

**Ewelina Dymarska**

Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu,  
Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Witelona w Legnicy  
e-mail: ewelina.dymarska@ue.wroc.pl

## **Czynniki modulujące układ immunologiczny człowieka**

### **STRESZCZENIE**

Układ immunologiczny człowieka ma za zadanie chronić nas przed czynnikami zewnętrznymi, które nieustannie nękają organizm. Złożoność mechanizmów odpornościowych i powiązanie z innymi układami sprawia, że prawidłowa funkcja mechanizmów odpornościowych zależy od uwarunkowań genetycznych, wieku, kondycji zdrowotnej, aktywności fizycznej, stresu oraz diety. Na czynność układu immunologicznego ma również wpływ niedożywienie oraz otyłość, które w znacznym stopniu zaburzają podstawowe funkcje obronne mechanizmów odpornościowych.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie istotnego wpływu różnych czynników na aktywność układu immunologicznego.

**Słowa kluczowe:** układ immunologiczny, aktywność fizyczna, starzenie, niedożywienie, otyłość.

### **Układ immunologiczny**

Dzięki selektywnym mechanizmom układ immunologiczny ma ogromne znaczenie dla przeżycia organizmu. Nadal jednak wiele mechanizmów jego działania pozostaje niewyjaśnionych. Układ immunologiczny jest dla organizmu systemem integracyjnym, do czego predestynuje jego wszechobecność w ustroju oraz komunikacja z układami nerwowym i hormonalnym<sup>1</sup>. Pod bezpośrednim i pośrednim nadzorem układu odpornościowego pozostaje wiele procesów, np. embriogeneza, nowotworzenie oraz przebieg ciąży<sup>2</sup>. Posiada on również zdolność do rozróżniania struktur własnych i obcych oraz uczenia się i zapamiętywania<sup>3</sup>.

W starciu z patogenami układ immunologiczny ma do dyspozycji elementy tworzące mechanizmy odporności swoistej (nabytej) i nieswoistej (wrodzonej)<sup>4</sup>. Odporność wrodzona jest

---

<sup>1</sup> J. Gołąb i in., *Immunologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.

<sup>2</sup> M. Szczepaniak i in., *Podstawy immunologii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.

<sup>3</sup> D. Male i in., *Immunologia*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008; M. Szczepaniak i in., op. cit.

<sup>4</sup> W. Deptuła i in., *Immunologia – fakty znane i nieznanne*, Wydawnictwo PWSZ im. Witelona w Legnicy, Legnica 2014; J. Gołąb i in., op. cit.

związana z defensyno-, cytokino-, chemokinozależną konstituowaną odpornością wielu komórek układu odpornościowego, efektorowo-perforynozależną aktywnością komórek NK (*Natural Killer*), cytotoksyczną aktywnością dopełniacza niezależną od przeciwciał, fagocytozą oraz nieswoistą reaktywnością komórek T wobec wirusów<sup>5</sup>. Mechanizmy nieswoiste stanowią pierwszą linię obrony oraz funkcjonują niezależnie od wcześniejszych kontaktów z czynnikami patogennymi. Odporność ta stanowi obronę przed infekcjami oraz chorobami powstałymi na skutek oddziaływania czynników środowiskowych<sup>6</sup>. Mechanizmy te są mniej precyzyjne, ale pozwalają na szybkie rozpoznanie i zniszczenie wnikających drobnoustrojów. Komórki warunkujące odporność wrodzoną to m.in. makrofagi, granulocyty, monocyty, komórki tłuszczne, „wrodzone” limfocyty  $\gamma\delta$ , komórki NK i NKT, a także naturalne komórki limfoidalne (ILC)<sup>7</sup>. Ostatnie badania donoszą, że w odpowiedzi wrodzonej biorą udział komórki nTh2 (*Natural T Cells*), NHC (*Natural Helper Cells*), nunocyty, oraz wielopotencjalne komórki progenitorowe typu II<sup>8</sup>. Odporność swoista jest młodsza filogenetycznie i wyróżnia się wysoką precyzją rozpoznawania antygenów, a jej zasadniczymi komponentami są limfocyty T, limfocyty B, komórki prezentujące antygen, cytokiny i przeciwciała<sup>9</sup>. Komórki odporności nabytej posiadają zdolność wytwarzania nieograniczonej liczby receptorów. Ponadto ich kontakt z antygenem skutkuje wytworzeniem pamięci immunologicznej, natomiast ponowne zetknięcie z rozpoznanym antygenem indukuje odpowiedź immunologiczną. Komórki rozpoznające antygen identyfikują antygeny przez receptory rozpoznające wzorce PRR (*Pattern Recognition Receptors*). Rozpoznawane wzorce molekularne patogenów to PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*), np. lipopolisacharyd bakteryjny (LPS) lub wirusowe nici DNA i RNA oraz DAMP (*Danger Associated Molecular Patterns*), czyli cząsteczki uwalniane przez organizm w wyniku uszkodzenia np. białka szoku termicznego, niehistonowe białka jądrowe<sup>10</sup>.

Odpowiedź immunologiczna, w której udział biorą limfocyty T, zwyczajowo jest nazywana odpowiedzią swoistą typu komórkowego, natomiast limfocyty B są zaangażowane w odpowiedź swoistą typu humoralnego. W odpowiedzi swoistej typu komórkowego główną rolę odgrywają subpopulacje limfocytów T, wywołując reakcję zwalczania antygeny. Odpowiedź typu komórkowego obejmuje dwa typy reakcji. Reakcje, w których limfocyty CD4+ pełnią funkcję komórek efektorowych, a makrofagi pomocniczych, oraz reakcje, w których limfocyt cytotoksyczny CD8+ jest komórką efektorową, a limfocyt CD4+ pomocniczą. Głównym zadaniem odporności komórkowej jest zwalczanie zakażeń spowodowanych namnażającymi się drobnoustrojami w komórkach gospodarza. Odgrywa ona również istotną rolę w reakcji kontaktowej ze związkami chemicznymi, w odrzuceniu przeszczepu lub tkanek zmienionych nowotworowo oraz w niektórych reakcjach autoimmunologicznych<sup>11</sup>. Odpowiedź typu humoralnego polega na uwalnianiu przeciwciał przez limfocyty B i plazmocyty. Zadaniem

<sup>5</sup> W. Deptuła i in., op. cit.

<sup>6</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; A. Mękal i in., *Wiek a komórki układu odpornościowego – wybrane dane*, „Geriatrics” 2011, nr 5.

<sup>7</sup> M. Adamiak i in., *Charakterystyka naturalnych komórek limfoidalnych (ILC)*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2014, nr 68; W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; P. Niedźwiedzka-Rystwej i in., *Charakterystyka subpopulacji limfocytów T*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2013, nr 67.

<sup>8</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; A. Mękal i in., *Wiek a komórki...*

<sup>9</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; D. Male i in., op. cit.

<sup>10</sup> W. Deptuła i in., op. cit.

<sup>11</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; M. Szczepaniak i in., op. cit.

przeciwciał po połączeniu z antygenem jest jego neutralizacja i ułatwienie eliminacji. W odpowiedzi immunologicznej pojawiają się różne klasy przeciwciał: IgM – immunoglobuliny stymulowane przez antygeny wielocukrowe, IgE – immunoglobuliny stymulowane przez alergen roślinny i pasożyty, IgG – immunoglobuliny stymulowane przez antygeny białkowe. Limfocyty B rozpoznają obce antygeny przy udziale receptorów immunoglobulinowych BCR (*B-Cell Receptor*) obecnych na ich powierzchni. Związanie antygeny z receptorem limfocytu zapoczątkowuje proliferację, różnicowanie i wydzielanie przeciwciał o określonym izotypie<sup>12</sup>.

Komórki układu odpornościowego budują tkanki limfatyczne, które tworzą narządy limfatyczne. W tych narządach dochodzi do identyfikacji antygenów, proliferacji i różnicowania limfocytów. Stanowią one również miejsce pobytu limfocytów. Limfocyty dzielą się na komórki T pochodzenia grasicznego oraz komórki B pochodzące ze szpiku. Ich zróżnicowanie na subpopulacje wiąże się z określoną funkcją w układzie i swoistością dla antygeny. Świadczy to o wysokiej specjalizacji tych komórek. Limfocyty kompetentne immunologicznie są komórkami zdolnymi do rozpoznania antygeny i odpowiedzi immunologicznej. Natomiast komórki, które uczestniczą w odpowiedzi, to limfocyty B, plazmocyty czy komórki efektorowe<sup>13</sup>. Poza tym limfocyty B uwalniają cytokiny, które stymulują ich dojrzewanie i różnicowanie, pobudzają komórki dendrytyczne oraz wpływają na odpowiedź immunologiczną zależną od Th1 bądź Th2, a także wykazują działanie chemotaktyczne<sup>14</sup>.

