

Emilia Kolarzyk

Rozdział VII

MECHANIZMY OBRONNE USTROJU

1. ANATOMICZNE I FIZJOLOGICZNE MECHANIZMY OBRONNE

A. Drogi oddechowe

Bariera nabłonkowa i transport śluzowo-rzęskowy

Błona śluzowa oskrzeli i oskrzelików jest pokryta wielorzędowym, urzęsionym nabłonkiem walcowatym (migawkowym) zawierającym komórki kubkowe produkujące śluz. W ścianach większych oskrzeli znajdują się dodatkowo gruczoły śluzowo-surowicze, których przewody wyprowadzające uchodzą do światła dróg oddechowych. Zawarty między rzęskami płyn zawiera przeciwciała, między innymi immunoglobulinę A. IgA jest głównym „nosicielem” odporności w wydzielinach i na powierzchni błon śluzowych. Wykazuje szczególną aktywność w wiązaniu antygenów wirusowych. Różne postaci IgA dowodzą jej zróżnicowanej roli, dostosowanej do miejscowych potrzeb obrony. Komórki rzęskowe poprzez zsynchronizowany ruch migawek przesuwają śluz z zaadsorbowanymi na nim cząsteczkami pyłu w kierunku górnych dróg oddechowych. Poprzez aparat śluzowo-rzęskowy (zwany śluzowo-rzęskowymi schodami ruchomymi – *mucocilliary escalator*) różnorakie zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego są usuwane na zewnątrz.

Kaszel i odkrztuszanie

Mechanizmy te odgrywają rolę nie tylko przy samooczyszczaniu się drzewa oskrzelowego, ale także wspomagają proces usuwania zanieczyszczeń egzogennych.

Fagocytoza

Na terenie pęcherzyków płucnych i przegród międzypęcherzykowych występują osiadłe formy makrofagów. Makrofagi pęcherzykowe fagocytują zanieczyszczenia, najczęściej drobne cząsteczki pyłu, które pomimo oczyszczających powietrze mechanizmów drzewa oskrzelowego, dostają się do pęcherzyków płucnych. Dodatkową

funkcję wspomagającą mogą pełnić również makrofagi śródmiąższowe w przegrodach międzypęcherzykowych.

Odporność swoista

BALT (*Bronchus – Associated Lymphoid Tissue*) – tkanka limfatyczna układu oddechowego obejmuje rozproszone w błonie śluzowej limfocyty oraz skupiska w okolicy nosogardzieli grudek chłonnych w postaci migdałków (pierścien Waldeyera). Układ BALT generuje w oskrzelach miejscową odpowiedź immunologiczną prowadzącą do wytworzenia IgA. Tkanka limfatyczna układu oddechowego odznacza się dużą autonomią – immunizacja dotchawicza doprowadza do wytworzenia swoistych komórek pamięci w układzie oddechowym. Należy podkreślić, że BALT w drzewie oskrzelowym funkcjonuje tylko do poziomu oskrzelików oddechowych i pęcherzyków płucnych. Dominującą rolę w obronie immunologicznej na poziomie pęcherzyków płucnych odgrywają makrofagi. W związku z tym w pęcherzykach płucnych dominują przeciwciała IgG (pochodzące prawdopodobnie z krążenia) nad przeciwciałami IgA.

Biochemiczne mechanizmy obronne

Obecność antyproteaz: α_1 -antytrypsyna (α_1 -antyproteinaza), α_2 -makroglobulina.

Pełnią one funkcję bardzo ważnych inhibitorów proteaz w osoczu człowieka. Funkcjonują według ogólnej zasady:

- 1) antyproteazy + aktywne proteazy = kompleks nieaktywnych proteaz (brak proteolizy w płucach, brak uszkodzenia tkanek);
- 2) niedobory antyproteaz lub brak antyproteaz + aktywne proteazy = aktywne proteazy (proteoliza w płucach, uszkodzenie tkanek).

Mechanizmy antyoksydacyjne

Organizm ludzki jest nieustannie narażony na atak egzo- i endogennych reaktywnych pochodnych tlenu. Endogennie wytwarzane rodniki tlenowe pochodzą z reakcji enzymatycznych i nieenzymatycznych. Najczęstszym endogennym, enzymatycznym źródłem wolnych rodników są pobudzone komórki fagocytyjące: neutrofile, makrofagi, eozynofile o małej gęstości. Wytwarzane są wówczas: anion ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy. Wśród oksydantów inhalowanych na szczególną uwagę zasługują: ozon, tlenki azotu oraz faza rozpuszczalna i cząsteczkowa dymu tytoniowego.

