 1984, Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 311: 1413–1418.
- Dobbs, Vasquez C. M., M., Glaser R., Sheridan J.F., 1993. Mechanisms of stress-induced modulation of viral pathogenesis and immunity. *J. Neuroimmunol.* 48:151-160.
- Doering LV, Moser DK, Lemankiewicz W, Luper C, Khan S., 2005, Depression, healing, and recovery from coronary artery bypass surgery. *Am J Crit Care* 14:316–324.
- Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, Laird B, McMillan DC., 2017, The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 116:134–146.
- Donath MY, Shoelson SE., 2011, Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 11:98–107.
- Droz, B., and C. P. Leblond. 1962. Migration of proteins along the axons of the sciatic nerve. *Science* 137:1047-1048.
- Duerschner D.R., Muschenheim C., Hardy J.D., 1943, Hypothermia in experimental infections. II. Effect of hypothermia on tuberculin sensitivity in guinea pigs. *J. Infect. Dis.*, 72, 183-186.
- Ebbesen P., 1968, Spontaneous amyloidosis in differently grouped and treated DBA/2, BALB/c and CBA mice and thymus fibrosis in estrogen-treated BALB/c males. *J. Exp. Med.*, 127, 387-410.
- Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J., 2004, Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology* 29:798–809.
- Edmondson D, von Kanel R., 2017, Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry* 4:320–329.
- Edwards, E. A., Dean L. M., 1977. Effects of crowding of mice on humoral antibody formation and protection to lethal antigenic challenge. *Psychosom. Med.* 39:19-24.
- Eguchi, K., A. Kawakami, M. Nakashima, H. Ida, S. Sakito, N. Matsuoka, K. Terada, M. Sakai, Y. Kawabe, T. Fukuda, T. Ishimaru, K. Kurouji, N. Fujita, T. Aoyagi, K. Maeda, and S. Nagataki. 1992. Interferon-alpha and dexamethasone inhibit adhesion of T cells to endothelial cells and synovial cells. *Clin. Exp. Immunol.* 88:448-454.
- Ehrlich KB, Miller GE, Chen E., 2016, Childhood adversity and adult physical health. *Developmental psychopathology*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ.
- Eipper, B. A., Mains R. E., 1980. Structure and biosynthesis of proadrenocorticotropin/endorphin and related peptides. *Endocrinol. Rev.* 1:1-27.
- Eiseman B., Malette W.G., Wotkyns R.S., Summers W.B., Tong J.L., 1956, Prolonged hypothermia in experimental pneumococcal peritonitis. *J. Clin. Invest.*, 35, 940-946.
- Eiseman B., Wotkyns R.S., Hirose H., 1964, Hypothermia and infection: three mechanisms of host protection in type III pneumococcal peritonitis. *Ann. Surg.*, 160, 994-1006.
- Elenkov IJ, Chrousos GP., 2002, Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 966:290–303.
- Ellersieck M.R., Veum T.L., Durham T.L., McVickers W.R., McWilliams S.N., Lasley J.F., 1979, Response of stress-susceptible and stress-resistant Hampshire pigs to electrical stress. 11. Effects on blood cells and blood minerals. *J. Anim. Sci.*, 48, 453-458.
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM., 2004, Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:17312–17315.
- Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ., 2014, Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 41: 21–35.
- Eriksson F, Kavelaars A, Heijnen C., 2001, Preproenkephalin: an unappreciated neuroimmune communicator. In: *Psychoneuroimmunology* (3rd ed.), p. 391– 403.
- Emsberger U, Rohrer H., 1999, Development of the cholinergic neurotransmitter phenotype in postganglionic sympathetic neurons. *Cell Tissue Res* 297: 339 –361.
- Ershler WB. 1993. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc.* 41:176–181.
- Eskola J., Ruuskanen O., Soppi E., Viljanen M.K., Jarvinen M., Toivonen H., Kouvalainen K., 1978, Effect of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation. *Clin. Exp. Immunol.*, 32, 339-345.
- Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. 2015. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol.* 15(6): 335–349. doi:10.1038/nri3843.
- Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK., 2013b, Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun* 27:8–12.
- Fagundes CP, Way B. Early-life stress and adult inflammation. *Curr Dir Psychol.* 2014; 23:277– 283.

IANOVICI & BATALU: Contributions on the immunological consequences of stress

- Faith, R. E., H. J. Liang, A. J. Murgo, and N. P. Plotnikoff. 1984. Neuroimmunomodulation with enkephalins: enhancement of human natural killer (NK) cell activity in vitro. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 31:412-418.
- Fallon R.J., 1978, The effect of immunoglobulin levels on calf performance and methods of artificially feeding colostrum to the new born calf. *Ann. Rech. Vet.*, 9, 347-352.
- Felten DL, Felten SY, Carlson SL, Olschowka JA, Livnat S., 1985, Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol* 135, Suppl: 755s–765s.
- Felten, S. Y., Felten D.L., 1991. Innervation of lymphoid tissue, In R. Ader, p. 27-69.
- Felten, S. Y., Olschowka J. A., 1987. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen. II. Tyrosine hydroxylase (TH)- positive nerve terminals from synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. *J. Neurosci. Res.* 18:37-48.
- Feng, N. 1992. Restraint stress-induced alteration of the pathogenesis and immune response to influenza virus infection in mice. Ph.D. dissertation. Ohio State University, Columbus.
- Filion L. G., Willson P. J., Bielefeldt-Ohmann H., Babiuk L. A., Thomson R. G., 1984. The possible role of stress in the induction of pneumonic pasteurellosis. *Can. J. Comp. Med.* 48:268-274.
- Fineberg AM, Ellman LM. 2013. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 73:951–966.
- Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Chen AJ, Sarma JV, Zetoune FS, McGuire SR, List RP, Day DE, Hoesel LM, Gao H, Van Rooijen N, Huber-Lang MS, Neubig RR, Ward PA., 2007 Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature* 449: 721–725.
- Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Sarma JV, Day DE, Lentsch AB, Huber-Lang MS, Ward PA., 2009, Upregulation of phagocyte-derived catecholamines augments the acute inflammatory response. *PLoS One* 4: e4414.
- Flory JD, Yehuda R., 2015, Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci* 17:141–150.
- Folch H., Waksman B.H., 1974, The splenic suppressor cell. I. Activity of thymus-dependent adherent cells: changes with age and stress. *J. Immunol.*, 113, 127-139.
- Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF., 2007, Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun* 21: 47–59.
- Frank MG, Watkins LR, Maier SF., 2013, Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger. *Brain Behav Immun* 33: 1– 6.
- Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF., 2015, Stress sounds the alarm: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. *Brain Behav Immun* 48: 1–7.
- Friedman S. B., Ader R., Grota L. J., 1973. Protective effect of noxious stimulation in mice infected with rodent malaria. *Psychosom. Med.* 35:535-537.
- Friedman S. B., Glasgow L. A., Ader R., 1970. Differential susceptibility to a viral agent in mice housed alone or in groups. *Psychosom. Med.* 32:285-299.
- Friedman S.B., Ader R., Glasgow L.A., 1965, Effects of psychological stress in adult mice inoculated with Coxsackie B viruses. *Psychosom. Med.*, 27, 361-368.
- Friedman S.B., Glasgow L.A., Ader R., 1969, Psychosocial factors modifying host resistance to experimental infections. *N. Y. Acad. Sci.*, 164, 381-393.
- Frohman E. M., Vayuvegula B., Gupta S., Van Den Noort S., 1988. Norepinephrine inhibits gamma-interferon-induced major histocompatibility class II (Ia) antigen expression on cultured astrocytes via beta-2-adrenergic signal transduction mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:1292-1296.
- Fuchs B. A., Albright J. W., Albright J. F., 1988. β -Adrenergic receptors on murine lymphocytes: density varies with cell maturity and lymphocyte subtype and is decreased after antigen administration. *Cell. Immunol.* 114:231-245.
- Fujii T, Takada-Takatori Y, Kawashima K., 2008, Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of an independent, non-neuronal cholinergic system in lymphocytes and its clinical significance in immunotherapy. *J Pharmacol Sci* 106: 186–192.
- Furuuchi S., Shimizu Y., 1976, Effect of ambient temperatures on multiplication of attenuated transmissible gastroenteritis virus in the bodies of newborn piglets. *Infect. Immun.*, 13, 990-992.
- Găinaru O., IanoVICI N. 2021. Considerations regarding the effects of alkaline water on living organisms. *BIOSTUDENT*, vol. 4 (1), pp. 91-162
- Gaitman B. G., Chason J. L., Lerner A. M., 1970. Augmentation of the virulence of murine coxsackievirus B-3 myocardopathy by exercise. *J. Exp. Med.* 131:1121-1136.
- Garad Y, Maximova K, MacKinnon N, McGrath JJ, Kozyrskyj AL, Colman I., 2017, Sex-specific differences in the association between childhood adversity and cardiovascular disease in adulthood: evidence from a national cohort study. *Can J Cardiol* 33:1013–1019.
- Garbarino S, Lanteri P., Bragazzi N.L., Magnavita N., Scoditti E. 2021. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *COMMUNICATIONS BIOLOGY*, 4:1304 | <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02825-4> | www.nature.com/commsbio
- Geber W.F., Anderson T.A., VanDyne V., 1966, Physiologic responses of the albino rat to chronic noise stress. *Arch. Environ. Health*, 12, 751-754.