Limfocyty T stanowią grupę o niejednorodnym fenotypie i różnorodnych funkcjach. Limfocyty T regulatorowe ( $T_{reg}$ ) uczestniczą w powstaniu i utrzymaniu tolerancji immunologicznej organizmu. Posiadają zdolność uwalniania IL-10 oraz TGF- $\beta$ . Do ich rozwoju niezbędny jest kompleks receptora CD40 obecnego na powierzchni komórek dendrytycznych i CD40L na komórkach  $T_{reg}$  oraz IL-2, która warunkuje ich różnicowanie, przeżycie i aktywność<sup>15</sup>. Limfocyty pomocnicze wpływają na pobudzanie odpowiedzi odpornościowej. Wśród limfocytów Th wyróżniono sześć subpopulacji: ThP, Th0, Th1, Th2, Th3, ThM. Limfocyty Th wydzielają cytokiny, a także uczestniczą w wysyłaniu sygnałów, które stymulują limfocyty B do rozpoznania antygenów<sup>16</sup>.

W odpowiedzi immunologicznej udział biorą również komórki NK (*Natural Killer*). Charakteryzują się tym, że nie posiadają na powierzchni markerów ani receptorów antygenowych. Komórki NK powodują cytotoksyczne uszkodzenie m.in. komórek nowotworowych. Ich działanie polega na rozpoznaniu przez receptor pektynowy reszt cukrowych, co w konsekwencji powoduje gotowość komórki NK do zabijania komórki docelowej. Natomiast

<sup>12</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb in., op. cit.; G. Majkowska-Skrobek, D. Augustyniak, *Struktura i funkcja podklas immunoglobuliny klasy A*, „Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych” 2004, nr 2(53); W. Ptak i in., *Co rozpoznaje układ immunologiczny? Na drodze do nowego paradygmatu*, „Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych” 2003, nr 52(2–3).

<sup>13</sup> W. Deptuła i in., op. cit.

<sup>14</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; E. Kontny, W. Maśliński, *Limfocyty B – funkcje fizjologiczne i udział w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów*, „Reumatologia” 2006, nr 44(3); P. Niedźwiedzka-Rystwej, W. Deptuła, *Limfocyty  $T_{reg}$ ,  $T_H17$ ,  $T_{FH}$  – fakty znane i nieznane*, „Alergia. Astma. Immunologia” 2010, nr 15(2).

<sup>15</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; P. Niedźwiedzka-Rystwej, W. Deptuła, *Limfocyty...*; J. Kopeć-Szlęzak, *Subpopulacje limfocytów T*, „Onkologia Polska” 2005, nr 8(1).

<sup>16</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; M. Jagła, E. Cichocka-Jarosz, *Limfocyty T-regulatorowe*, „Alergia. Astma. Immunologia” 2007, nr 12(1); M. Szczepaniak i in., op. cit.

receptor KIR (*Killer Cell Inhibitory Receptor*) hamuje aktywność komórek NK, gdy rozpoznają prawidłowe komórki organizmu<sup>17</sup>.

W odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej biorą udział makrofagi. Dzięki zdolności do fagocytozy usuwają martwe i zużyte komórki oraz neutralizują sfagocytowane drobnoustroje. Makrofagi uwalniają również wiele substancji biologicznie czynnych stymulujących nieswoiste limfocyty (IL-1, IL-6, IL-2, IL-10) bądź hamujących ich funkcje (TGF- $\beta$ , prostaglandyny). Wydzielając mediatory prozapalne (cytokiny, chemokiny, NO, RFT), wpływają na objawy stanu zapalnego. Makrofagi wykazują również zdolność prezentowania antygenów limfocytom, a także uczestniczą w fazie efektorowej odpowiedzi komórkowej<sup>18</sup>.

W odporności wrodzonej ważną grupę stanowią komórki dendrytyczne (APC). Ich frakcja mieloidalna (APC1) pochłania antygeny i aktywuje limfocyty, natomiast plazmocytoidalna (APC2), wydzielając INF- $\alpha$ , stymuluje proces prezentacji antygeny. Cechą charakterystyczną komórek dendrytycznych jest zdolność do wykrywania antygenów i endocytozy, którą tracą, stając się wyspecjalizowanymi APC<sup>19</sup>.

W fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej makrofagom towarzyszą granulocyty, które różnicujemy na trzy rodzaje komórek. Granulocyty obojętnochłonne (neutrofile) stanowią pierwszą linię obrony i jako pierwsze pojawiają się w miejscach uszkodzeń spowodowanych przez czynniki zewnętrzne. W zapaleniach przewlekłych, szczególnie w miejscu akumulowania kompleksów immunologicznych, oraz w początkowym etapie alergii pojawiają się granulocyty kwasochłonne (eozynofile). Granulocyty zasadochłonne (bazofile) i komórki tuczne (mastocyty) biorą udział w reakcjach alergicznych typu I i III, a także w reakcjach zapalnych<sup>20</sup>.

Istotną rolę – zarówno w obronie swoistej, jak i nieswoistej – odgrywa układ dopełniacza. Stanowi on grupę około 35 białek, które mają za zadanie chronić organizm przed atakiem drobnoustrojów. Zakres jego działania obejmuje wspomaganie procesu fagocytozy poprzez opłaszczanie mikroorganizmów, chemotaksję komórek żernych do obszaru zapalenia, zabijanie komórek drobnoustrojów, usuwanie kompleksów immunologicznych oraz inicjowanie lokalnych reakcji zapalnych<sup>21</sup>. Istnieją trzy drogi aktywacji układu dopełniacza, przebiegające kaskadowo i prowadzące do nagromadzenia konwertazy C3. Doniesienia literaturowe informują o dwóch dodatkowych drogach aktywacji komplementu<sup>22</sup>. Droga klasyczna zachodzi w wyniku wiązania kompleksu przeciwciało–antygen z obecnym w surowicy białkiem Cla. Drogę lektynową aktywuje lektyna wiążąca mannozę (*MBL – Mammose Binding Lectin*) łącząca się z cząsteczkami cukru występującymi na powierzchni patogenów, takich jak wirusy, grzyby, bakterie. Znacznie szybsza droga alternatywna

<sup>17</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; P. Niedźwiedzka-Rystwej i in., *Biology and role of NK cells – selected data*, „Central European Journal of Immunology” 2012, nr 37(4); M. Szczepaniak i in., op. cit.

<sup>18</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.

<sup>19</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; M. Sochocka, *Rozpoznawanie patogenów przez wrodzony system odporności*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2008, nr 62.

<sup>20</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; M. Szczepaniak i in., op. cit.

<sup>21</sup> W. Deptuła i in., op. cit.

<sup>22</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; B. Futoma-Kołoch, B. Bugla-Płoskońska, *Efektywność bakteriobójczego działania surowicy wynikająca z obecności układu dopełniacza i lizozymu wobec bakterii, które unikają odpowiedzi immunologicznej organizmu*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2009, nr 63,

jest aktywowana przez białka szlaku properdynowego i polega na opsofagocytozie przez cząsteczki dopełniacza C3 i komórki fagocytarne. Aktywacja układu dopełniacza poprzez jedną z dróg dodatkowych polega na inicjowaniu drogi alternatywnej przez properdynę, która może wiązać się z powierzchnią patogenów. Druga droga dodatkowa obejmuje bezpośredni rozpad składników dopełniacza pod wpływem proteaz uczestniczących w procesie krzepnięcia<sup>23</sup>.