Przed nadmiarem wolnych rodników tlenowych organizm zabezpieczony jest przez mechanizmy antyoksydacyjne złożone z trzech głównych linii obrony:

- enzymatycznej linii wewnątrzkomórkowej*: dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationu;
- przeciwutleniaczy zawartych w surowicy krwi: albumina, transferyna, laktoferyna, bilirubina, kwas moczowy;
- tzw. zmiataczy tkankowych: witaminy A, C, E.

* Z prawidłowym działaniem enzymów antyoksydacyjnych jest związany prawidłowy poziom niektórych pierwiastków: **miedź, mangan i cynk z dysmutazą ponadtlenkową; żelazo z katalazą; selen z peroksydazą glutationową.**

B. Układ pokarmowy

Bariera ochronna

Utrzymanie ciągłości nabłonka powierzchni błony śluzowej odgrywa istotną rolę w tzw. śluzówkowej barierze żołądka. Nieuszkodzona błona śluzowa jelit wraz z utkaniem podśluzowym, błoną mięśniową i surowiczą stanowią „mechaniczną” barierę ochronną. Ważną funkcję ochronną pełni odpowiednie mikrośrodowisko i składniki soków trawiennych: niskie pH soku żołądkowego, lizozym, laktoferyna, enzymy proteolityczne.

Ograniczanie rozwoju bakterii potencjalnie chorobotwórczych

Obecność fizjologicznej mikroflory bakteryjnej, która:

- stymuluje produkcję naturalnych przeciwciał reagujących krzyżowo z antygenami mikroorganizmów chorobotwórczych;
- współzawodniczy o składniki odżywcze;
- produkuje bakteriocyny (np. kolicyny) – czynniki zabójcze dla bakterii patogennych.

Zapobieganie rozprzestrzenianiu się mikroorganizmów – mechanizmy immunologiczne

Obecność tkanki limfoidalnej jelita GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*). W jelitach, a szczególnie w jelicie krętym i w jelicie grubym, w błonie śluzowej i w błonie podśluzowej znajdują się liczne limfocyty. Występują one jako limfocyty rozproszone w nabłonku (głównie limfocyty T cytotoksyczne i NK) i w tkance łącznej właściwej (głównie limfocyty T i B oraz komórki plazmatyczne). Ponadto znajdują się grudki limfatyczne lub ich zespoły, zwane kępkami Peyera. Podstawową funkcją układu limfatycznego jest wytwarzanie przeciwciał IgA, które po przedostaniu się do soku jelitowego w formie wydzielniczych S-IgA mogą brać udział w procesach opłaszczaniu i aglutynacji mikroorganizmów oraz w neutralizacji toksyn bakteryjnych.

C. Skóra

Nieuszkodzona skóra pełni bardzo ważną funkcję, chroniąc organizm przed wpływem niekorzystnych czynników środowiskowych.

Funkcja ochronna

- warstwa rogową naskórka chroni przed czynnikami chemicznymi i fizycznymi;
- tkanka łączna skóry właściwej chroni przed urazami mechanicznymi.

Anatomiczna przeszkoda przy wnikaniu drobnoustrojów

Nabłonek składa się głównie z keratyny, która jest oporna na niszczące działanie większości drobnoustrojów, a w procesie złuszczenia się nabłonka dochodzi do usuwania drobnoustrojów na drodze niemalże mechanicznej.

Dodatkowymi czynnikami wpływającymi hamująco na rozwój patogenów są:

- względna suchość powierzchni skóry i duże stężenie soli w wysychającym pocie;
- kwaśny odczyn skóry (powierzchniowe pH: 3,5 do 5,5) związany z wydzielaniem w pocie kwasu mlekowego (końcowego metabolitu glikolizy beztlenowej);
- obecność kwasów tłuszczowych w wydzielinie gruczołów łojowych.