- Gershbein L.L., Benuck I., Shurrager P.S., 1974, Influence of stress on lesion growth and on survival of animals bearing parenteral and intracerebral leukemia L 1210 and Walker tumors. *Oncology* 30, 429-435.
- Gethin G., 2012, Understanding the inflammatory process in wound healing. *Br J Community Nurs Suppl*:S17–S18, S20, S2.
- Gilmore, W., Weiner L. P., 1988. 1-Endorphin enhances interleukin-2 (IL-2) production in murine lymphocytes. *J. Neuroimmunol.* 18:125-138.
- Gilmore, W., Weiner L. P., 1989. The opioid specificity of beta-endorphin enhancement of murine lymphocyte proliferation. *Immunopharmacology* 17:19-30.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK., 2005, Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5:243–251.
- Glaser R, Pearson GR, Bonneau RH, Esterling BA, Atkinson C, Kiecolt-Glaser JK., 1993, Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in healthy medical students. *Health Psychol* 12:435–442.
- Glaser, R., Gotlieb-Stematsky T. E., 1982. Human herpesvirus infections: clinical aspects. Marcel Decker, New York.
- Glenn W.G., Becker R.E., 1969, Individual versus group housing in mice: immunological response to time-phased injections. *Physiol. Zool.*, 42, 411-416.
- Goodkin K., Fuchs I., Feaster D., Leeka J., Rishel D. D., 1992. Life stressors and coping style are associated with immune measures in HIV-1 infection-a preliminary report. *Int. J. Psychiatry Med.* 22:155-172.
- Gordon W.A., 1963, Environmental studies in pig housing. V. The effects of housing on the degree and incidence of pneumonia in bacon pigs. *Brit. Vet. J.*, 119, 307-314.
- Gottschall R.Y., DeKruif P., Cope H.E., Laurent D., 1944, The effect of artificially induced fever on anaphylactic shock in actively sensitized guinea pigs. *J. Lab. Clin. Med.*, 29, 614-623.
- Gouin JP, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser J., 2012, Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health Psychol* 31:264–268.
- Gouin J-P, Kiecolt-Glaser JK., 2011, The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms. *Immunol Allergy Clin N Am* 31:81–93.
- Gowen G.F., Friou C.J., 1961, The influence of hypothermia on experimental bacteremia in dogs. *Surgery*, 50, 919-921.
- Green G.M., Kass E.H., 1965, The influence of bacterial species on pulmonary resistance to infection in mice subjected to hypoxia, cold stress, and ethanolic intoxication. *Br. J. Exp. Pathol.*, 46, 360-366.
- Grinde B. 2013. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *J Oral Microbiol* 5. <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.22766>
- Gros P., Skamene E., Forget A., 1981. Genetic control of natural resistance to *Mycobacterium bovis* (BCG) in mice. *J. Immunol.* 127:2417-2421.
- Gross W.B., 1976. Plasma steroid tendency, social environment and *Eimeria necatrix* infection. *Poult. Sci.*, 55, 1508-1512.
- Gross W.B., Colmano G., 1969, The effect of social isolation on resistance to some infectious diseases. *Poult. Sci.*, 48, 514-520.
- Gross W.B., Siegel P.B., 1973, Effect of social stress and steroids on antibody production. *Avian Res.*, 17, 807-815
- Gross W.B., Siegel P.B., Hall R.W., Domermuth C.H., Duboise R.T., 1980, Production and persistence of antibodies in chickens to sheep erythrocytes. 2. Resistance to infectious diseases. *Poult Sci.*, 59, 205-210.
- Gross, W. B., Domermuth C. H., 1988. Factors influencing the severity of *Escherichia coli* and avian adenovirus group II infections in chickens. *Avian Dis.* 32:793-797.
- Gross, W. B., Falkinham III J. D., Payeur J. B., 1989. Effect of environmental-genetic interactions on *Mycobacterium avium* challenge infection. *Avian Dis.* 33:411-415.
- Gruber J, Sgonc R, Hu YH, Beug H, Wick G., 1994, Thymocyte apoptosis induced by elevated endogenous corticosterone levels. *Eur J Immunol* 24: 1115–1121.
- Guillemin R., 1978, Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron. *Science* 202: 390 – 402.
- Guy W.B., 1952, Neurogenic factors in contact dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 66, 1-8
- Gwazdauskas F.C., Gross W.B., Bibb T.L., McGilliard M.L., 1978, Antibody titers and plasma glucocorticoid concentrations near weaning in steer and heifer calves. *Can. Vet. J.*, 19, 150-154.
- Gwazdauskas F.C., Paape M.J., Peery D.A.D, McGilliard M.L., 1980, Plasma glucocorticoid and circulatory blood leukocyte response in cattle after sequential intramuscular injections of ACTH. *Am. J. Vet. Res.*, 41, 1052-1056.
- Hackett RA, Steptoe A., 2017, Type 2 diabetes mellitus and psychological stress [dash] a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol* 13:547–560.
- Hall N. R., McClure J. E., Hu S. K., Tare N. S., Selas C. M., Goldstein A. L., 1982. Effects of 6-hydroxydopamine upon primary and secondary thymus dependent immune responses. *Immunopharmacology* 5:39-48.
- Hamilton, D. R. 1974. Immunosuppressive effects of predator induced stress in mice with acquired immunity to *Hymenolepis nana*. *J. Psychosom. Res.* 18:143-153.
- Hannibal KE, Bishop MD. 2014. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther.* 94:1816–1825.

IANOVICI & BATALU: Contributions on the immunological consequences of stress

- Hartmann H., Hielmann P., Meyer H., Steinbach G., 1976, General adaptation syndrome in calf (Selye). 5. Effect of increased glucocorticosteroid levels on phagocytosis activity of leukocytes, RHS function and morphology of lymphatic organs. *Arch. Exp. Vet. Med.*, 30, 59-73.
- Hawkey, L. C., and Cacioppo, J. T. (2003). Loneliness and pathways to disease. *Brain Behav. Immun.* 17(1 Suppl.), 98–105. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00073-9
- Heller E.D., Nathan D.B., Perek M., 1979, Short heat stress as an immunostimulant in chicks, *Avian Pathol.*, 8, 195-203
- Hill C.W., Greer W.E., Felsenfeld O., 1967, Psychological stress, early response to foreign protein, and blood cortisol in vervets. *Psychosom. Med.*, 29, 279-283.
- Hirsch R.L., Jeffries B.D., Gray 1., 1977, Temperature effects on lymphocyte transformation in vitro. *Immunol. Commun.*, 6, 63-80.
- Holmes TH, Rahe RH., 1967, The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 11:213–218.
- Holt-Lunstad, J., and Smith, T. B. (2016). Loneliness and social isolation as risk factors for CVD: implications for evidence-based patient care and scientific inquiry. *Heart* 102, 987–989. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309242
- Hudson R.J., 1973, Stress and in vitro lymphocyte stimulation by phytohemagglutinin in Rocky Mountain bighorn sheep. *Can. J. Zool.*, 51, 479-482.
- Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, Jones L, Dunne MP., 2017, The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Public Health* 2:e356–ee66.
- Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, Jones L, Dunne MP., 2017, The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Public Health* 2:e356–ee66.
- Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, GallowitschPuerta M, Ashok M, Czura CJ, Foxwell B, Tracey KJ, Ulloa L., 2006, Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med* 203: 1623–1628.
- Ianovici N., Blejdea A., Batalu A. 2022. Some aspects of the relationship between stressful social interactions and immunity. *BIOSTUDENT*, vol. 5 (2), pp. 85-120
- Ilback N.-G., Fohlman J., Friman G., 1989. Exercise in coxsackie B3 myocarditis: effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. *Am. Heart J.* 117:1298- 1302.
- Ilback N.-G., Friman G., Beisel W., Johnson A. J., Berendt R. F., 1984. Modifying effects of exercise on clinical course and biochemical response of the myocardium in influenza and tularemia in mice. *Infect. Immun.* 45:498-504.
- Ipsen J., Jr., 1951, The effect of environmental temperature on the reaction of mice to tetanus toxin. *J. Immunol.*, 66, 687-694.
- Ironson G, O’Cleirigh C, Kumar M, Kaplan L, Balbin E, Kelsch CB, Fletcher MA, Schneiderman N., 2015, Psychosocial and neurohormonal predictors of HIV disease progression (CD4 cells and viral load): a 4 year prospective study. *AIDS Behav* 19:1388–1397.
- Irwin M. R., Hauger R. L., 1988. Adaptation to chronic stress: temporal pattern of immune and neuroendocrine correlates. *Neuropsychopharmacology* 1:239-243.
- Ishigami, T. 1919. The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberculosis* 2:470-484.
- Jackson, G. J. 1955. The effect of cortisone on Plasmodium berghi infections in the white rat. *J. Infect. Dis.* 97:152-159.
- Janeway C.A., Jr., 1973, The mechanisms of a hapten-specific helper effect in mice. *J. Immunol.*, 111, 1250-1256.
- Janusek LW, Tell D, Gaylord-Harden N, Mathews HL., 2017, Relationship of childhood adversity and neighborhood violence to a proinflammatory phenotype in emerging adult African American men: an epigenetic link. *Brain Behav Immun* 60:126–135.
- Jaremka LM, Lindgren ME, Kiecolt-Glaser JK. 2013. Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from psychoneuroimmunology. *Depress Anxiety.* 2013; 30:288–296.
- Jennings A.R., Glover R.E., 1952, Enzootic pneumonia in calves. 11. The experimental disease. *J. Comp. Path.*, 62, 6-22.
- Jensen M.M., 1969, Changes in leukocyte counts associated with various stressors. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 6, 457-465.
- Jensen M.M., 1973, Possible mechanisms of impaired interferon production in stressed mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 142, 820-823.
- Jensen M.M., Rasmussen A.F. Jr, 196., Stress and susceptibility to viral infections. II. Sound stress and susceptibility to vesicular stomatitis virus. *J. Immunol.*, 90, 21-23.
- Jericho K.W., Darcel C. le Q., 1978, Response of the respiratory tract of calves kept at controlled climatic conditions to bovine herpesvirus I in aerosol. *Can. J. Comp. Med.*, 42, 156-167.
- Jericho K.W., Langford E.V., 1978, Pneumonia in calves produced with aerosols of bovine herpesvirus I and *Pasteurella haemolytica*. *Can. J. Comp. Med.*, 42, 269-277.
- Jericho K.W., Magwood S.E., 1977, Histological features of respiratory epithelium of calves held at differing temperature and humidity. *Can. J. Comp. Med.*, 41, 369-379.
- Joasoo A., McKenzie J.M., 1976, Stress and the immune response in rats. *Int. Arch. Allergy*, 50, 659-663