### Układ immunologiczny błon śluzowych jelita

Błony śluzowe układu pokarmowego, oddechowego oraz skóra stanowią podstawowe miejsca kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym. Dlatego organizm wykształcił swoje i nieswoiste mechanizmy chroniące błony śluzowe przed czynnikami z zewnątrz. Główną rolę w tej obronie odgrywa układ odpornościowy błon śluzowych. Najważniejszą jego składową jest tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi – MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), która przyjmuje postać samotnych oraz zorganizowanych skupisk grudek limfatycznych. MALT obejmuje tkankę limfatyczną w drogach oddechowych w obrębie oskrzeli – BALT (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*), tkankę limfatyczną błony śluzowej i podśluzowej układu pokarmowego – GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*), tkankę limfatyczną gardła i nosa – NALT (*Nose-associated Lymphoid Tissue*), a także tkankę limfatyczną gruczołów łzowych, sutkowych, ślinianek i gruczołów układu moczowo-płciowego<sup>24</sup>.

Jelita uchodzą za największy narząd odpornościowy organizmu. Powierzchnia jelit człowieka wynosi od 200 do 400 m<sup>2</sup>, dlatego przewód pokarmowy jest narażony na antygeny środowiskowe i czynniki patogenne. Działanie układu odpornościowego w układzie pokarmowym opiera się na mechanizmach swoistych i nieswoistych. Efektywną barierę tworzy mikroflora, niskie pH soku żołądkowego, lizozym, peptydy antymikrobowe, enzymy proteolityczne i inne<sup>25</sup>. Obronę stanowią także mechanizmy odpowiadające za wydzielanie przez komórki plazmatyczne immunoglobulin A. Znaczną frakcję wydzielaną przez komórki efektorowe stanowią immunoglobuliny wydzielnicze IgA<sub>2</sub>, odpowiedzialne za aglutynację bakterii, hamowanie adhezji komórek bakteryjnych do nabłonka błon śluzowych, absorpcję antygenów pokarmowych, neutralizację wirusów, toksyn oraz enzymów wytwarzanych przez mikroorganizmy<sup>26</sup>. Następną barierą to nabłonek cylindryczny obejmujący komórki wchłaniające: enterocyty, komórki kubkowe, leukocyty nabłonkowe. Szczególną rolę odgrywają komórki Panetha, a ich strategiczna lokalizacja na dnie krypt jelita cienkiego daje im możliwość kontroli populacji mikroorganizmów oraz ochrony sąsiadujących komórek macierzystych. Komórki Panetha uwalniają lizozym, fosfolipazę

<sup>23</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; B. Futoma-Kołoch, B. Bugla-Płoskońska, op. cit.; J. Gołąb in., op. cit.; Klaska i Nowak, 2007

<sup>24</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; A. W. Herman., K. Łacka, *Proces starzenia a układ immunologiczny*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 2005, nr CXII(6).

<sup>25</sup> K. Rusch, U. Peters, *Jelito grube – centrum układu immunologicznego*, „Medycyna Biologiczna” 2003, nr 2.

<sup>26</sup> A. Czyżewska-Buczyńska i in., *IgA istotny element układu odporności – wybrane zagadnienia*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2007, nr 61; W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; A. N. Louis, W. P. Lin, *Jelitowa bariera immunologiczna*, „Pediatria po Dyplomie” 2010, nr 14(4).



i peptydy przeciwdrobnoustrojowe: defensyny  $\alpha$ , katelicyny. Ważną barierę ochronną stanowi błazka właściwa błony śluzowej, w której występują limfocyty T i B, makrofagi, komórki tuczne, granulocyty i eozynofile. Komórki żerne usuwają duże cząstki, fragmenty obumarłych komórek oraz fagocytyują bakterie. Komórki tuczne zwalczają zakażenia i wpływają na mikrośrodowisko błony śluzowej poprzez: stymulowanie wydzielania śluzu, wzrost przepuszczalności nabłonka, regulację skurczu mięśni, chemotaksję neutrofilów i eozynofiliów<sup>27</sup>.

Miejszem indukcji odpowiedzi immunologicznej doprowadzającej do uogólnionej odporności w jelitach są zorganizowane struktury limfatyczne – kępki Peyera. W największej ilości obecne są w jelicie krętym oraz czczym i dwunastnicy. Kępki Peyera zbudowane są z grudek limfatycznych stanowiących skupiska limfocytów B, obszarów międzygrudkowych zasiedlanych przez limfocyty T oraz kopuły wyróżniających się obecnością komórek M<sup>28</sup>. Komórki M często określane są mianem nabłonka towarzyszącego grudkom limfatycznym. Ich zadaniem jest wychwytywanie i transportowanie ze światła jelita cząstek i mikroorganizmów do regionu ponadbłonkowego, gdzie podlegają obróbce przez makrofagi, a następnie przez inne komórki są prezentowane limfocytom T<sup>29</sup>.

W błonie śluzowej przewodu pokarmowego występuje również duża ilość limfocytów rozproszonych, nazywanych śródnabłonkowymi<sup>30</sup>. Większość z nich to limfocyty T (90%), natomiast około 10% stanowią limfocyty T $\gamma\delta$ . Limfocyty śródnabłonkowe wykazują właściwości cytotoksyczne. Zapobiegają reakcji immunologicznej na antygeny pokarmowe dzięki działaniom supresyjnym. Posiadają także zdolność eliminacji drobnoustrojów chorobotwórczych oraz regulują odnowę nabłonka jelit<sup>31</sup>.

### Czynniki modulujące czynność układu immunologicznego

Zadaniem układu immunologicznego jest ochrona przed zakażeniami, nowotworami i wieloma innymi schorzeniami. Jakiegokolwiek zakłócenia regulacji odpowiedzi immunologicznej, w postaci niedoborów lub nadreaktywności immunologicznych, mogą skutkować upośledzeniem procesów podziałów, dojrzewania i wzajemnego oddziaływania komórek układu odpornościowego. Powiązania układu immunologicznego z innymi układami sprawia, że na jego aktywność oddziałuje wiele czynników. Obok czynników genetycznych, wieku, płci swoje miejsce ma stan odżywienia, aktywność fizyczna i stres<sup>32</sup>.

<sup>27</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; A. N. Louis, W. P. Lin, op. cit.; K. Romański, *Podstawy immunologii przewodu pokarmowego*, „Medycyna Weterynaryjna” 2007, nr 53 (7).

<sup>28</sup> J. Działo i in., *Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego*, „Alergia. Astma. Immunologia” 2010, nr 15 (4); Sawicki, 2008

<sup>29</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; E. Hartman i. in., *Komórki M i ich udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu*, „Medical and Biological Science” 2007, nr XXI (3).

<sup>30</sup> M. Gieryńska, E. Kalinowska-Gacek, *Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część II*, „Życie Weterynaryjne” 2009, nr 84 (2).

<sup>31</sup> J. Gołąb i in., op. cit.; P. Niedźwiedzka-Rystwej i in., *Charakterystyka...*; E. Sowińska, L. Usnar-ska-Zubkiewicz, *Limfocyty T gamma – delta w zakażeniach wirusowych i bakteryjnych*, „Advances in Clinical and Experimental Medicine” 2004, nr 13 (3).

<sup>32</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; I. Jastrzębska, *Czynność układu odpornościowego dorosłych – jak ją wzmacniać*, „Medycyna i Pasje” 2010, nr 10; Wysocki i in., 2005

### Proces starzenia

Opisem zmian zachodzących w układzie immunologicznym w procesie starzenia oraz sposobami zapobiegania upośledzeniu mechanizmów tego systemu zajmuje się immunogerontologia<sup>33</sup>. Stopniowe zmiany mechanizmów odpornościowych postępujące wraz z wiekiem określono mianem ARID (*Age-Related Immune Deficiency*)<sup>34</sup>.

W procesie starzenia mniej dotknięte zostają mechanizmy odporności nieswoistej. U osób starszych z wiekiem zwiększa się subpopulacja dojrzałych komórek NK (*Natural Killer*) CD56<sup>dim</sup>, wykazująca mniejszą aktywność proliferacyjną i cytotoksyczną. Najprawdopodobniej przyczyną jest zmniejszone wytwarzanie u osób starszych interleukiny-2 (IL-2), aktywującej komórki NK. Osłabiona aktywność NK u starszych zwiększa ryzyko umieralności z powodu ciężkich infekcji. Na układ komórek NK niekorzystnie oddziałuje stres, niska aktywność fizyczna i dieta wysokotłuszczowa<sup>35</sup>.