Mechanizmy immunologiczne

Skóra pełni funkcję organu immunologicznego i zapewnia immunologiczny nadzór dzięki obecności wyspecjalizowanej tkanki limfatycznej skóry (SALT – *Skin Associated Lymphoid Tissue*). SALT obejmuje komórki dendryczne, keranocyty, limfocyty T, komórki śródbłonna naczyniowego, makrofagi, komórki tuczne. Komórki dendryczne w naskórku są komórkami Langerhansa (makrofagi pochodzenia szpikowego prezentujące antygeny limfocytom T). Prezentacja antygenów może mieć miejsce albo w samym naskórku, albo w regionalnym węzle chłonnym. Dochodzi wówczas do typowej reakcji immunologicznej typu komórkowego, natomiast procesy immunoregulacyjne zapewnione są dzięki obecności keratynocytów. Pobudzone keratynocyty mają zdolność produkcji wielu cytokin: interleukin, czynników wzrostu i interferonów α i β .

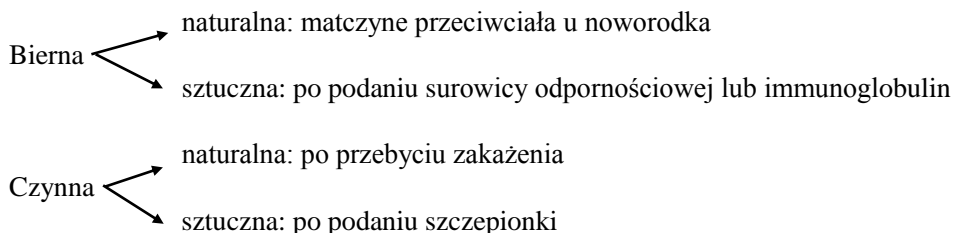
2. ODPORNOŚĆ IMMUNOLOGICZNA

A. Odporność nieswoista – wrodzona (*resistentio*)

Ten typ odporności wykształcił się w trakcie ewolucyjnego rozwoju gatunku. Funkcjonuje niezależnie od uprzednich kontaktów z czynnikami patogennymi. Jako synonimy odporności wrodzonej używane są pojęcia: genetyczna, konstytucjonalna, naturalna, dziedziczna, fizjologiczna.

B. Odporność swoista – nabyta (*immunitas*)

Ten typ odporności skierowany jest przeciwko konkretnemu czynnikowi chorobotwórczemu, z którym ustrój miał kontakt. Dzięki niej nie chorujemy na wiele chorób uprzednio już przebytych lub przeciw którym zostaliśmy zaszczepieni. Odporność nabytą organizm może uzyskać w sposób czynny lub bierny, przy czym może to być odporność naturalna lub sztuczna.



Odporność

Nieswoista humoralna

lizozym
 laktoferyna
 transferyna
 białka ostrej fazy
 – białko c-reaktywne
 – białko amyloidowe
 układ dopełniacza
 interferony
 – (α, β, γ)

komórkowa

fagocyty
 a) jednojądrzaste
 – monocyty

 b) wielojądrzaste
 – neutrofile
 eozynofile
 komórki K (*killer*)

komórki NK (*natural killer*)

Swoista

immunoglobuliny
 – IgG
 – IgA
 – IgM
 – IgD
 – IgE
 limfocyty B
 – plazmocyty
 – pamięci (Bm)

limfocyty T
 – pomocnicze (Th) CD4+
 * subpopulacje: Th1, Th2 wyróżniane z Th0
 – supresorowe (Ts)
 – cytotoksyczne (Tc) CD8+
 – pamięci (Tm)
 – limfocyty nadzoru immunologicznego T $\gamma\delta$ +

Tabela 1

Humoralne mechanizmy obronne odporności nieswoistej

Lizozym	Bakterioliza bakterii Gram dodatnich – dochodzi do przecięcia wiązań beta 1,4-glikozydowych pomiędzy kwasem N-acetylo muraminowym i N-acetyloglukozaminą błon komórkowych. Bakterie Gram-ujemne ulegają lizie dopiero po usunięciu warstwy liposacharydowej
Laktoferyna Transferyna	Konkurencja o jony żelaza z tymi bakteriami dla których jony żelaza są niezbędne dla życia. Wiążą żelazo, a tym samym pozbawiają bakterie dostępu do tego pierwiastka
Białka ostrej fazy, np. białko c-reaktywne	Aktywacja limfocytów Aktywacja makrofagów (ułatwia fagocytozę) Aktywacja dopełniacza na drodze klasycznej (działa jako swoista opsonina, gdy nie pojawiły się jeszcze swoiste przeciwciała)