- Johnson H. M., Torres B. A., Smith E. M., Dion L. D., Blalock J. E., 1984. Regulation of lymphokine (interferon- γ) production by corticotropin. *J. Immunol.* 132:246-250.
- Johnson JD, O'Connor KA, Deak T, Stark M, Watkins LR, Maier SF., 2002. Prior stressor exposure sensitizes LPS-induced cytokine production. *Brain Behav Immun* 16: 461– 476.
- Johnson S. C., Zwilling B. S. 1985. Continuous expression of I-A antigen by peritoneal macrophages from mice resistant to *Mycobacterium bovis* (BCG). *J. Leukocyte Biol.* 38:635-645.
- Jones R., Baetjer A.M., Reid L., 1971, Effects of extremes of temperature and humidity on the goblet cell count in the rat airway epithelium. *Br. J. Ind. Med.*, 28, 369-373
- Junge J.M., Rosenthal S.M., 1948, The effect of environmental temperature upon resistance to pneumococcal infection under sulfadiazine therapy, and upon body temperature and oxygen consumption during infection. *J. Immunol.*, 58, 237-244.
- Juszkiewicz T., 1967, Experimental *Pasteurella multocida* infection in chickens exposed to cold: biochemical and bacteriological investigations. *Pol. Arch. Weter.* (Tom), 10, 615-625.
- Juszkiewicz T., Cakalowa A., Stefaniakowa B., Madejski Z., 1967, Experimental pasteurella infection in normal and chlorpromazine-premedicated cockerels, subjected to heat stress. *Pol. Arch. Weter.* (Tom), 10, 601-614.
- Karagkouni A, Alevizos M, Theoharides TC. 2013. Effect of stress on brain inflammation and multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 12:947–953.
- Katayama S., Shionoya H., Ohtake S., 1978, A new method for extraction of extravasated dye in the skin and the influence of fasting stress on passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs and rats. *Microbiol.Immunol.*, 22, 89-101.
- Kaufman H.M., Northey W.T., 1968, Effect of hypothermia on leukocytic phagocytosis in rabbits. *Aerosp. Med.*, 39, 717-721.
- Kawashima K, Fujii T, Moriwaki Y, Misawa H, Horiguchi K., 2012, Reconciling neuronally and nonneuronally derived acetylcholine in the regulation of immune function. *Ann N Y Acad Sci* 1261: 7–17.
- Kelley K, W., 1980, Stress And Immune Function: A Bibliographic Review. *Annales de Recherches Vétérinaires, INRA Editions*, 11 (4), pp.445-478.
- Kelley K.W., Greenfield R.E., Everman J.F., Parish S.M., 1980, Immunosuppression in calves caused by heat and cold stress. *American Society Animal Science*, p. 147.
- Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R., 2007, Protein hormones and immunity. *Brain Behav Immun* 21: 384 –392.
- Kemeny, M. E., Cohen F, Zegans L.S, Conant M. A. 1989. Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence. *Psychosom. Med.* 58:195-208.
- Kennedy PJ, Cryan JF, Quigley EMM, Dinan TG, Clarke G. 2014. A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychol Med.* 44:3123–3134.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Christian LM. 2014. Omega-3 fatty acids and stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing. *Mil Med.* 179:129–133.
- Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. 1995. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 346:1194–1196
- Kiecolt-Glaser, Dura J. R., Speicher C. E., Trask J., Glaser R. 1991. Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosom. Med.* 53:345-362.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Gouin, J.-P., and Hantsoo, L. (2010). Close relationships, inflammation, and health. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 33–38. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.09.003
- Kivimäki M, Kawachi I (2015) Work stress as a risk factor for cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 17:630
- Kivimäki M, Shipley MJ, Batty GD, Hamer M, Akbaraly TN, Kumari M, Jokela M, Virtanen M, Lowe GD, Ebmeier KP, Brunner EJ, Singh-Manoux A., 2014, Long-term inflammation increases risk of common mental disorder: a cohort study. *Mol Psychiatry* 19: 149 –150.
- Kliger I.J., Weitzman, 1926, Susceptibility and resistance to trypanosome infection. II. The relation of physical environment to host susceptibility to infection. *J. Exp. Med.*, 44, 409-417.
- Kliger L.J., 1927, Relation of temperature to susceptibility of host to disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 25, 20-24.
- Kluger M.J., 1978, Fever vs. hyperthermia. *N. Engl. J. Med.*, 299-555.
- Koff, W. C., Dunegan M. A., 1985. Modulation of macrophage-mediated tumoricidal activity by neuropeptides and neurohormones. *J. Immunol.* 135:350-354.
- Kolmus K, Tavernier J, Gerlo S., 2015, 2-Adrenergic receptors in immunity and inflammation: stressing NF- κ B. *Brain Behav Immun*, 45: 297–310.
- Kołodziej J., 2016, Effects of stress on HIV infection progression. *HIV AIDS Rev* 15:13–16.
- Krieger, D. T. 1983. Brain peptides: what, where, and why? *Science* 222:975-985.
- Krukowski K, Eijkelkamp N, Laumet G, Hack CE, Li Y, Dougherty PM, Heijnen CJ, Kavelaars A., 2016, CD8 T Cells and Endogenous IL-10 Are Required for Resolution of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *J Neurosci* 36: 11074 –11083.
- Kuhn L.R., 1949, Effect of elevated body temperature on cryptococcosis in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 71, 341-343.
- Kuna, K.; Szewczyk, K.; Gabryelska, A.; Białasiewicz, P.; Ditmer, M.; Strzelecki, D.; Sochal, M. 2022. Potential Role of Sleep Deficiency in Inducing Immune Dysfunction. *Biomedicines*, 10, 2159. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092159>