W starości obserwuje się stan zapalny o niskiej aktywności (*Inflam-Aging*). Przyczyną tego procesu może być wzrost aktywności dopełniacza oraz stabilizującej konwertazy osoczowej properdyny. W procesie starzenia następują również wyraźne zmiany w stężeniach cytokin. Zjawisko to polega na wzroście poziomu cytokin prozapalnych IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*) oraz INF- $\alpha$ , uwalnianych przez komórki odpowiedzi nieswoistej. Wyższe poziomy stężeń odnotowuje się wśród cytokin przeciwzapalnych IL-10, IL-4, TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor*  $\beta$ ). W przedziale wiekowym 60–70 lat wyraźnie spada również stężenie IL-2, co predysponuje do rozwoju chorób autoimmunologicznych. U ludzi starszych otyłość, depresja, bezsenność indukują wzrost stężenia IL-6, której podwyższony poziom koreluje ze zwiększonym ryzykiem przewlekłego stanu zapalnego i śmiertelności<sup>36</sup>.

W 5–6 dekadzie życia ustaje czynność grasicy, co skutkuje zmianami w subpopulacjach limfocytów T. Z wiekiem wzrasta głównie liczba limfocytów CD4<sup>+</sup>, zmniejsza się liczba limfocytów supresorowych i cytotoksycznych CD8<sup>+</sup>, a równocześnie powstają subpopulacje autoreaktywnych limfocytów bez ekspresji antygenów powierzchniowych. W procesie starzenia postępuje zamiana poliklonalnych receptorów na oligoklonalne i poliklonalne. Klony limfocytów są ukierunkowane na odpowiedź cytotoksyczną, ale tracą zdolność reagowania na antygeny. Efektem jest zwiększone ryzyko chorób wynikających z autoagresji<sup>37</sup>.

<sup>33</sup> G. J. Ligthart i in., *Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol*, „Mechanisms of Ageing and Development” 1984, nr 28; J. Miśka-Pietrasik i in., *Święty Graal biologii, czyli jak i dlaczego się starzejemy?*, „Postępy Biochemii” 2015, nr 61(4), 2015

<sup>34</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; P. Bodera, *Starzenie się a odporność*, „Czasopismo Aptekarskie” 2008, nr 4(172); A. W. Herman., K. Łacka, op. cit.; A. Mękal i in., *Wiek a komórki...*

<sup>35</sup> N. Drela, *Teoria immunologicznego starzenia*, „Postępy Biochemii” 2014, nr 60(2); A. Mękal i in., *Wiek a komórki...*; P. Niedźwiedzka-Rystwej i in., *Biology...*; A. W. Herman., K. Łacka, op. cit.; K. Prączko, T. Kostka, *Infekcje u osób starszych. Część I. Etiologia i patogeneza*, „Wiadomości Lekarskie” 2006, nr 59(7/8).

<sup>36</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; A. Mękal i in., *Wiek a komórki...*; A. Wardzyńska, M. L. Kowalski, *Starzenie się układu odpornościowego a alergologia u osób w podeszłym wieku*, „Alergia. Astma. Immunologia” 2009, nr 14(4).

<sup>37</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; A. Mękal i in., *Wiek a komórki...*; J. Kopeć-Szlęzak, *Procesy starzenia komórek krwiotwórczych i układu białokrwinkowego*, „Journal of Transfusion Medicine” 2013, nr 1(6); A. W. Herman., K. Łacka, op. cit.

### Aktywność fizyczna

Immunomodulujący wpływ na układ odpornościowy wywiera również aktywność fizyczna. Istotnym zmianom w czasie wysiłku fizycznego ulegają cytokiny prozapalne i przeciwzapalne. W wyniku treningu fizycznego wzrasta poziom IL-1 w surowicy, której wzrost dodatnio koreluje z intensywnością wysiłku, a podwyższone stężenie utrzymuje się do 48 h po jego zakończeniu. Z kolei dane dotyczące interleukiny-2 są niejednoznaczne. Dotychczas ustalono, że wysiłek fizyczny obniża stężenie IL-2 we krwi, powodując osłabienie odpowiedzi typu komórkowego. Kilugodzinny wysiłek fizyczny generuje wzrost stężenia TNF- $\alpha$ , a także rozpuszczalnego receptora dla TNF- $\alpha$  (sTNF-R1). Natomiast wysiłek fizyczny w niskich temperaturach indukuje obniżenie TNF- $\alpha$ . Oznacza to, że oddziaływanie aktywności fizycznej na układ immunologiczny jest zależne od czynników zewnętrznych. W znacznym stopniu w porównaniu z innymi cytokinami zwiększa się w surowicy poziom IL-6, zależny od intensywności, czasu trwania oraz typu wysiłku. W przypadku cytokin przeciwzapalnych IL-4 i IL-10 następuje wzrost poziomu obu interleukin w surowicy. Jednak ich stopień wzrostu po wysiłku jest różny<sup>38</sup>.

Wyniki badań dotyczące wpływu wysiłku fizycznego na układ immunologiczny są często niejednoznaczne. Nie określono również dokładnie, które komórki są odpowiedzialne za wzrost stężenia cytokin w surowicy. Można jednak stwierdzić, że aktywność fizyczna oddziałuje na układ odpornościowy i procesy zapalne poprzez stymulowanie cytokin prozapalnych, których działanie może być równoważone poprzez wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych<sup>39</sup>.

### Stres

Stres jest silną odpowiedzią organizmu obejmującą zmiany neurohormonalne. Czynniki stresogenne możemy podzielić na: czynniki fizyczne (głód, pragnienie, ciepło, zimno, ciężki wysiłek fizyczny) oraz czynniki natury psychicznej (strach, depresja, frustracja). Zaburzają one homeostazę, natomiast odpowiedź fizjologiczna ma za zadanie ją przywrócić. Sprawna odpowiedź zapewnia współdziałanie układu nerwowego, hormonalnego i immunologicznego<sup>40</sup>.

Związek układu immunologicznego i układu nerwowego został dobrze poznany. Przepływ informacji odbywa się poprzez sygnały, neuroprzekaźniki, hormony i cytokiny. Główny system regulujący to oś podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy. W stresie sygnały z układu limbicznego docierające do podwzgórza indukują uwalnianie kortykoliberyny, która stymuluje wydzielanie kortykotropiny przez komórki tropowe przysadki. Z kolei kortykotropina pobudza komórki kory nadnerczy do syntetyzowania i wydzielania glikokortykoidów,

<sup>38</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; J. Gołąb i in., op. cit.; B. Czarkowska-Paczek, J. Przybylski, *Wpływ wysiłku fizycznego na układ immunologiczny człowieka*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 2005, nr CXIV (4).

<sup>39</sup> I. Jastrzębska, op. cit.

<sup>40</sup> J. Gołąb i in., op. cit.; M. Zimecki, J. Artym, *Wpływ stresu psychicznego na odpowiedź immunologiczną*. „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2004, nr 58.



które blokując czynnik transkrypcyjny, zakłócają równowagę Th1/Th2, hamują proliferację limfocytów i uwalnianie czynników prozapalnych<sup>41</sup>.

Druga oś wpływająca na funkcjonowanie układu immunologicznego to układ współczulny – rdzeń nadnerczy. Główne przekaźniki w tym systemie to adrenalina i noradrenalina. Czynność osi aktywują bezpośrednio impulsy z układu limbicznego, które docierają do struktur pnia mózgu. Pobudzenie obszarów pnia mózgu zostaje przekazane do neuronów przedzwojowych, następnie do neuronów zazwojowych i dalej do narządów efektorowych. W odpowiedzi rdzeń nadnerczy wydziela adrenalinę, a pozostałe narządy efektorowe noradrenalinę. Noradrenalina przez receptor  $\beta$ -adrenergiczny zwiększa uwalnianie IL-10 przez limfocyty Th2, natomiast obniża poziom limfocytów Th1. Efektem jest limfopenia i osłabienie aktywności komórek NK. Katecholaminy mogą stymulować wytwarzanie cytokin i przeciwciał oraz podziały, migrację, aktywność cytolityczną komórek układu immunologicznego<sup>42</sup>. U człowieka umiarkowany stres powoduje przesunięcie równowagi wytwarzania cytokin w kierunku odpowiedzi Th2. Jednak ostry stres intelektualny powoduje obniżenie liczby limfocytów CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> oraz proliferację komórek T, co koreluje z wysokim poziomem kortyzolu<sup>43</sup>.