Dopełniacz	<p>Uaktywnienie układu dopełniacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> – utworzenie układu antygen – przeciwciało (inicjacja przez zmienioną konformacyjnie cząsteczkę immunoglobuliny) – alternatywnie (aktywacja – bez udziału przeciwciał, przez polisacharydy ścian bakterii, niektóre wirusy, grzyby, pierwotniaki i niektóre komórki nowotworowe) <p>Uaktywniony układ dopełniacza rozpoczyna łańcuchową reakcję enzymatyczną, której końcowy produkt – kompleks atakujący błonę MAC (<i>Membrane Attack Complex</i>) doprowadza do:</p> <ul style="list-style-type: none"> * lizy zakażonej komórki (śmierć osmotyczna komórki) bakteryjnej lub nowotworowej * niszczenia własnych komórek (erytroblastów, monocytów) zakażonych wirusem, jeśli są one opłaszczane swoistymi przeciwciałami
Interferony	<p>Hamowanie replikacji wirusów w komórce; aktywacja syntezy enzymów: rybonukleazy, syntetazy, kinazy białkowej</p> <p>Hamowanie proliferacji komórek, szczególnie nowotworowych</p> <p>Aktywacja cytotoksyczności makrofagów i limfocytów T oraz wzmożenie aktywności komórek cytotoksycznych</p> <p>Hamowanie transformacji limfocytów pod wpływem mitogenów</p> <p>Eliminacja z krążenia patologicznych inhibitorów reakcji immunologicznych</p> <p>Wzmożenie ekspresji cząstek MHC klasy I na błonach komórkowych, interferon γ – również MHC klasy II</p>

Komórkowe mechanizmy obronne (swoiste i nieswoiste)

1. Fagocyty

a) jednojądrzaste

Monocyty – tkanka łączna – histiocyty, kłębki nerek – komórki mezangialne, kości – osteoklasty, ośrodkowy układ nerwowy – komórki mikrogleju, śledziona, węzły chłonne, grasica – komórki wyścielające zatoki.

b) wielojądrzaste

Neutrofile

Pierwsze pojawiają się w miejscu uszkodzenia. Zawierają enzymy:

- ziarnistości pierwotne: lizozym, fosfataza kwaśna, MPO-mieloperozydaza, białko kationowe;
- ziarnistości wtórne: laktoferyna, fosfataza zasadowa, aminopeptydazy.

Pod wpływem czynników chemotaktycznych (składowe dopełniacza – głównie C5a, leukotrieny, histamina) komórki fagocytykujące docierają w miejsce reakcji zapalnej, gdzie rozpoczyna się proces fagocytozy.

Fagocytoza

1. Rozpoznawanie i związanie obcej substancji, na przykład:

- opsonizacja (opłaszczenie komórki bakteryjnej przez opsoniny: białko C-reaktywne, swoiste przeciwciała, składowe układu dopełniacza);

- immunofagocytoza (komórka żerna wiąże się z przeciwciałami i składowymi dopełniacza poprzez swoje dla nich receptory w błonie komórkowej).
- 2. Wchłonięcie – wytworzenie fagosomu.
- 3. Trawienie wewnątrzkomórkowe:
 - gwałtowne zużycie tlenu – wybuch oddechowy *respiratory burst*;
 - przekształcenie pochłoniętego tlenu w nadtlenek wodoru (właściwości bakterio-bójcze);
 - zwiększone utlenianie glukozy w cyklu pentozowym.

2. Eozynofile

Na powierzchni eozynofilów znajdują się receptory dla fragmentu Fc immunoglobulin i dla składowych dopełniacza. Odgrywają dużą rolę w reakcjach alergicznych – produkują prostaglandyny PGE1 i PGE2, które hamują uwalnianie mediatorów przez komórki tuczne i bazoofile. Ziarnistości eozynofilów zawierają enzymy działające toksycznie na pasożyty, na przykład białka kationowe o dużych zdolnościach niczeniobójczych. Zdolność eozynofilów do fagocytozy jest mała (brak lizozymu).