IANOVICI & BATALU: Contributions on the immunological consequences of stress

- Kusnecov, A. V., Grotta L. J., Schmidt S. G., Bonneau R.H., Sheridan J. F., R. Glaser, Moynihan J. A., 1992. Decreased herpes simplex viral immunity and enhanced pathogenesis following stressor administration in mice. *J. Neuroimmunol.* 38: 129-138.
- La Barba R.C., 1970, Experimental and environmental factors in cancer: a review of research with animals. *Psychosom. Med.*, 32, 259-276.
- Lagraauw HM, Kuiper J, Bot I., 2015, Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies. *Brain Behav Immun* 50:18–30.
- Lambert ND, Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA., 2012, Understanding the immune response to seasonal influenza vaccination in older adults: a systems biology approach. *Expert Rev Vaccines* 11:985–994.
- Lamkin DM, Sloan EK, Patel AJ, Chiang BS, Pimentel MA, Ma JC, Arevalo JM, Morizono K, Cole SW., 2012, Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via beta-adrenergic signaling. *Brain Behav Immun* 26:635–641.
- Lauwasser M., Shands J.W., Jr., 1979, Depressed mitogen responsiveness of lymphocytes at skin temperature. *Infect. Immun.*, 24, 454-459.
- Lazarus RS, Folkman S., 1984, *Stress, appraisal, and coping*. Springer, New York, NY.
- Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H, Pimentel MA, Chai MG, Kamezis T, Rotmensch N, Renne G, Gandini S, Pouton CW, Ferrari D, Möller A, Stacker SA, Sloan EK., 2016, Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun* 7: 10634.
- Lee L.F., 1978, Chicken lymphocyte stimulation by mitogens: a microassay with whole blood cultures. *Avian Dis.*, 22, 296-307.
- LeRoy A. S, Murdock K. W, Jaremka L. M, Loya A, Fagundes C. P., 2017, Loneliness predicts self-reported cold symptoms after a viral challenge. *Health Psychol* 36:512–520.
- Levi L., 1971-1980, *Society, stress and disease*. 4 volumes (1971, 1976, 1978, 1980), Oxford. New York
- Libert C., 2003, Inflammation: a nervous connection. *Nature* 421: 328 –329.
- Lidwell O.M., Morgan R.W., Williams R.E., 1965, The epidemiology of the common cold. IV. The effect of weather. *J. Hyg.*, 63, 427-439.
- Lillie R.D., Dyer R.E., Armstrong C., Pasternack J.G., 1937, Seasonal variation in intensity of brain reaction of the St. Louis encephalitis in mice and endemic typhus in guinea pigs. *Public Health Rep.*, 52, 1805-1822.
- Lin J. E, Neylan T. C, Epel E., O'Donovan A., 2016, Associations of childhood adversity and adulthood trauma with C-reactive protein: a cross-sectional population-based study. *Brain Behav Immun* 53:105–112.
- Lipowski Z. J., 1986, Psychosomatic medicine: past and present. Part I. Historical background. *Can J Psychiatry* 31: 2–7.
- Liu Y. Z, Wang Y. X, Jiang C. L., 2017, Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. *Front Hum Neurosci* 11:316.
- Livnat S., Felten S. Y, Carlson S. L., Bellinger D. L., Felten D. L., 1985. Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neural-immune interactions. *J. Neuroimmunol.* 10:5-30.
- Livnat S., Madden K. S, Felten D. L., Felten S. Y.. 1987. Regulation of the immune system by sympathetic neural mechanisms. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 11:145- 152.
- Loft P, Petrie K. J, Booth R. J, Thomas M. G, Robinson E, Vedhara K., 2012, Effects of massage on antibody responses after hepatitis B vaccination. *Psychosom Med* 74:982–987.
- Lutgendorf S. K, Andersen B. L., 2015, Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: mechanisms and interventions. *Am Psychol* 70:186–197.
- Lwoff A., 1959, Factors influencing the evolution of viral diseases at the cellular level and in the organism. *Bacteriol. Rev.*, 23, 109-124.
- Lycke E., Hermodsson S., Kristensson K., Roos B.E., 1971, The herpes simplex virus encephalitis in mice at different environmental temperatures. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 79, 502-510.
- MacDonald H.R., 1977, Effect of hyperthermia on the functional activity of cytotoxic T-lymphocytes. *J. Natl. Cancer Inst.*, 59, 1263-1268.
- Mackinnon J.E., 1968, The effect of temperature on deep mycoses, *Systemic Mycoses*, p.164-178.
- Madden K. S, Felten D. L., 1995, Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev* 75: 77–106.
- Madden K. S, Felten S. Y, Felten D. L, Sundaresan P. R, Livnat S., 1989, Sympathetic neural modulation of the immune system. I. Depression of T cell immunity in vivo and vitro following chemical sympathectomy. *Brain Behav Immun* 3: 72– 89.
- Madden K. S., Livnat S., 1991. Catecholamine action and immunologic reactivity. *Psychoneuroimmunology*, 2nd ed. Academic Press, p. 283-310.
- Maheswaran S. K., Thies E.S., 1975, Development of a microculture system for stimulation of chicken peripheral blood lymphocytes with Concanavalin A. *Am. J. Vet. Res.*, 36, 1053-1055
- Mains, R. E., Eipper B. A.. 1981. Synthesis and secretion of ACTH, 3-endorphin and related peptides. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 28:35-47.
- Mandel A.D., Balish E., 1977, Effect of space flight on cell-mediated immunity. *Aviat. Space Environ. Med.*, 48, 1051-1057.

- Mandler, R. N., Biddison W. E., Mandler R., and S. A. Serrate. 1986. β -Endorphin augments the cytolytic activity and interferon production of natural killer cells. *J. Immunol.* 136:934-939.
- Marinkelle C.J., Rodriguez E., 1968, The influence of environmental temperature on the pathogenicity of *Trypanosoma cruzi* in mice. *Exp. Parasitol.*, 23, 260-263.
- Marsh J.T., Lavender J.F., Chang S., Rasmussen A.F., Jr., 1963, Poliomyelitis in monkeys: decreased susceptibility after avoidance stress. *Science*, 140, 1414-1415.
- Marsh J.T., Miller B.E., Lamson B.G., 1959, Effect of repeated brief stress on growth of Ehrlich carcinoma in the mouse. *J. Natl. Cancer Inst.*, 22, 961-977.
- Marshall LD., 1959, The influence of ambient temperature on the course of myxomatosis in rabbits. *J. Hyg.*, 57, 484-497.
- Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM., 2014, The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci* 182: 65– 69.
- Marucha J. K., Malarkey P. T., Mercado W. B., Glaser R., 1995, Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 346:1194–1196.
- Mathur MB, Epel E, Kind S, Desai M, Parks CG, Sandler DP, Khazeni N., 2016, Perceived stress and telomere length: a systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field. *Brain Behav Immun* 54:158–169.
- Matthews KA, Chang YF, Thurston RC, Bromberger JT., 2014, Child abuse is related to inflammation in mid-life women: role of obesity. *Brain Behav Immun* 36:29–34.
- McCain, H. W., Lamster I. B., Bilotta J. 1986. Modulation of human T-cell suppressor activity by beta endorphin and glycyl-L-glutamine. *Int. J. Immunopharmacol.* 8:443-446. 116.
- McCaulley ME, Grush KA., 2015, Alzheimer's disease: exploring the role of inflammation and implications for treatment. *Int J Alzheimers Dis* 2015:515248.
- McDowell C., 1923, The effect of different temperatures and humidities on the resistance of rats to a pneumococcus infection. *Am. J. Hyg.*, 3, 521-546.
- McEwen B. S., 2012, Brain on stress: how the social environment gets under the skin, *Proc Natl Acad Sci USA*.
- McGuire L, Heffner K, Glaser R, Needleman B, Malarkey W, Dickinson S, Lemeshow S, Cook C, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Kiecolt-Glaser JK., 2006, Pain and wound healing in surgical patients. *Ann Behav Med* 31:165–172.
- McLean, R. G. 1982. Potentiation of Keystone virus infection in cotton rats by glucocorticoid-induced stress. *J. Wildl. Dis.* 18: 141-148.
- McQuiston T.E., 1979, Effect of temperature and clofibrate on *Plasmodium berghei* infection in mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28, 12-14.
- Meltzer, H., Bebbington, P., Dennis, M. S., Jenkins, R., McManus, S., and Brugha, T. S. (2013). Feelings of loneliness among adults with mental disorder. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 48, 5–13. doi: 10.1007/s00127-012-0515-8
- Metalnikov S, Chorine V., 1926, Rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Inst Pasteur (Paris)* XL: 1640 – 1647.
- Mettrop P., Visser P., 1971, Influence on the induction and elicitation of contact-dermatitis in guinea pigs. *Psychophysiology*, 8, 45-53.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F., 2013, Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 14:877–882.
- Miller G. E, Brody G. H, Yu T., Chen E., 2014, A family-oriented psychosocial intervention reduces inflammation in low-SES African American youth, *Proc Natl Acad Sci USA*.
- Miller J.F., 1961, Immunologic function of the thymus. *Lancet*, 2, 748-749.
- Miraglia G. J., Berry L. J., 1962, Enhancement of salmonellosis and emergence of secondary infection in mice exposed to cold. *J. Bacteriol.*, 84, 1173-1180
- Mitchell A. M, Christian L. M., 2018, Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. *Health Psychol* 37(2):114–124.
- Mohamed, M. A., Hansen R. P., 1980. Effects of social stress on Newcastle disease virus (LaSota) infection. *Avian Dis.* 24:908- 915.
- Molomut N., Lazere F., Smith L.W., 1963, Effect of audiogenic stress upon methylcholanthreneinduced carcinogenesis in mice. *Cancer Res.*, 23, 1097-1102.
- Monjan A. A., Collector M. L., 1977, Stress-induced modulation of the immune response. *Science*, 196, 307-308.
- Moreno-Smith M, Lutgendorf S. K, Sood A. K., 2010, Impact of stress on cancer metastasis. *Fut Oncol (London)* 6:1863–1881.
- Moret Y, Schmid-Hempel P. 2000. Survival for immunity: the price of immune system activation for bumblebee workers. *Science.* 2000; 290:1166–1168.
- Morey J, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. 2015. Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Curr Opin Psychol*; 5: 13–17. doi:10.1016/j.copsyc.2015.03.007.
- Morey J. N., Boggero I. A., Scott A. B., Segerstrom S. C., 2015, Current Directions in Stress and Human Immune Function, *Curr Opin Psychol.* 1; 5: 13–17.
- Morgan G.W., Thaxton P., Edens F.W., 1976, Reduced symptoms of anaphylaxis in chickens by ACTH or heat. *Poult. Sci.*, 55, 1498-1504.