Przykładem silnego i przewlekłego stresu jest depresja. U chorych na depresję zaobserwowano zmniejszenie całkowitej liczby limfocytów T, liczby limfocytów CD3<sup>+</sup> oraz CD8<sup>+</sup>, a także obniżoną liczbę populacji limfocytów B (CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>). Odnotowano również znaczący wzrost komórek NK, co może świadczyć o istnieniu u chorych na depresję utajonej infekcji wirusowej. Poza tym przewlekły stres psychiczny powoduje zwiększenie wytwarzania cytokin prozapalnych. U osób z depresją znacznie zwiększa się poziom IL-2R oraz IL-6, natomiast obniża się stężenie przeciwzapalnej IL-4<sup>44</sup>.

### Niedożywienie

Niedożywienie białkowo-kaloryczne PEM (*Protein-Energy Malnutrition*) jest wciąż aktualnym problemem zdrowotnym dotyczącym ludności krajów rozwijających się. W krajach rozwiniętych jest elementem schyłkowych stanów wielu schorzeń oraz stanów przebiegających z nasilonym katabolizmem. Niedożywienie białkowo-kaloryczne wynika z przyjmowania mniejszej ilości energii zawartej w pokarmach w stosunku do aktualnych potrzeb organizmu. Towarzyszy mu utrata masy ciała wraz z obniżeniem stężenia białek w surowicy, odporności komórkowej i zaburzeniami wodno-elektrolitowymi. Przyczyny niedożywienia są różnorodne, a najczęstsze z nich to: brak dostępności pożywienia, dolegliwości gastroenterologiczne, stosowanie diet niskokalorycznych lub głodówek, zwiększone zapotrzebowanie energetyczne, brak łaknienia, zaburzenia psychiczne bądź zmiany charakterologiczne. W przypadku pacjentów hospitalizowanych niedożywienie może wynikać z faktu pobytu w szpitalu i zmiany nawyków żywieniowych<sup>45</sup>.

<sup>41</sup> J. Gołąb i in., op. cit.; M. Szczepaniak i in., op. cit.; M. Zimecki, J. Artym, op. cit.

<sup>42</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; B. Sobieszczańska, *Wpływ stresu na homeostazę przewodu pokarmowego*, „Gastroenterologia Polska” 2012, nr 19(1); M. Szczepaniak i in., op. cit.; M. Zimecki, J. Artym, op. cit.

<sup>43</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; M. Szczepaniak i in., op. cit.

<sup>44</sup> P. Wójciak i in., *Ocena aktywności wybranych elementów układu odpornościowego w depresji*, „Psychiatria Polska” 2007, nr XLI(5).

<sup>45</sup> G. Kuciel, W. Łysiak-Szydłowska, *Metody oceny niedożywienia i efektywności terapii żywieniowej*, „Anestezjologia. Intensywna Terapia” 2001, nr 1; Petrkiewicz, 2008

Wśród następstw niedożywienia białkowo-kalorycznego dostrzega się niekorzystny jego wpływ na układ immunologiczny. Patofizjologia niedożywienia łączy deficyty immunologiczne, infekcje, niedobory pokarmowe, które pogłębiają się przez wzajemne oddziaływanie. Niedożywienie białkowo-kaloryczne zaburza funkcję odporności wrodzonej, mechanizmy odporności nabytej, a przede wszystkim mechanizmy odporności komórkowej. W stanach niedożywienia obserwuje się zanik tkanki limfatycznej, co pociąga za sobą zmniejszenie rozmiarów migdałków podniebiennych i grasicy. Wynikiem tego jest zredukowanie grasiczo-zależnych obszarów w śledzionie i węzłach chłonnych oraz liczby limfocytów śródplankowych tworzących skupiska w przewodzie pokarmowym<sup>46</sup>. W krwi obwodowej zmniejszeniu ulega liczba limfocytów T, szczególnie CD4<sup>+</sup>. W celu wykształcenia prawidłowych mechanizmów odpowiedzi komórkowej konieczna jest przemiana dziewiczych limfocytów Th w limfocyty Th. Jedną z głównych ról w tym procesie pełni interleukina-12, nasilająca proliferację Th1 oraz podział i aktywność cytotoksyczną komórek NK i limfocytów TCD8<sup>+</sup><sup>47</sup>. U osób niedożywionych występuje zaburzenie zdolności fagocytarnych granulocytów obojętnochłonnych, obniżenie poziomu dopełniacza C3 oraz fibronektyny w surowicy. Omówione powyżej nieprawidłowości predysponują do zwiększonego ryzyka infekcji i wzrostu odsetka umieralności z powodu zakażeń u osób niedożywionych<sup>48</sup>.

Podkreśla się również fakt występowania u osób w stanie niedożywienia niekontrolowanej odpowiedzi zapalnej. Mianowicie istnieje związek pomiędzy stanem odżywienia, a uwalnianiem cytokin. Zależność tę tłumaczy „teoria wolnych rodników”, ponieważ niedożywienie zakłóca równowagę pomiędzy produkcją a neutralizacją wolnych rodników. Przyczyną tego może być niedobór witamin i mikroelementów pełniących funkcję antyoksydacyjną. W niedożywieniu następuje znaczące obniżenie surowiczych antyoksydantów<sup>49</sup>.

### Dieta

Zdrowe i odpowiednie odżywianie jest kluczem do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, natomiast niedożywienie może działać immunosupresyjnie, co pociąga za sobą zwiększoną podatność na choroby zakaźne. Dieta redukująca, definiowana jako zmniejszone spożycie kalorii bez niedożywienia, może mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną. Brak jednak wystarczających dowodów na korzyści wynikające z restrykcji dietetycznych. Badania sugerują, że restrykcje dietetyczne u myszy zapobiegają zmniejszeniu produkcji Il-2 przez limfocyty T oraz ich proliferacji<sup>50</sup>.

Zastosowanie sześciomiesięcznej 40-procentowej redukcji zapotrzebowania energetycznego u szczurów spowodowało zmniejszenie czasu trwania, częstotliwość i dotkliwość au-

<sup>46</sup> A. Marek, K. Marek, *Niedożywienie białkowo-kaloryczne u dzieci – nowe elementy patofizjologii*, „Pediatria Współczesna” 2004, nr 4(2); K. Marek i in., *Niedożywienie a układ odpornościowy – charakterystyka fenotypowa limfocytów krwi obwodowej a zawartość interleukiny-12 w surowicy u dzieci z niedożywieniem białkowym*, „Pediatria Współczesna” 2004, nr 6(1).

<sup>47</sup> W. Deptuła i in., op. cit.

<sup>48</sup> A. Marek, K. Marek, op. cit.; Marek i in., 2004

<sup>49</sup> L. Muller i in., *Udział wybranych cytokin prozapalnych w odpowiedzi immunologicznej u dzieci i młodzieży z niedożywieniem*, „Pediatria Współczesna” 2004, nr 6(3).

<sup>50</sup> O.A. Gonzalez i in., *Caloric restriction and chronic inflammatory diseases*, „Oral Diseases” 2011, nr 18.

toimmunologicznego zapalenia siatkówki. Zmniejszenie nasilenia choroby w tym przypadku związane było z obniżeniem poziomu INF- $\gamma$  i produkcji autoprzeciwciał. Podobnie 40-procentowa redukcja kaloryczności stosowana przez okres 4 tygodni u młodych myszy redukowała stan zapalny okrężnicy. Efekt restrikcji dietetycznych był związany ze zmniejszeniem poziomu antygenów indukujących proliferację limfocytów T, IFN- $\gamma$  oraz IL-12, a także zwiększoną ilością komórek NK w wątrobie. Przeprowadzone dotąd obserwacje wykazują, że podawanie młodym myszom diet o obniżonej wartości kalorycznej przez 3–6 miesięcy nie powoduje upośledzenia funkcji odpornościowej limfocytów<sup>51</sup>. Ahmed i wsp. dowiedli, że zastosowanie 10-procentowych i 30-procentowych restrikcji kalorycznych u zdrowych dorosłych z nadwagą (BMI 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>) powoduje poprawę funkcji limfocytów T oraz obniżenie ekspresji PGE<sub>2</sub><sup>52</sup>.