3. Komórki K (*killer*) i NK (*natural killer*)

We krwi obwodowej występuje populacja (1–3%) tzw. limfocytów zerowych. Wśród nich zidentyfikowano komórki K i NK:

- **komórki K (*killer*)** – posiadają na swej powierzchni receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin, głównie IgG. Są odpowiedzialne za cytotoksyczność zależną od przeciwciał;
- **komórki NK (*naturalne komórki cytotoksyczne*)** – stanowią populację odrębną od limfocytów B i T. Pochodzą z prekursorów dojrzewających w szpiku kostnym. Spontaniczne niszczą komórki zakażone wirusem, komórki młode i niedojrzałe oraz komórki dzielące się w sposób nasilony i niekontrolowany (komórki nowotworowe). Działanie analogiczne do limfocytów Tc, lecz pozbawione swoistości.

4. B Limfocyty

Mają pochodzenie szpikowe.

Posiadają antygeny MHC klasy II (antygeny zgodności tkankowej).

Na powierzchni posiadają dwa izotypy immunoglobulin, IgM oraz IgD. Marker limfocytów B – CD19.

Różnicują się w plazmocyty wytwarzające immunoglobuliny.

5. T Limfocyty

Wytwarzanie – szpik kostny. Dojrzewanie – grasica.

Marker limfocytów T – CD3 (odpowiednik CD19 w limfocytach B).

Marker CD2 – odpowiedzialny za wiązanie Th z komórkami prezentującymi antygen.

Marker CD4 – różnicuje limfocyty T na subpopulacje:

- Th – pomocnicze: typy Th1 i Th2,
- Tntp – nadwrażliwości typu późnego,

- Tcs – kontrasupresyjne,
- Tm – pamięci.

Wirus HIV dostaje się do limfocytów T poprzez antygen CD4.

Marker CD8

- Tc – cytotoksyczne (odpowiedzialne za niszczenie komórek, odrzucanie przeszczepów);
- Ts – supresyjne (hamują działanie innych limfocytów, hamują reakcje alergiczne utrzymują stan tolerancji immunologicznej na własne antygeny).

U podstaw procesów immunologicznych leży prezentacja antygenów pomocniczym limfocytom Th przez odpowiednie komórki. Klasycznymi komórkami prezentującymi antygen (APC – *Antigen Presenting Cells*) są makrofagi, komórki dendryczne oraz limfocyty B. Do nieklasycznych zalicza się limfocyty T, keranocyty, fibroblasty, eozynofile. Komórki APC muszą mieć zdolność do wiązania antygeny (konwencjonalnego), a na powierzchni błon komórkowych muszą się znajdować – kodowane przez geny głównego układu zgodności tkankowej HLA – glikoproteiny MHC (*Major Histocompatibility Complex*) klasy II. Antygeny wielocząsteczkowe w komórkach fagocytujących ulegają degradacji do oligomerów – zwykle krótkich peptydów zwanych immunogennymi, gdyż pobudzają dalsze reakcje. Immunogenny peptyd ma dwa charakterystyczne ugrupowania aminokwasowe – agretop, który odpowiada za wiązanie z antygenami zgodności tkankowej klasy II i epitop, wiążący się z receptorem limfocytów T (receptory TCR). Połączenie to prowadzi do aktywacji limfocytów T pomocniczych CD4+. Limfocyty CD4+ można podzielić na subpopulacje ze względu na rodzaj wydzielanych przez nie cytokin. Subpopulacja Th1 wydziela głównie IL-2 i interferon gamma, działające głównie na nasilenie odpowiedzi typu komórkowego. Subpopulacja limfocytów Th2 wydzielająca głównie IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 reguluje przede wszystkim odpowiedź humoralną i wpływa na swoistość odpowiedzi ze strony limfocytu B. Limfocyty Th poprzez swoje czynniki proliferacji i różnicowania współdziałają z limfocytami B. Limfocyty B nie posiadają zdolności samodzielnego zróżnicowania się w komórki plazmatyczne po kontakcie z antygenem. Dopiero po pobudzeniu przy udziale limfocytów Th przekształcają się w komórki pamięci immunologicznej i w komórki plazmatyczne. Komórki plazmatyczne syntetyzują immunoglobuliny wszystkich klas i zawierają pełny zakres swoich przeciwciał.