- Morgan N, Irwin MR, Chung M, Wang C., 2014, The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis. *PLoS One* 9:e100903.
- Morukov B, Rykova M, Antropova E, Berendeeva T, Ponomaryov S, Larina I., 2011, T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights. *Acta Astronaut* 68:739–746.
- Mostofa AG, Punganuru SR, Madala HR, Al-Obaide M, Srivenugopal KS., 2017, The process and regulatory components of inflammation in brain oncogenesis. *Biomol Ther* 7:pii:E34.
- Munck, A., Guyre P. M., 1991. Glucocorticoids and immune function, p. 447-474. In R. Ader, D. L. Felten, and N. Cohen (ed.), *Psychoneuroimmunology*, 2nd ed. Academic Press, Inc., San Diego, Calif.
- Murdock KW, Fagundes CP, Peek MK, Vohra V, Stowe RP., 2016, The effect of self-reported health on latent herpesvirus reactivation and inflammation in an ethnically diverse sample. *Psychoneuroendocrinology* 72:113–118.
- Muschenheim C., Duerschner D.R., Hardy J.D., Stoll A.M., 1943, Hypothermia in experimental infections. III. The effect of hypothermia on resistance to experimental pneumococcus infection. *J. Infect. Dis.*, 72, 187-196.
- Nadrowski P, Chudek J, Skrzypek M, Puzianowska-Kuznicka M, Mossakowska M, Wiecek A, Zdrojewski T, Grodzicki T, Kozakiewicz K., 2016, Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly. *Exp Gerontol* 85:112–117.
- Nagy E, Berczi I, Friesen HG., 1983, Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta Endocrinol (Copenh)* 102: 351–357.
- Nakai A, Hayano Y, Furuta F, Noda M, Suzuki K., 2014, Control of lymphocyte egress from lymph nodes through 2-adrenergic receptors. *J Exp Med* 211: 2583–2598.
- Nance DM, Sanders VM., 2007, Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun* 21: 736 –745.
- Nathan D.B., Heller E.D., Perek M., 1977, The effect of starvation on antibody production of chicks. *Poult. Sci.*, 56, 1468-1471.
- Newberry B.H., Gildow J., Wogan J., Reese R.L., 1976, Inhibition of Huggins tumors by forced restraint. *Psychosom. Med.*, 38, 155-162.
- Nielsen AB, Siersma V, Hiort LC, Drivsholm T, Kreiner S, Hollnagel H., 2008, Self-rated general health among 40-year-old Danes and its association with all-cause mortality at 10-, 20-, and 29 years' follow-up. *Scand J Public Health* 36:3–11.
- Northey W.T., 1965, Studies on the interrelationship of cold environment, immunity and resistance to infection. I. Qualitative and quantitative studies on the immune response. *J. Immunol.*, 94, 649-657.
- Northrop, J. P., G. R. Crabtree, and P. S. Mattila. 1992. Negative regulation of interleukin 2 transcription by the glucocorticoid receptor. *J. Exp. Med.* 175:1235-1245.
- Nygren M, Carstensen J, Koch F, Ludvigsson J, Frostell A (2015) Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. *Diabetologia* 58:1188–1197
- Nygren M, Carstensen J, Koch F, Ludvigsson J, Frostell A., 2015, Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. *Diabetologia* 58:1188–1197.
- O'Connor TG, Moynihan JA, Wyman PA, Carnahan J, Lofthus G, Quataert SA, Bowman M, Caserta MT (2014) Depressive symptoms and immune response to meningococcal conjugate vaccine in early adolescence. *Dev Psychopathol* 26:1567–1576
- O'Connor TG, Moynihan JA, Wyman PA, Carnahan J, Lofthus G, Quataert SA, Bowman M, Caserta MT., 2014, Depressive symptoms and immune response to meningococcal conjugate vaccine in early adolescence. *Dev Psychopathol* 26:1567–1576.
- Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, Tracey KJ., 2012, Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev* 248: 188 –204.
- Olson D.P., Papasian C.J., Ritter R.C., 1980, The effects of cold stress on neonatal calves. II. Absorption of colostral immunoglobulins. *Can. J. Comp. Med.*, 44, 19-23.
- O'Suilleabháin, P. S., Gallagher, S., and Steptoe, A. (2019). Loneliness, living alone, and all-cause mortality: the role of emotional and social loneliness in the elderly during 19 years of follow-up. *Psychosom. Med.* 81, 521–526. doi: 10.1097/PSY.0000000000000710
- Otieno L.H., 1972, Influence of ambient temperature on the course of experimental trypanosomiasis in mice. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 66, 15-24.
- Ozherelkov S. V., Khozinsky V. V., and Semenov B. F., 1990. Replication of Langkat virus in immunocompetent cells of mice subjected to immobilization stress. *Acta Virol.* 34:291-294.
- Padgett DA, Sheridan JF, Dorne J, Bertson GG, Candelora J, Glaser R., 1998, Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:7231–7235.
- Padro CJ, Sanders VM., 2014, Neuroendocrine regulation of inflammation. *Semin Immunol* 26: 357–368.
- Patterson, A. C., and Veenstra, G. (2010). Loneliness and risk of mortality: a longitudinal investigation in Alameda County, California. *Soc. Sci. Med.* 71, 181–186. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.03.024
- Pawelec G, Akbar A, Caruso C, Solana R, Grubeck-Loebenstien B, Wikby A. 2005. Human immunosenescence: is it infectious? *Immunol Rev.* 205:257–268.
- Payne, F. E., A. Larson, D. L. Walker, L. Foster, and K. F. Meyer. 1955. Studies on immunization against plague. IX. The effects of cortisone on mouse resistance to attenuated strains of *Pasteurella pestis*. *J. Infect. Dis.* 96:168-173.