Należy wziąć pod uwagę, że większość przeprowadzonych dotąd badań dotyczących wpływu restrikcji dietetycznych zostało przeprowadzone na modelu zwierzęcym, którego nie możemy odnieść do warunków organizmu człowieka. Wydaje się jednak, że pewne restrikcje kaloryczne mogą opóźniać starzenie układu odpornościowego i poprawiać odporność m.in. u osób z nadwagą. Konieczne jest jednak poznanie molekularnych i komórkowych ścieżek, które pomogą zrozumieć korzystne i negatywne skutki restrikcji dietetycznych<sup>53</sup>.

### Nadwaga i otyłość

W 1997 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oficjalnie uznała otyłość za stan przewlekły, wymagający leczenia, sprzyjający rozwojowi innych schorzeń, związany ze zwiększoną śmiertelnością<sup>54</sup>. Otyłość niesie ze sobą ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych i hemodynamicznych, które w efekcie wpływają na rozwój schorzeń układu sercowo-naczyniowego, dyslipidemii, cukrzycy czy marskości wątroby. Udowodniono również związek otyłości z układem odpornościowym. Komórki tłuszczowe wytwarzają cytokiny prozapalne (TNF, IL-6), chemokiny, a także adipocytokiny modulujące funkcje makrofagów i monocytów. Na adipocytach obecne są również receptory TRL (*Toll Like Receptors*). Poza tym komórki tłuszczowe syntezują adiponektyny Clq/TNF (*Komplement Iq/Tumor Necrosis Factor*) i adipokinę CTRP12 (*Clq/TNF Related Protein*)<sup>55</sup>.

W tkance tłuszczowej białej obecność adipocytów, leukocytów jest sprzężona z otyłością. Otyłość nasila syntezę cytokin, białka C-reaktywnego oraz wyzwała szlaki prozapalne. U osób otyłych stwierdzono wzmożony napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej,

<sup>51</sup> A. C. Jolly, *Dietary restriction and immune function*, „Journal of Nutrition” 2004, nr 134(8).

<sup>52</sup> T. Ahmed i in., *Calorie restriction enhances T-cell-mediated immune response in adult women and men*, „The Journals of Gerontology” 2009, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, nr 64(11).

<sup>53</sup> O. A. Gonzalezi in., op. cit.

<sup>54</sup> M. Buksińska-Lisik i in., *Otyłość – choroba interdyscyplinarna*, „Przewodnik Lekarski” 2006, nr 1; H. Wojculewicz i in., *Otyłość – niektóre aspekty epidemiologiczne i rokownicze*, „Kardiologia na co dzień” 2007, nr 2(3)

<sup>55</sup> W. Deptuła i in., op. cit.; P. Niedźwiedzka-Rystwej, W. Deptuła, *Tkanka tłuszczowa a układ odpornościowy*, „Alergia. Astma. Immunologia” 2009, nr 14(2).

stymulowany przez czynnik chemotaktyczny wydzielany przez adipocyty<sup>56</sup>. Najważniejszymi adipocytokinami tkanki tłuszczowej są: adiponektyna, leptyna, rezystyna oraz słabiej poznane wisfatyna, omentyna, kartonektyna, czynnik VA-SPIN, białko RBP4 i apipsyna<sup>57</sup>.

Adiponektyna jest cytokiną należącą do rodziny Clq/TNF. Wytwarzana jest głównie w adipocytach. U osób z otyłością ekspresja mRNA adiponektyny oraz jej syntezowanie ulega zmniejszeniu. Obniżony poziom adiponektyny prawdopodobnie wynika z hamowania jej syntezy przez IL-6 i TNF. Utrata masy ciała wywołuje syntezę adiponektyny. Wykazano, że adiponektyna blokuje aktywację czynnika jądrowego NFκB, czym przyczynia się do upośledzenia funkcji makrofagów, obniżając ich zdolność do fagocytozy i syntezy TNF w odpowiedzi na lipopolisacharyd. Adiponektyna o wysokiej masie molekularnej powoduje zwiększenie syntezy cytokiny CXCL8 przez makrofagi. Adiponektyna o wysokiej i niskiej masie molekularnej indukuje apoptozę monocytów oraz zaburza pracę receptorów „scavengers” na makrofagach. Adiponektyna o niskiej masie cząsteczkowej działa przeciwzapalnie przez zahamowanie IL-6, IL-10<sup>58</sup>.

Leptyna jako cytokina prozapalna kontroluje apetyt, funkcjonowanie układu immunologicznego, zapalenie, równowagę energetyczną, hematopoezę, angiogenezę oraz działanie systemu neuroendokrynnego. Stężenie leptyny w surowicy jest obrazem zgromadzonej w tkance tłuszczowej wartości energetycznej, a także jest proporcjonalne w stosunku do masy tkanki tłuszczowej. Poziom leptyny ulega obniżeniu w chwili utraty masy ciała oraz podczas głodzenia, natomiast wzrasta przy dobrym odżywieniu i otyłości. Ilość leptyny w surowicy zwiększa się u osób z zespołem metabolicznym, natomiast obniża przy jadłowstręcie i atrofii tkanki tłuszczowej. W makrofagach i monocytach indukuje ona wytwarzanie prozapalnych cytokin (IL-6, IL-12, TNF, CCL2) i czynnika wzrostu komórek nabłonkowych. Leptyna wzmacnia ekspresję integryny CD11b, czym pobudza do aktywności neutrofile. Stymuluje również aktywację, proliferację, cytotoksyczność komórek NK oraz wpływa na chemotaksję neutrofilów i powstawanie reaktywnych form tlenu. Dodatkowo leptyna indukuje proliferację limfocytów T, chroni je przed apoptozą oraz ukierunkowuje różnicowanie komórek T do odpowiedzi typu Th1<sup>59</sup>.

W wyniku otyłości trzewnej następuje zaburzenie czynności tkanki tłuszczowej. Towarzyszy temu przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu, który jest spowodowany zakłóceniem funkcji adipocytów i makrofagów. Jest to stan zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych z równoczesnym obniżeniem poziomu adiponektyny we krwi. W tkance tłuszczowej wyróżniono dwa typy makrofagów. Makrofagi M1 wydzielające IL-6 i TNF-α, przeżywające w otyłości, oraz M2 wydzielające przeciwzapalne IL-10. Przerost adipocytów doprowadza do uwalniania z nich wolnych kwasów tłuszczowych, przyłączających się do receptorów makrofagowych. Dochodzi do aktywacji czynnika jądrowego, co pociąga za sobą

<sup>56</sup> P. Niedźwiedzka-Rystwiej i Deptuła, op. cit.

<sup>57</sup> K. Myrda i in., *Tkanka tłuszczowa w niewydolności – przyjaciel czy wróg serca?*, „Folia Cardiologica Excerpta” 2010, nr 5(4).

<sup>58</sup> P. Niedźwiedzka-Rystwiej i Deptuła, op. cit.; M. Olszanecka-Glinianowicz, B. Zahorska-Markiewicz, *Otyłość jako choroba zapalna*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2008, nr 62; A. Trzeciak-Rydzek i in., *Adipocytokines affecting the immune system – selected data*, „Central European Journal of Immunology” 2011, nr 36(2); A. Trzeciak-Rydzek i in., *Adipose tissue – component of immune system*, „Central European Journal of Immunology” 2011, nr 36(2).

<sup>59</sup> P. Niedźwiedzka-Rystwiej i Deptuła, op. cit.; B. Targońska-Stępnia, *Tkanka tłuszczowa a choroby reumatyczne*, „Przegląd Reumatologiczny” 2007, nr 6.

wzrost wydzielania TNF- $\alpha$ . TNF wzmacnia lipolizę w komórkach tłuszczowych, przyczyniając się do nadmiernego wydzielania wolnych kwasów tłuszczowych, IL-6, molekuly adhezyjnej ICAM-1 oraz MCP-1. ICAM-1 i MCP-1 sprzyjają przenikaniu monocytów z krwi do tkanki tłuszczowej, a następnie ich różnicowaniu do makrofagów. W wyniku tego łańcucha reakcji powstaje zapalenie. Spowodowane otyłością zaburzenie czynności adipocytów może predysponować do rozwoju insulinooporności, ponieważ uwalnianie TNF- $\alpha$ , IL-6 oraz wolnych kwasów tłuszczowych zaburza sygnał z receptora insulinowego. Pociąga to za sobą wytwarzanie mediatorów apoptozy, upośledzenie wychwyty glukozy i wzmożonej glukoneogenezy w wątrobie. Podwyższony poziom TNF- $\alpha$ , IL-6 oraz insulinooporność destabilizują funkcje śródbłonna oraz prowadzą do zaburzeń lipidowych. Oznacza, to że otyłość jest ważnym czynnikiem w patogenezie miażdżycy<sup>60</sup>.