IgG (γG) – główna immunoglobulina surowicy (75% wszystkich immunoglobulin); u ludzi 4 podklasy (IgG1 – IgG4). W obrębie IgG znajduje się większość przeciwciał przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych.

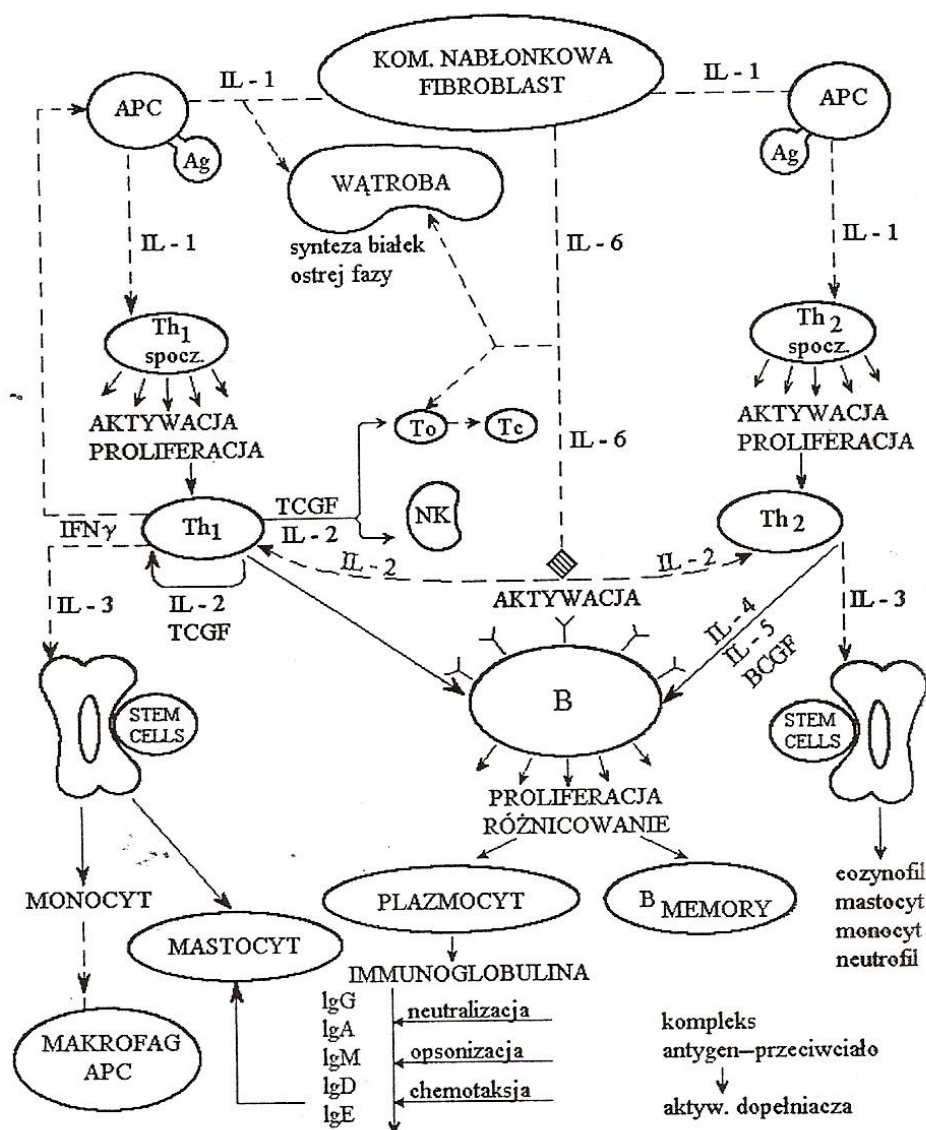
IgM (γM) – powstaje jako pierwsze przeciwciało w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej. Zwiększenie ilości IgM w łożysku naczyniowym indukowane jest przez antygeny wielocukrowe.

IgA (γA) – główna immunoglobulina wydzielin zewnętrznych (ślina, łzy, wydzieliny: błon śluzowych nosa, przewodu pokarmowego, górnych dróg oddechowych). Wy różnia się 2 podklasy: IgA1 – głównie w surowicy i IgA2 – głównie w wydzielinach zewnętrznych.