- Pazirandeh A, Xue Y, Rafter I, Sjövall J, Jondal M, Okret S., 1999, Paracrine glucocorticoid activity produced by mouse thymic epithelial cells. *FASEB J* 13: 893–901.
- Pedersen AF, Zachariae R, Bovbjerg DH., 2009, Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: a meta-analysis. *Brain Behav Immun* 23:427–433.
- Peplau, L. A., and Perlman, D. (1982). *Loneliness: A Sourcebook of Current Theory, Research, and Therapy*, Vol. 36. New York, NY: John Wiley & Sons Inc.
- Pereira Suarez AL, López-Rincón G, Martínez Neri PA, Estrada-Chávez C., 2015, Prolactin in inflammatory response. *Adv Exp Med Biol* 846: 243–264.
- Pert CB, Ruff MR, Weber RJ, Herkenham M., 1985, Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network. *J Immunol* 135, Suppl: 820s– 826s.
- Peters L.J., Kelly H., 1977, The influence of stress and stress hormones in the transplantability of a nonimmunogenic syngeneic murine tumor. *Cancer*, 39, 1482-1488.
- Petry L. J., Weems III L. B., Livingstone J. N., 1993. Relationship of stress, distress, and the immunologic response to a recombinant hepatitis B vaccine. *J. Fam. Pract.* 32:481-486.
- Pinto A, Faiz O, Davis R, Almoudaris A, Vincent C., 2016, Surgical complications and their impact on patients' psychosocial well-being: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 6:e007224.
- Pitchenik A. E., Fertel D., 1992. Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial disease. *Med. Clin. N. Am.* 76:121-171.
- Porter P., Noakes D.E., Allen W.D., 1970, Intestinal secretion of immunoglobulins and antibodies to *Escherichia coli* in the pig. *Immunology*, 18, 909-920.
- Postic B., DeAngelis C., Breinig M.K., Ho M., 1966, Effect of temperature on the induction of interferons by endotoxin and viruses. *J. Bacteriol.*, 91, 1277-1281.
- Potter, M., O'Brian A. D., Skamene E., Gros P., Forget A., Kongshavn P. A. L., Wax J. S., 1983. A BALB/c congenic strain of mice that carries a genetic locus (Ityr) controlling resistance to intracellular parasites. *Infect. Immun.* 40:1234-1235.
- Pradhan S.N., Ray P., 1974, Effects of stress on growth of transplanted and 7,12 dimethylbenz[a]anthracene-induced tumors and their modification by psychotropic drugs. *J. Natl. Cancer Instl*, 53, 1241-1245.
- Preda V., Rusu V.M., 1977, Delayed effects of unusual temperatures of incubation on antibodyforming cell system in chickens. *Folia biologica*, 23, 386-388.
- Previte J.J., Berry L.J., 1962, The effect of environmental temperature on the host-parasite relationship in mice. *J. Infect Dis.*, 110, 201-209.
- Puterman E, Lin J, Krauss J, Blackburn EH, Epel ES.2014, Determinants of telomere attrition over 1 year in healthy older women: stress and health behaviors matter, *Mol Psychiatry*.
- Qiao S, Chen L, Okret S, Jondal M., 2008, Age-related synthesis of glucocorticoids in thymocytes. *Exp Cell Res* 314: 3027–3035.
- Qiu YH, Peng YP, Jiang JM, Wang JJ., 2004, Expression of tyrosine hydroxylase in lymphocytes and effect of endogenous catecholamines on lymphocyte function. *Neuroimmunomodulation* 11: 75– 83.
- Radojevic K, Rakin A, Pilipovic I, Kosec D, Djikic J, Bufan B, Vujnovic I, Lemosavic G., 2014, Effects of catecholamines on thymocyte apoptosis and proliferation depend on thymocyte microenvironment. *J Neuroimmunol* 272:16–28.
- Ram T., Hutt F.B., 1955, The relative importance of body temperature and lymphocytes in genetic resistance to *Salmonella pullorum* in fowl. *Am. J. Vet. Res.*, 16, 437-449.
- Ramer-Quinn DS, Swanson MA, Lee WT, Sanders VM., 2000, Cytokine production by naive and primary effector CD4 T cells exposed to norepinephrine. *Brain Behav Immun* 14: 239 –255.
- Ramesh R, Kozhaya L, McKeivitt K, Djuretic IM, Carlson TJ, Quintero MA, McCauley JL, Abreu MT, Unutmaz D, Sundrud MS., 2014, Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med* 211: 89 –104.
- Ramsey, 1982, *Basic pathophysiology: modern stress and the disease process*, Addison-Wesley Publishing Co., Menlo Park, Calif. J. M. p. 30-73
- Rand K. H., Hoon E. F., Massey J. K., Johnson J. H., 1990. Daily stress and recurrence of genital herpes simplex. *Arch. Intern. Med.* 150:1889-1893.
- Raposa EB, Bower JE, Hammen CL, Najman JM, Brennan PA., 2014, A developmental pathway from early life stress to inflammation: the role of negative health behaviors. *Psychol Sci* 25:1268–1274.
- Rasmussen A. F., Marsh J. T., Brill N. Q., 1957. Increased susceptibility to herpes simplex in mice subjected to avoidance learning stress or restraint. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 96:183- 189.
- Regnier J.A., Kelley K.W., Gaskins C.T., 1980, Acute thermal stressors and synthesis of antibodies in chickens. *Poult. Sci.*, 58, 985-990.
- Reilly KH, Clark RA, Schmidt N, Benight CC, Kissinger P., 2009, The effect of post-traumatic stress disorder on HIV disease progression following hurricane Katrina. *AIDS Care* 21:1298–1305.
- Reyes, M. P., Lerner A. M., 1976. Interferon and neutralizing antibody in sera of exercised mice with coxsackievirus B-3 myocarditis (39204). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151:333-338.

- Rico-Urbe, L. A., Caballero, F. F., Martín-María, N., Cabello, M., Ayuso-Mateos, J. L., and Miret, M. (2018). Association of loneliness with all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS ONE* 13:e0190033. doi: 10.1371/journal.pone.0190033
- Rivier C., Brownstein M., Speiss J., Rivier J., Vale W., 1982. In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin, beta-endorphin, and corticosterone. *Endocrinology* 110:272-278.
- Rizvi S, Raza ST, Mahdi F., 2014, Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci* 7:161–167.
- Roberts N.J., Jr., 1979, Temperature and host defense. *Microbiol. Rev.*, 43, 241-259.
- Roberts N.J., Jr., Sandberg K., 1979, Hyperthermia and human leukocyte function. 11. Enhanced production of and response of leukocyte migration inhibition factor (LIF). *J. Immunol.*, 122, 1990-1993
- Robinson J.H., Easterday B.C., Tumova B., 1979, Influence of environmental stress on avian influenza virus infection. *Avian Dis.*, 23, 346-353.
- Robson, J. M., Didcock K. A., 1956. The action of cortisone on corneal tuberculosis studied with the phase contrast microscope. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.* 74:1-6.
- Rodbard D., Waschlicht-Rodbard H., Rodbard S., 1980, Temperature: a critical factor determining localization and natural history of infectious, metabolic and immunological diseases. *Perspect. Biol. Med.*, 23, 439-474.
- Rogausch H, Zwingmann D, Trudewind M, del Rey A, Voigt KH, Besedovsky H., 2003, Local and systemic autonomic nervous effects on cell migration to the spleen. *J Appl Physiol* (1985) 94: 469 – 475.
- Rohleder N, Aringer M, Boentert M., 2012, Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 1261: 88 –96.
- Rohleder N. 2012. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems–2011 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 37:307–316.
- Roizman, B. 1990. Herpesviridae: a brief introduction, p. 1787- 1793. In B. N. Fields and D. M. Knipe (ed.), *Virology*, 2nd ed. Raven Press, New York.
- Ronald PC, Beutler B., 2010, Plant and animal sensors of conserved microbial signatures. *Science* 330: 1061–1064.
- Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ., 2008, Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 11008 –11013.
- Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, Tusche MW, Pavlov VA, Andersson U, Chavan S, Mak TW, Tracey KJ., 2011, Acetylcholinesterase T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 334: 98 –101.
- Rose J.E., Sabiston B.H., 1971, Effect of cold exposure on the immunologic response of rabbits to human serum albumin. *J. Immunol*, 107, 339-343.
- Rosenbaum, H. E., Harford C. G., 1953. Effects of fatigue on the susceptibility of mice to poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 83:678-681.
- Rudatsikira, E., Muula, A. S., Siziya, S., and Twa-Twa, J. (2007). Suicidal ideation and associated factors among school-going adolescents in rural Uganda. *BMC Psychiatry* 7:67. doi: 10.1186/1471-244X-7-67
- Ruiz FS, Andersen ML, Martins RC, Zager A, Lopes JD, Tufik S. 2012. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun.* 18:44–54. Russell DH, Kibler R, Matrisian L, Larson DF, Poulos B, Magun BE., 1985, Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 134: 3027–3031.
- Russell DH., 1989, New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte-derived prolactinlike product and nuclear protein kinase C activation. *Trends Pharmacol Sci* 10: 40 – 44.
- Rytel M.W., Kilbourn E.D., 1966. The influence of cortisone on experimental viral infection. VIII. Suppression by cortisone of interferon formation in mice injected with Newcastle disease virus. *J. Exp. Med.*, 123, 767-775.
- Sabiston B.H., Ste. Rose J.E., 1976. Effect of cold exposure on the metabolism of immunoglobulins in rabbits. *J. Immunol.*, 116, 106-111.
- Sabiston B.H., Ste-Rose J.E., Cinader B., 1978. Temperature stress and immunity in mice: effects of environmental temperature on the antibody response to human immunoglobulin of mice differing in age and strain. *J. Immunogenetics*, 5, 197-212.
- Sadeghi, R., M. Feldman, and C. Hawrylowicz. 1992. Upregulation of HLA class II, but not intercellular adhesion molecule I (ICAM-1) by granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) or interleukin-3 (IL-3) in synergy with dexamethasone. *Eur. Cytokine Netw.* 3:373-380.
- Saslaw S., Wilson H.E., Doan C.A., Woolpert O.C., Schwab J.L., 1946, Reactions of monkeys to experimentally induced influenza virus A infection: an analysis of the relative roles of humoral and cellular immunity under conditions of optimal or deficient nutrition. *J. Exp. Med.*, 84, 113-125.
- Saul AN, Oberyszyn TM, Daugherty C, Kusewitt D, Jones S, Jewell S, Malarkey WB, Lehman A, Lemeshow S, Dhabhar FS., 2005, Chronic stress and susceptibility to skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:1760–1767.
- Schechter M., Stowe S.M., Moroson H., 1978, Effects of hyperthermia on primary and metastatic tumor growth and host immune response in rats. *Cancer Res.*, 38, 498-502.
- Scheiermann C, Kunisaki Y, Lucas D, Chow A, Jang JE, Zhang D, Hashimoto D, Merad M, Frenette PS., 2012, Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. *Immunity* 37: 290 –301.