### Miażdżyca

Miażdżyca jest procesem wieloczynnikowym, którego przebieg nasila się wraz z wiekiem. W generowaniu zmian miażdżycowych główną rolę odgrywają limfocyty T o profilu cytokinowym Th<sub>1</sub>, uwalniające INF- $\gamma$ , a także komórki dendrytyczne, monocyty i makrofagi wytwarzające IL-12, IL 18, TNF- $\alpha$ . Rola komórek Th2 polega na produkcji IL-4, IL-5, IL-10, przyczyniając się do wzrostu syntezy IgG i IgM przez limfocyty B, których działanie hamuje tworzenie blaszki miażdżycowej. W powstaniu zmian miażdżycowych udział biorą, wytwarzające przeciwzapalny i przeciwmiażdżycowy czynnik TGF- $\beta$ , komórki T regulatorowe (T<sub>reg</sub>). Poziom T<sub>reg</sub> w blaszkach miażdżycowych spada. Czynna odpowiedź immunologiczna następuje w momencie prezentacji antygeny przez makrofagi lub komórki dendrytyczne, limfocytom T pomocniczym, które generują pełną odpowiedź humoralną i komórkową obejmującą komórki B i T. Prawdopodobnie to fragment lipoproteiny (LDL) jest antygenem w patogenezie miażdżycy. Zakłócona równowaga pomiędzy działaniami prozapalnymi i antyzapalnymi predysponuje do powstania nacieku komórek immunologicznych i rozpoczęcia tworzenia blaszki miażdżycowej. W rozwoju miażdży oprócz limfocytów T i makrofagów uczestniczą granulocyty, komórki tuczne, komórki progenitorowe oraz komórki dendrytyczne. Z kolei obniżenie ilości limfocytów regulatorowych prawdopodobnie prowadzi do nacieku zapalnego i rozwoju blaszki miażdżycowej<sup>61</sup>.

### Podsumowanie

Układ odpornościowy, współpracując z układami nerwowym i hormonalnym, odpowiada za homeostazę ustroju. Poprzez złożone i wysokowyspecjalizowane mechanizmy odróżnia antygeny „obce” od „własnych” oraz generuje odpowiedź immunologiczną, determinującą zwalczanie infekcji, neutralizację komórek nowotworowych bądź odrzucanie przeszczepów

<sup>60</sup> M. Braszkiewicz, *Dysfunkcyjna tkanka tłuszczowa w chorobach serca i nerek*, „Kardiologia na co dzień” 2009, nr 4(1); Trzeciak-Rydzek i in., op. cit.; A. Wardzyńska, M. L. Kowalski, op. cit.

<sup>61</sup> J. Jawień, *Nowe immunologiczne spojrzenie na patogenezę miażdżycy*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 2008, nr 118(3); G. Kuciel, W. Łysiak-Szydłowska, op. cit.; P. Niedźwiedzka-Ryśstwej, W. Deptuła, *Limfocyty...*



tkankowych. Ten system obrony dysponuje odpornościowymi mechanizmami swoistymi i nieswoistymi. Powiązanie układu immunologicznego z innymi układami sprawia, że na jego aktywność oddziałuje wiele czynników, m.in. wiek, aktywność fizyczna, stres, stan odżywienia, otyłość. W procesie starzenia zwiększa się ryzyko wystąpienia infekcji, nowotworów, chorób neurodegradacyjnych, miażdżycy czy insulinooporności. Natomiast aktywność fizyczna wywiera immunomodulujący wpływ na układ odpornościowy. Istotnym zmianom w czasie wysiłku fizycznego ulegają cytokiny prozapalne i przeciwzapalne. Funkcje odporności wrodzonej i nabytej zaburza niedożywienie. W stanach niedożywienia obserwuje się zanik tkanki limfatycznej, obniżenie liczby limfocytów T, a także zaburzenie zdolności fagocytarnych neutrofilów. Te nieprawidłowości predysponują do zwiększonego ryzyka infekcji i wzrostu odsetka umieralności z powodu zakażeń u osób niedożywionych. Zależność między otyłością a układem odpornościowym polega na wytwarzaniu przez tkankę tłuszczową prozapalnych cytokin, chemokin, a także adipocytokin modulujących funkcje makrofagów i monocytów. Stąd wydaje się, że omówione w niniejszej pracy czynniki w znacznym stopniu mogą modulować parametry immunologiczne.

## Bibliografia

- Adamiak M., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W., 2014, *Charakterystyka naturalnych komórek limfoidalnych (ILC)*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 68, s. 1464–1471.
- Ahmed T., Das S.K., Golden J.K., Saltzman E., Roberts S.B., Meydani S.N., 2009, *Calorie restriction enhances T – cell – mediated immune response in adult women and men*, „The Journals of Gerontology”, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, nr 64(11), s. 1107–1113.
- Bodera P., 2008, *Starzenie się a odporność*, „Czasopismo Aptekarskie”, nr 4(172), s. 20–26.
- Braszkiewicz M., 2009, *Dysfunkcyjna tkanka tłuszczowa w chorobach serca i nerek*, „Kardiologia na co dzień”, nr 4(1), s. 43–45.
- Buksińska-Lisik M., Lisik W., Zaleska T., 2006, *Otyłość – choroba interdyscyplinarna*, „Przewodnik Lekarski”, nr 1, s. 72–77.
- Czarkowska-Paczek B., Przybylski J., 2005, *Wpływ wysiłku fizycznego na układ immunologiczny człowieka*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej”, nr CXIV(4), s. 997–1001.
- Czyżewska-Buczyńska A., Lewandowicz-Uszyńska A., Jankowski A., 2007, *IgA istotny element układu odporności – wybrane zagadnienia*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 61, s. 38–47.
- Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Pisarski R.K., 2014, *Immunologia – fakty znane i nieznanne*, Wydawnictwo PWSZ im. Witelona w Legnicy, Legnica.
- Drela N., 2014, *Teoria immunologicznego starzenia*, „Postępy Biochemii”, nr 60(2), s. 221–232.
- Działo J., Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W., 2010, *Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego*, „Alergia. Astma. Immunologia”, nr 15(4), s. 197–202.
- Futoma-Kołoch B., Bugła-Płoskońska B., 2009, *Efektywność bakteriobójczego działania surowicy wynikająca z obecności układu dopełniacza i lizozymu wobec bakterii, które unikają odpowiedzi immunologicznej organizmu*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 63, s. 471–484.

