

PRACE POGLĄDOWE

Waldemar Lutz¹
Maciej Tarkowski¹
Bohdan Dudek²

PSYCHONEUROIMMUNOLOGIA. NOWE SPOJRZENIE NA FUNKCJONOWANIE UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

PSYCHONEUROIMMUNOLOGY. A NEW APPROACH TO THE FUNCTION OF IMMUNOLOGICAL SYSTEM

¹ Z Zakładu Immunotoksykologii

Kierownik Zakładu: prof.dr hab. W. Lutz

² Z Zakładu Psychologii Pracy

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. B. Dudek

Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

STRESZCZENIE Zebrane dotychczas dane wskazują, że odpowiedź układu odpornościowego nie jest regulowana jedynie obecnością antygenów, ale jest ona także pod kontrolą mózgu i zachodzących w nim procesów behawioralnych. Znane jest również, że psychiczne czynniki stresowe mogą zmieniać czynność układu odpornościowego. Mimo trudności metodycznych z ilościową oceną stresu psychicznego i jego powiązań z procesami chorobowymi, koncepcja dotycząca oddziaływań stresu na podatność na niektóre schorzenia została ogólnie zaakceptowana. W pracy przedstawiono przegląd danych na temat oddziaływań stresu na układ neuroendokryny oraz wzajemne zależności jakie występują między tym układem a odpowiedzią immunologiczną po zadziałaniu bodźców stresowych. Med. Pr. 2001; 52; 3; 203–209

SŁOWA KLUCZOWE: układ nerwowy, układ odpornościowy, stres psychologiczny, immunosupresja

ABSTRACT The most recent evidence suggests that the immune system responses are not regulated only by the presence of antigens but they are also influenced by the brain and behavior. It has been known for some time that stressful conditions alter the functioning of the immune system. Despite methodological difficulties in the quantitation of stress, and its association with the onset of illness, the concept of the stress impact on susceptibility to several diseases is widely acknowledged. This paper reviews the effects of stress on the endocrine and central nervous systems and presents the interactions between these systems and the immune response after exposure to stress signals. Med. Pr. 2001; 52; 3; 203–209

KEY WORDS: nervous system, immune system, psychological stress, immunosuppression.

WSTĘP

Przez szereg lat uważano, że układ odpornościowy jest niezależnie funkcjonującym systemem w organizmie człowieka i zwierząt. Obecnie wiemy, że układ ten funkcjonuje w ścisłym powiązaniu z układem nerwowym. Odpowiedź układu odpornościowego jest regulowana nie tylko przez antygeny, ale znajduje się ona także pod wpływem układu nerwowego. Zmiany naszego zachowania, emocje, znajdują swoje odbicie w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Oba układy, nerwowy i odpornościowy wspólnie odbierają szereg bodźców zewnętrznych i wewnętrznych oraz używają wspólnego „języka” biochemicznego. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) wysyła sygnały do narządów limfatycznych dwiema drogami: przez autonomiczny układ nerwowy oraz przez oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (PPN). Komórki układu odpornościowego mają receptory dla neuroprzekazników oraz niektórych hormonów, które umożliwiają im odbieranie sygnałów, docierających do narządów limfatycznych drogą neuroendokrynną. Komórki odpornościowe, wytwarzając specyficzne cytokiny oraz neuroprzekazniki w odpowiedzi na sygnały z OUN, mogą także wpływać na funkcjonowanie komórek mózgu i procesy zachowania oraz oddziaływać na funkcjonowanie osi PPN (1).

Wykrycie tych powiązań spowodowało powstanie nowej dziedziny wiedzy medycznej psychoneuroimmunologii (2). Szczególne zainteresowanie badaczy zajmujących się problematyką wzajemnych relacji między układem odpornościowym a układem nerwowym wzbudza wpływ stresu psychologicznego na funkcjonowanie układu odpornościowego. Dzieje się tak mimo trudności metodologicznych, wynikających z ilościowej oceny samego zjawiska stresu i powiązania stresu z następstwami chorobowymi, spowodowanymi dysfunkcją układu odpornościowego (3).