IgD (γD) – występuje w niewielkich ilościach prawie wyłącznie w łożysku naczyniowym IgD oraz IgM – główne immunoglobuliny na powierzchni limfocytów B.

IgE (γ E) – występuje jedynie w śladowych ilościach w surowicy osób zdrowych; wzrost stężenia IgE w surowicy osób cierpiących na alergię (astma, gorączka sienna) oraz w przypadku zakażeń pasożytniczych (robaczyce). Poprzez region Fc wiąże się z receptorem powierzchniowym mastocytów i bazofilów w przebiegu reakcji alergicznych.

Schemat odporności swoistej przedstawia poniższy wykres:



3. CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE ODPORNOŚĆ

3a. Żywienie

Sposób żywienia ma wpływ na:

- odporność komórkową,
- funkcje fagocytarne,
- układ dopełniacza,
- wytwarzanie przeciwciał,
- wytwarzanie cytokin.

Przy czym zaburzenia odporności immunologicznej należy wiązać zarówno z niedożywieniem, jak i z nadmiarem spożycia składników odżywczych.

- **Niedożywienie energetyczno-białkowe** – spadek aktywności limfocytów T pomocniczych, upośledzenie aktywności fagocytarnej, obniżenie produkcji niektórych cytokin: IL-2, TNF oraz lizozymu, wzrost podatności na zakażenia.
- **Otyłość** – wczesny zanik grasicy (wytworzenie zamostkowego ciała tłuszczowego) co w późniejszym okresie doprowadza do upośledzenia odpowiedzi typu komórkowego.
- **Dieta wysokotłuszczowa** (> 45% energii) – zaburzona proliferacja limfocytów, zmniejszona aktywność komórek cytotoksycznych; przy niedoborze niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych → zaburzenie odpowiedzi zależnej zarówno od limfocytów T jak i B.
- **Nadmiar kalorii pobieranych z pożywieniem** – wzrost liczby makrofagów oraz zapalnych cytokin (IL-1, IL-6, IL-10, TNF α).

Niedobory witaminowe:

witamina A – przy niedoborze uszkodzenie ciągłości błon śluzowych: oczu, układu pokarmowego, oddechowego i moczopłciowego; niezbędna do prawidłowego funkcjonowania laktoferyny, niezbędna w dojrzewaniu i różnicowaniu takich komórek jak: neutrofile, monocyty, erytrocyty, bazofile, eozynofile, megakariocyty, limfocyty; zmniejszenie aktywności limfocytów cytotoksycznych i procesów apoptozy;

witamina E – funkcjonuje jako najsilniejszy antyoksydant w błonach wszystkich komórek, a szczególnie wysoką jej zawartość stwierdza się w błonach komórek układu immunologicznego. Witamina E wzmacnia układ immunologiczny poprzez redukcję syntezy prostaglandyn (prostaglandyna PGE2 w nadmiarze hamuje produkcję przeciwciał i cytokin oraz hamuje proliferację limfocytów) oraz zmniejszenie tworzenia się wolnych rodników tlenowych. Nadprodukcja nadtlenków lipidów spowodowana niedoborem witaminy E zaburza funkcjonowanie układu odpornościowego zarówno na poziomie komórkowym, jak i narządowym. Witaminie E przypisuje się właściwości antykarcinogenne: wzmacnia układ immunologiczny, redukuje oksydatywne uszkodzenie DNA;

witamina B6 – zaburzenia w dojrzewaniu i aktywności limfocytów T: zmniejszenie ilości limfocytów, osłabienie zdolności do proliferacji, zaburzenie syntezy IL-2.

Niedobory mikroelementów w pożywieniu:

miedź – zmniejszenie produkcji IL-2 przez limfocyty; co staje się przyczyną ograniczonej proliferacji limfocytów (przejście limfocytów T do fazy S cyklu komórkowego wymaga połączenia się IL-2 z receptorem komórkowym);

cynk – przy dużych niedoborach wpływa na funkcjonowanie podstawowych tkanek układu immunologicznego: szpik i grasica. Cynk jest niezbędny do procesów podziału, wzrostu i dojrzewania komórek. Niedobór cynku odbija się przede wszystkim na limfopoecie (przy prawie niezmiennionej produkcji neutrofilów przez szpik kostny); obniża się bezwzględna liczba limfocytów;

żelazo – obniżenie odpowiedzi proliferacyjnej leukocytów na mitogeny, zaburzenia wewnątrzkomórkowych procesów fagocytozy.