- Gieryńska M., Kalinowska-Gacek E., 2009, *Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część II*, „Życie Weterynaryjne”, nr 84(2), s. 115–122.
- Gołąb J., Jakóbiśiak M., Lasek W., Stokłosa T., 2012, *Immunologia* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Gonzalez O.A., Tobia C., Ebersole J.L., Novak M.J., 2011, *Caloric restriction and chronic inflammatory diseases*, „Oral Diseases”, nr 18, s. 16–31.
- Hartman E., Drożniewska A., Kudła M., 2007, *Komórki M i ich udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu*, „Medical and Biological Science”, nr XXI(3), s. 15–21.
- Herman A.W., Łącka K., 2005, *Proces starzenia a układ immunologiczny*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej”, nr CXII(6), s. 1487–1495.
- Jagła M., Cichocka-Jarosz E., 2007, *Limfocyty T-regulatorowe*, „Alergia. Astma. Immunologia”, nr 12(1), s. 22–29.
- Jastrzębska I., 2010, *Czynność układu odpornościowego dorosłych – jak ją wzmacniać*. „Medycyna i Pasje”, nr 10, s. 16–19.
- Jawień J., 2008, *Nowe immunologiczne spojrzenie na patogenzę miażdżycy*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej”, nr 118(3), s. 1–5.
- Jolly A.C., 2004, *Dietary restriction and immune function*, „Journal of Nutrition”, nr 134(8), s. 1853–1855.
- Kłaska I., Nowak J.Z., 2007, *Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 61, s. 167–177.
- Kontny E., Maśliński W., 2006, *Limfocyty B – funkcje fizjologiczne i udział w patogenzie reumatoidalnego zapalenia stawów*, „Reumatologia”, nr 44(3), s. 150–161.
- Kopeć-Szlęzak J., 2005, *Subpopulacje limfocytów T*, „Onkologia Polska”, nr 8(1), s. 17–20.
- Kopeć-Szlęzak J., 2013, *Procesy starzenia komórek krwiotwórczych i układu białokrwinkowego*, „Journal of Transfusion Medicine”, nr 1(6), s. 8–18.
- Kopeć-Szlęzak J., Podstawka U., 2007, *Biologia komórek NK (Natural Killer)*, „Onkologia Polska”, nr 10(3), s. 115–119.
- Kuciel G., Łysiak-Szydłowska W., 2001, *Metody oceny niedożywienia i efektywności terapii żywieniowej*, „Anestezjologia. Intensywna Terapia”, nr 1, s. 29–33.
- Ligthart G.J., Corberand J.X., Fournier C., Galanaud P., Hijmans W., Kennes B., Muller-Hermelink H.K., Steinmann G.G., 1984, *Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol*, „Mechanisms of Ageing and Development”, nr 28, s. 47–55.
- Louis A.N., Lin W.P., 2010, *Jelitowa bariera immunologiczna*, „Pediatria po Dyplomie”, nr 14(4), s. 79–92.
- Łuczyński W., Bossowski A., Głowińska-Olszewska B., Kos J., Baran M., Stasiak-Barmuta A., 2010, *Rola limfocytów T-regulatorowych w patogenzie zaburzeń immunologicznych towarzyszących otyłości*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 64, s. 156–160.
- Majkowska-Skrobek G., Augustyniak D., 2004, *Struktura i funkcja podklas immunoglobuliny klasy A*, „Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych”, nr 2(53), s. 155–165.
- Male D., Roth D.B., Roitt I., Brostoff J., 2008, *Immunologia*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław.

- Marek A., Marek K., 2004, *Niedożywienie białkowo-kaloryczne u dzieci – nowe elementy patofizjologii*, „Pediatria Współczesna”, nr 4(2), s. 193–197.
- Marek K., Marek A., Korzon M., 2004, *Niedożywienie a układ odpornościowy – charakterystyka fenotypowa limfocytów krwi obwodowej a zawartość interleukiny-12 w surowicy u dzieci z niedożywieniem białkowym*, „Pediatria Współczesna”, nr 6(1), s. 31–34.
- Mękal A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W., 2011, *Wiek a komórki układu odpornościowego – wybrane dane*, „Geriatrics”, nr 5, s. 134–138.
- Mękal A., Trzeciak-Rydzek A., Tokarz-Deptuła B., Działo J., Deptuła W., 2011, *Nowe elementy odporności wrodzonej*, „Postępy Biologii. Komórki”, nr 38(2), s. 349–357.
- Mikuła-Pietrasik J., Niewiarowska A., Książek K., 2015, *Święty Graal biologii, czyli jak i dlaczego się starzejemy?*, „Postępy Biochemii”, nr 61(4), s. 344–355.
- Muller L., Czerwionka-Szaflarska M., Szaflarska-Popławska A., 2004, *Udział wybranych cytokin prozapalnych w odpowiedzi immunologicznej u dzieci i młodzieży z niedożywieniem*, „Pediatria Współczesna”, nr 6(3), s. 319–332.
- Myrda K., Rozentryt P., Nowak J., Niedziela J., Kawecka E., Poloński L., 2010, *Tkanka tłuszczowa w niewydolności – przyjaciel czy wróg serca?*, „Folia Cardiologica Excerpta”, nr 5(4), s. 232–241.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W., 2009, *Tkanka tłuszczowa a układ odpornościowy*, „Alergia. Astma. Immunologia”, nr 14(2), s. 101–105.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W., 2010, *Limfocyty  $T_{reg}$ ,  $T_H17$ ,  $T_{FH}$  – fakty znane i nieznanne*, „Alergia. Astma. Immunologia”, nr 15(2), s. 81–85.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Herberg M., Deptuła W., 2012, *Biology and role of NK cells – selected data*, Central European Journal of Immunology, nr 37(4), s. 399–404.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W., 2010, *Komórki układu odpornościowego w miażdżycy – wybrane dane*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 64, s. 417–422.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W., 2013, *Charakterystyka subpopulacji limfocytów T*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 67, s. 371–379.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., 2008, *Otyłość jako choroba zapalna*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 62, s. 149–257.
- Petrkiewicz M., 2008, *Niedożywienie i jego następstwa*, „Postępy Żywnienia Klinicznego”, nr 2, s. 4–8.
- Prączko K., Kostka T., 2006, *Infekcje u osób starszych. Część I. Etiologia i patogeniza*, „Wiadomości Lekarskie”, nr 59(7/8), s. 538–541.
- Ptak W., Ptak M., Płytycz B., 2003, *Co rozpoznaje układ immunologiczny? Na drodze do nowego paradygmatu*, „Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych”, nr 52(2–3), s. 149–156.
- Romański K., 2007, *Podstawy immunologii przewodu pokarmowego*, „Medycyna Weterynaryjna”, nr 53(7), s. 768–772.
- Rusch K., Peters U., 2003, *Jelito grube – centrum układu immunologicznego*, „Medycyna Biologiczna”, nr 2, s. 54–58.
- Sawicki W., 2008, *Histologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Sobieszkańska B., 2012, *Wpływ stresu na homeostazę przewodu pokarmowego*, „Gastroenterologia Polska”, nr 19(1), s. 16–20.

- Sochocka M., 2008, *Rozpoznawanie patogenów przez wrodzony system odporności*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 62, s. 676–687.
- Sowińska E., Usnarska-Zubkiewicz L., 2004, *Limfocyty T gamma – delta w zakażeniach wirusowych i bakteryjnych*, „Advances in Clinical and Experimental Medicine”, nr 13(3), s. 477–481.
- Szczepaniak M., Ptak M., Ptak W., 2009, *Podstawy immunologii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Targońska-Stępiak B., 2007, *Tkanka tłuszczowa a choroby reumatyczne*, „Przegląd Reumatologiczny”, nr 6, s. 3–4.
- Trzeciak-Rydzek A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W., 2011, *Adipocytokines affecting the immune system – selected data*, „Central European Journal of Immunology”, nr 36(2), s. 92–94.
- Trzeciak-Rydzek A., Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W., 2011, *Adipose tissue – component of immune system*, „Central European Journal of Immunology”, nr 36(2), s. 95–99.
- Wardzyńska A., Kowalski M.L., 2009, *Starzenie się układu odpornościowego a alergologia u osób w podeszłym wieku*, „Alergia. Astma. Immunologia”, nr 14(4), s. 239–247.
- Wojculewicz H., Chrostowska M., Narkiewicz K., 2007, *Otyłość – niektóre aspekty epidemiologiczne i rokownicze*, „Kardiologia na co dzień”, nr 2(3), s. 79–83.
- Wójcik P., Sobieska M., Kostrzewa A., Rybakowski J., 2007, *Ocena aktywności wybranych elementów układu odpornościowego w depresji*, „Psychiatria Polska”, nr XLI(5), s. 637–649.
- Wysocki J., Skoczyński S., Strózik A., Hochuł B., Zyguła M., 2005, *Zespół metaboliczny czy immunometaboliczny?*, „Wiadomości Lekarskie”, nr LVIII(1–3), s. 124–127.
- Zimecki M., Artym J., 2004, *Wpływ stresu psychicznego na odpowiedź immunologiczną*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, nr 58, s. 166–175.

#### SUMMARY

Ewelina Dymarska

#### The factors modulating the human immune system

The human immune system is intended to protect us against external influences which continually plague our bodies. The complexity of immune mechanisms and their link with other systems lead to the dependence of correct action mechanisms on genetics, age, health, physical activity, stress and diet. Malnutrition and obesity, which significantly disrupt the basic functions of immune defense mechanisms, also affect the functioning of the immune system.

The aim of this study is to present the significant influence exerted by various factors on the immune system.

**Key words:** the immune system, physical activity, aging, malnutrition, obesity.

Data wpływu artykułu: 19.02.2016 r.

Data akceptacji artykułu: 19.04.2016 r.