- Schurr E., Skamene E., Nesbett M., Hynes R., Gros P., 1988. Identification of a linkage group including the Bcg gene by restriction length polymorphism analysis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 137:310-315.
- Sebastião AM, Ribeiro JA., 2015, Neuromodulation and metamodulation by adenosine: Impact and subtleties upon synaptic plasticity regulation. *Brain Res* 1621: 102–113.
- Segerstrom SC ,2005, Optimism and immunity: do positive thoughts always lead to positive effects?, *Brain Behav Immun.*
- Segerstrom SC, Hardy JK, Evans DR, Greenberg RN., 2012, Vulnerability, distress, and immune response to vaccination in older adults. *Brain Behav Immun* 26:747–753.
- Segerstrom SC, Miller GE. 2004. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 130:601–630.
- Segerstrom SC. 2005. Optimism and immunity: do positive thoughts always lead to positive effects? *Brain Behav Immun.* 19:195–200.
- Seiler A, Fagundes CP, Christian LM. The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. A. Choukér (ed.), *Stress Challenges and Immunity in Space*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6
- Selye H., 1936, A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 32.
- Selye H., 1976, Stress in health and disease, Butterworths, Boston, 1256 pp.
- Seto F., 1972., Effects of temperature on antibody production by chicken immunocytes. *Poult. Sci.*, 51, 1222-1228.
- Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, Matzner P, Zmora O, Shabtai M, Sharon E, Allweis T, Barshack I, Hayman L, Arevalo JMG, Ma J, Horowitz M, Cole SW, Ben-Eliyahu S., 2017, Perioperative COX-2 and β -adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial. *Clin Cancer Res* 23(16):4651–4661.
- Shammass MA., 2011, Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14:28–34.
- Shapero BG, Black SK, Liu RT, Klugman J, Bender RE, Abramson LY, Alloy LB., 2014, Stressful life events and depression symptoms: the effect of childhood emotional abuse on stress reactivity. *J Clin Psychol* 70:209–223.
- Sharp B, Yaksh T., 1997, Pain killers of the immune system. *Nat Med* 3: 831– 832.
- Shavit, Y., J. W. Lewis, G. W. Terman, R. P. Gale, and J. C. Liebeskind. 1984. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 223:188- 190.
- Shepard C.C., 1965, Temperature optimum of *Mycobacterium leprae* in mice. *J. Bacteriol.*, 90, 1271-1275.
- Sheridan J. F., Dobbs c, Brown D., B., Zwilling, 1994, Psychoneuroimmunology: Stress Effects on Pathogenesis and Immunity during Infection, *Clinical Microbiology Reviews*, p. 200-212.
- Sheridan J. F., Feng N, Bonneau R. H., Allen C. M., Huneycutt B. S., Glaser R., 1991. Restraint differentially affects anti-viral cellular and humoral immune responses in mice. *J. Neuroimmunol.* 31:245-255.
- Shimizu M., Shimizu Y., Kodama Y., 1978, Effects of ambient temperatures on induction of transmissible gastroenteritis in feeder pigs. *Infect. Immun.*, 21, 747-752.
- Shope R.E., 1955, The swine lungworm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. V. Provocation of swine influenza by exposure of prepared swine to adverse weather. *J. Exp. Med.*, 102, 567-572.
- Siegel H.S., 1980, Physiological stress in birds. *Bioscience*, 30, 529-534.
- Siegel H.S., Latimer J.W., 1975, Social interactions and antibody titers in young male chickens, *Gallus domesticus*. *Anim. Behav.*, 23, 323-330.
- Siers D.G., DeKay D.E., Mersmann H.J., Brown L.J., Stanton H.C., 1976, Late gestation feeding of dichlorvos: a physiological characterization of the neonate and the growth-survival response. *J. Anim. Sci.*, 42, 381-392.
- Simpson E., Cantor H., 1975, Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. II. The effect of adult thymectomy upon humoral and cellular responses in mice. *Eur. J. Immunol.*, 5, 337-343.
- Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R., 2015, Exercise and the regulation of immune functions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135:355–380.
- Singer, I. 1954. The effect of cortisone on infections with *Plasmodium bergi* in the white mouse. *J. Infect. Dis.* 94:164-172.
- Sklar L.S., Anisman H., 1979, Stress and coping factors influence tumor growth. *Science*, 205, 513-515.
- Slavich GM, Irwin MR., 2014, From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 140:774–815.
- Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tanganangnukul V, Arevalo JM, Morizono K, Karanikolas BD, Wu L, Sood AK, Cole SW., 2010, The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 70:7042–7052.
- Slopen N, McLaughlin KA, Dunn EC, Koenen KC. 2013. Childhood adversity and cell-mediated immunity in young adulthood: does type and timing matter? *Brain Behav Immun.* 28:63– 71.
- Smith EM, Meyer WJ, Blalock JE., 1982, Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: a possible lymphoid adrenal axis. *Science* 218: 1311–1312.
- Smith J.B., Knowlton R.P., Agarwal S.S., 1978, Human lymphocyte responses are enhanced by culture at 40C. *J. Immunol.*, 121, 691-694.
- Soave O.A., 1962, Reactivation of rabies virus in a guinea pig with adrenocorticotrophic hormone. *J. Infect. Dis.*, 110, 129-131