3b. Układ nerwowy

Istnieje ściśle powiązanie układu odpornościowego z układem nerwowym i endokrynnym.

Układ nerwowy moduluje funkcje odpornościowe poprzez:

- bezpośrednie unerwienie większości tkanek limfatycznych (poprzez układ sympatyczny lub zakończenia nerwowe w limfocytach);
- kontrolę wydzielania hormonów włączonych w funkcje immunologiczne ustroju, w szczególności kortykosteroidów, hormonu wzrostu, tyroksyny i adrenaliny.

Limfocyty mają specjalne receptory dla neurohormonów, neurotransmiterów i neuropeptydów; sterydów, amin katecholowych, enkefalin, endorfin, substancji P, VIP. Uwalniane podczas **stresu** kortykosterydy, endorfiny i enkefaliny mogą w związku z tym działać immunosupresyjnie.

3c. Wiek

Wraz z wiekiem dochodzi do niemalże fizjologicznego obniżenia odporności: zmniejsza się aktywność obwodowych limfocytów T (zmniejszenie cytotoksyczności, zmniejszenie wydzielania IL-2), obniżenie IgM. Obniżenie odporności nasila się szczególnie przy nieprawidłowym odżywieniu, głównie przy niedożywieniu energetyczno-białkowym.

3d. Czynniki środowiskowe

- a. Czynniki środowiskowe i czynniki przemysłowe wywołujące dysfunkcję układu immunologicznego u zwierząt i człowieka.

Czynnik	Przykłady
Metale	arsen, beryl, ołów, rtęć, kadm, chrom, selen, cynk
Pestycydy	insektycydy polichlorowe: DDT, lindan, aldryna insektycydy fosforoorganiczne: parathion, metaparathion karbami- niany: karbaryl
Zanieczyszczenia powietrza	ozon, dwutlenek azotu, dwutlenek siarki, azbest, krzemionka, niektóre substancje zawarte w: paliwie dieslowskim oraz w dymie papierosowym
Aminy aromatyczne	benzydyna i inne aminy
Węglowodory aromatyczne	benzen, toluen, ksylen
Czynniki fizyczne	promieniowanie jonizujące

b. Alergeny wziewne i pokarmowe.

Mogą one działać niezależnie, ale też między antygenami wziewnymi i pokarmowymi stwierdza się reakcje krzyżowe.

Alergeny pyłkowe	Alergeny pokarmowe
Pyłek ambrozji	arbuz, melon, owoc kiwi, banan
Pyłek brzozy	jabłko, orzech laskowy, marchewka, ziemniak, koper, seler
Pyłki traw	seler, melon, arbuz, owoc kiwi

Piśmiennictwo

- Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W.: *Immunologia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
- Jędrychowski W.: *Podstawy epidemiologii*, Wydawnictwo UJ, Kraków 2002.
- Last J.M.: *Public health and human ecology*, Prentice Hall International, Inc. 1998.
- Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W.: *Biochemia Harpera* (wyd. V), PZWL, 2006.
- Ptak W., Ptak M.: *Podstawy immunologii*, Wydawnictwo UJ, Kraków 1999.
- Piotrowski K.(red.): *Podstawy toksykologii. Kompendium dla studentów szkół wyższych*, Wydawnictwo Naukowo Techniczne WNT, 2005.
- Stanley E., Manahan.: *Toksykologia środowiska-aspekty chemiczne i biochemiczne*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006.
- Spengler J.D.: *Outdoor and indoor air pollution*, Plenum Medical Book Company, 21–41, 1992.
- Seńczuk W.: *Toksykologia współczesna*, Wyd. Lek. PZWL, 2006.
- Starek A.: *Toksykologia narządowa*, PZWL, 2006.
- Venturi S., Venturi M.: *Evolution of dietary antioxidant defences*, „European Epimarker”, Vol. 11: 3, 2007.
- Wolański N.: *Ekologia człowieka*, t. 1: *Podstawy ochrony środowiska*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006.