IANOVICI & BATALU: Contributions on the immunological consequences of stress

- Soave O.A., 1964, Reactivation of rabies virus in a guinea pig due to the stress of crowding. *Am. J. Vet. Res.*, 25, 268-269.
- Soerjadi A.S., Druitt J.H., Lloyd A.B., Cumming R.B., 1979, Effect of environmental temperature on susceptibility of young chickens to *Salmonella typhimurium*. *Aust. Vet. J.*, 55, 413-417.
- Solano, L., M. Costa, S. Salvati, R. Coda, F. Aiuti, I. Mezzaroma, and M. Bertini. 1993. Psychosocial factors and clinical evolution in HIV-1 infection: a longitudinal study. *J. Psychosom. Res.* 37:39-51.
- Solomon G.F., 1969a, Emotions, stress, the central nervous system and immunity. *Acad. Sci.*, 164, 335-343.
- Solomon G.F., Merigan T.C., Levine S., 1967, Variation in adrenal cortical hormones within physiologic ranges, stress and interferon production in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 126, 74-79.
- Sompayrac L., 2016, How the immune system works, 5th edn. Singapore, Wiley Blackwell
- Song SS, Goldenberg A, Ortiz A, Eimpunth S, Oganessian G, Jiang Sl., 2016, Nonmelanoma skin cancer with aggressive subclinical extension in immunosuppressed patients. *JAMA Dermatol* 152:683–690.
- Soper F.F., Muscopolat C.C., Johnson D.W., 1978, In vitro stimulation of bovine peripheral blood lymphocytes: analysis of variation of lymphocyte blastogenic response in normal dairy cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 39, 1039-1042.
- Sorrells SF, Sapolsky R.M., 2007, An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun* 21: 259–272.
- Spalatin J., Hanson R.P., 1974, Effect of food and water deprivation of chickens prior to exposure to Newcastle disease virus. *Avian Dis.*, 18, 326-330.
- Spellberg B, Edwards JE Jr., 2001, Type 1/type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 32:76–102.
- Stangl H, Springorum HR, Muschter D, Grässel S, Straub RH., 2015, Catecholaminergic-tocholinergic transition of sympathetic nerve fibers is stimulated under healthy but not under inflammatory arthritic conditions. *Brain Behav Immun* 46: 180–191.
- Staples G.E., Haugse C.N., 1974, Losses in young calves after transportation. *Br. Vet. J.*, 130, 374-378.
- Stein C, Clark JD, Oh U, Vasko MR, Wilcox GL, Overland AC, Vanderah TW, Spencer RH., 2009, Peripheral mechanisms of pain and analgesia. *Brain Res Brain Res Rev* 60: 90–113.
- Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC., 2005, Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* 25: 3219–3228.
- Stephens D.B., 1980, Stress and its measurement in domestic animals: a review of behavioral and physiological studies under field and laboratory situations. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 24, 179-210.
- Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2007; 21:901–912. [PubMed: 17475444]
- Stott G.H., Wiersma F., Menefee B.E., Radwanski F.R., 1976. Influence of environment on passive immunity in calves. *J. Dairy Sci.*, 59, 1306-1311.
- Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. 2010. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med.* 2010; 267:543–560.
- Straub RH. 2014. Systemic disease sequelae in chronic inflammatory diseases and chronic psychological stress: comparison and pathophysiological model. *Ann NY Acad Sci.* 1318:7–17.
- Subba Rao D.S., Glick B., 1977, Effect of cold exposure on the immune response of chickens. *Poult. Sci.*, 56, 992-996.
- Suciú T.I., Almășan A.L., Bradu I.A., Ianovici N. 2020. Plant-based extracts used in the treatment of infectious diseases. Case study: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *BIOSTUDENT*, vol. 3 (1), pp. 35-46
- Suskind R.R., Ishihara M., 1965, The effects of wetting on cutaneous vulnerability. *Arch. Environ. Health*, 11, 529-537.
- Swanson MA, Lee WT, Sanders VM., 2001, IFN- γ production by Th1 cells generated from naive CD4 T cells exposed to norepinephrine. *J Immunol* 166: 232–240.
- Swartz M. N. 1991. Stress and the common cold. *N. Engl. J. Med.* 325:654-655.
- Talabér G, Jondal M, Okret S., 2013, Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 380: 89–98.
- Tanaka K, Furuyashiki T, Kitaoka S, Senzai Y, Imoto Y, Segi-Nishida E, Deguchi Y, Breyer RM, Breyer MD, Narumiya S., 2012, Prostaglandin E2-mediated attenuation of mesocortical dopaminergic pathway is critical for susceptibility to repeated social defeat stress in mice. *J Neurosci* 32: 4319 – 4329.
- Teodoru C.V., Shwartzman G., 1956, Endocrine factors in pathogenesis of experimental poliomyelitis in hamsters. Role of inoculatory and environmental stress. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 181-187.
- Tevis SE, Kennedy GD., 2013, Postoperative complications and implications on patient-centered outcomes. *J Surg Res* 181:106–113.
- Thaxton P., Siegel H.S., 1973, Modification of high temperature and ACTH induced immunodepression by metyrapone. *Poult. Sci.*, 52, 618-624.
- Thaxton P., Wyatt R.D., Hamilton P.B., 1974, The effect of environmental temperature on paratyphoid infection in the neonatal chicken. *Poult. Sci.*, 53, 88-94.
- Tobach E., Bloch H., 1956, Effect of stress by crowding prior to and following tuberculous infection. *Am. J. Physiol.*, 187, 399-402.

- Tomiyama AJ, O'Donovan A, Lin J, Puterman E, Lazaro A, Chan J, Dhabhar FS, Wolkowitz O, Kirschbaum C, Blackburn E, Epel E. Does cellular aging relate to patterns of allostasis?: an examination of basal and stress reactive HPA axis activity and telomere length. *Physiol Behav.* 2012; 106:40–45.
- Top F.H., 1964, Environment in relation to infectious diseases. *Arch. Environ. Health*, 9, 699-723.
- Tracey K.J., 2002, The inflammatory reflex. *Nature* 420: 853– 859.
- Trapani LL., Campbell D.H., 1959, Passive antibody decay in rabbits under cold or altitude stress. *J. Appl. Physiol.*, 14, 424-426
- Treadwell P.E., Rasmussen A.F., Jr., 1961, Role of the adrenals in stress-induced resistance to anaphylactic shock. *J. Immunol.*, 87, 492-497.
- Tsuneki H, Tokai E, Sugawara C, Wada T, Sakurai T, Sasaoka T (2013) Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance induced by social defeat stress in mice. *Neuropeptides* 47:213–219
- Turnbull AV, Rivier CL., 1999, Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 79: 1–71.
- VanderPlate, C., S. O. Aral, and L. Magder. 1988. The relationship among genital herpes virus, stress, and social support. *Health Psychol.* 7:159-168.
- Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, Libert C., 2013, New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology* 154: 993–1007.
- Vandevyver S, Dejager L, Van Bogaert T, Kleyman A, Liu Y, Tuckermann J, Libert C., 2012, Glucocorticoid receptor dimerization induces MKP1 to protect against TNF-induced inflammation. *J Clin Invest* 122: 2130 –2140.
- Vaughn L.K., Kluger M.J., 1977, Fever and survival in bacterially infected rabbits. *Fed. Proc.*, 36, 511 1 (abstract no 1262).
- Vessey S.H., 1964, Effects of grouping on levels of circulating antibodies in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 115, 252-255.
- Vitlic A, Lord JM, Philips AC. 2014. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age.* 36:1169–1185
- Vollmer E. P. 1951. The course of pneumococcal infection in mice during treatment with antibacterial substances and adrenocortical extract. *J. Infect. Dis.* 88:27-31.
- Von Kanel R, Bellingrath S, Kudielka BM., 2008, Association between burnout and circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in schoolteachers. *J Psychosom Res* 65:51–59.
- Walburn J, Vedhara K, Hankins M, Rixon L, Weinman J (2009) Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 67:253–271
- Walker D.L., Boring W.D., 1958, Factors influencing host-virus interactions. 111. Further studies on the alteration of Coxsackie virus infection in adult mice by environmental temperature. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 80, 39-44.
- Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, Gong Z, Zhang S, Zhou J, Cao K, Li X, Xiong W, Li G, Zeng Z, Guo C., 2017, Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer* 8:761–773.
- Webster A.C., 1975, The adverse effect of environment on the response to distemper vaccination. *Aust. Vet. J.*, 51, 488-490
- Webster A.J., 1970, Environmental and physiological interactions influencing resistance to infectious disease. In: Dunlop R.H., Moon H.W., *Resistance to infectious disease*, 60-80, Modern Press, Saskatoon.
- Webster E. L., Tracey D. E., Jutila M. A., Wolfe S.A, Jr., De Souza E. B., 1990. Corticotropin-releasing factor receptors in mouse spleen: identification of receptor-bearing cells as resident macrophages. *Endocrinology* 127:440-452.
- Weiner H.M., 1977, Psychobiology and human disease, Elsevier, p:665.
- Weinmann C.J., Rothman A.H., 1967, Effects of stress upon acquired immunity to the dwarf tapeworm, *Nyemenolepis nana*. *Exp. Parasitol.*, 21, 61-67.
- Wiegshaues E., Balasubramanian V., Smith D. W., 1989. Immunity to tuberculosis from the perspective of pathogenesis. *Infect. Immun.* 57:3671-3676.
- Wistar R., Jr., Hildemann W.H., 1960, Effect of stress on skin transplantation immunity in mice. *Science*, 131, 159-160.
- Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP., 2015, Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci* 8: 447.
- Woodard L.F., Eckblad W.P., Olson D.P., Bull R.C., Everson D.O., 1980a, Effects of maternal protein-energy malnutrition on lymphoblastogenic responses of bovine neonates subjected to cold stress. *Am. J. Vet. Res.*, 41, 561-563.
- Wu D, Meydani SN., 2008, Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention. *J Leukoc Biol* 84:900–914.
- Yen YC, Lung FW, 2013, Older adults with higher incomes or marriage have longer telomeres, *Age Ageing*.
- Zamri-Saad, M., S. Jasni, A. B. Naridi, and A. R. Sheikh-Omar. 1991. Experimental infection of dexamethasone-treated goats with *Pasteurella haemolytica* A2. *Br. Vet. J.* 147:565-568.
- Zhang D, Li Y, Peng H, Liu H, Cheng Q, Cheng X, Zeng P, Wu P, Chen H, Huang Y, Ye D., 2014, Glucocorticoids sensitize rat placental inflammatory responses via inhibiting lipoxin A4 biosynthesis. *Biol Reprod* 90: 74.

IANOVICI & BATALU: Contributions on the immunological consequences of stress

- Zhu G, Zhang X, Wang Y, Xiong H, Zhao Y, Sun F., 2016, Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *OncoTargets Ther* 9:2153–2168.
- Zmijewski MA, Slominski AT., 2011, Neuroendocrinology of the skin: an overview and selective analysis. *Dermatoendocrinol* 3: 3–10.
- Zöller B, Sundquist J, Sundquist K, Crump C., 2015, Perinatal risk factors for premature ischaemic heart disease in a Swedish national cohort. *BMJ Open* 5(6):e007308.
- Zwilling B. S., Brown D., Pearl D., 1992. Induction of major histocompatibility complex class II glycoproteins by interferon- γ : attenuation of the effects of restraint stress. *J. Neuroimmunol.* 37:115-122.