Relacje między stresem psychologicznym i dysfunkcją układu odpornościowego mają bardzo istotne znaczenie dla medycyny pracy. Stres psychologiczny jest bardzo często związany z wykonywaną pracą i szereg zawodów charakteryzuje się wysoką stresogennością. Stres psychologiczny reprezentowany jest przez reakcje organizmu na bodźce, które zaburzają jego normalną równowagę fizjologiczną lub homeostazę, często ujawniając przy tym szkodliwe skutki. W warunkach, kiedy organizm człowieka znajdzie się w warunkach zagrożenia biologicznego dochodzi do nieświadomej, mobilizacyjnej reakcji autonomicznego układu nerwowego i układu endokrynologicznego. Taka mobilizacja poz-

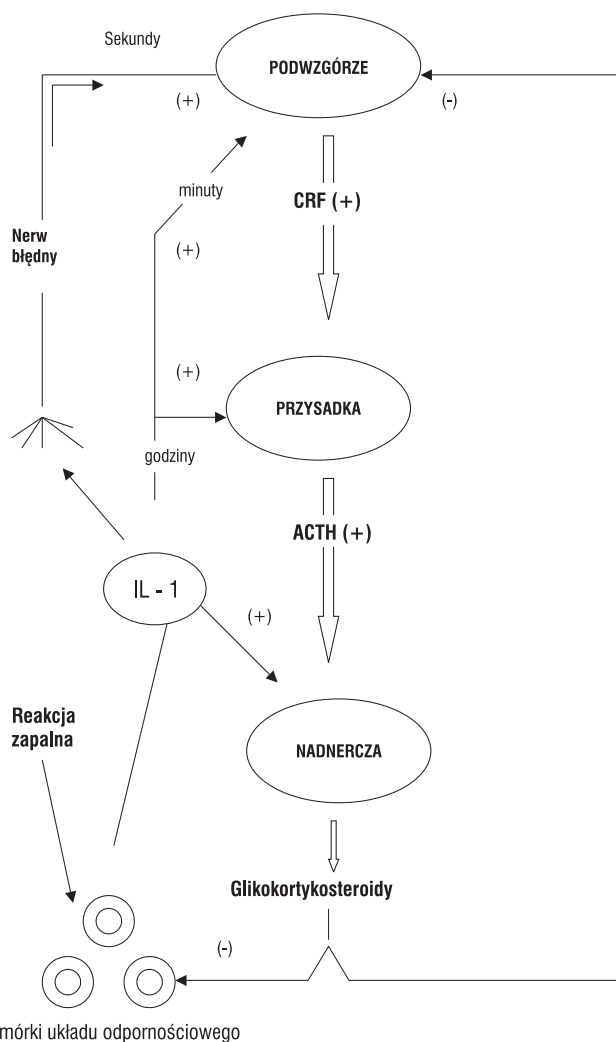
wala lepiej znieść i przystosować się do zaistniałych warunków. Stres psychologiczny oddziałując na organizm człowieka powoduje zmiany w tych częściach organizmu, które są najsłabsze u danej osoby. Wydaje się, że w wielu wypadkach taką wrażliwą na stres psychologiczny częścią organizmu jest układ odpornościowy. Utrzymywanie się stresu psychologicznego na wysokim poziomie i przez dłuższy czas może przyczynić się do wystąpienia zaburzeń w zdrowiu, a jedną z wielu takich niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych są zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Zmiany te najczęściej o charakterze immunosupresji mogą przyczynić się do zwiększenia podatności organizmu na różne czynniki chorobotwórcze i zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia chorób infekcyjnych i nowotworowych. Opisano wpływ różnych stresogennych wydarzeń, stanów psychicznych na poszczególne parametry układu odpornościowego, np. u studentów w czasie trwania sesji egzaminacyjnej stwierdzono osłabienie aktywności komórek NK, zmniejszenie odsetka limfocytów pomocniczych, zmniejszenie wytwarzania interferonu (3).

Można wyróżnić dwa główne mechanizmy, za pośrednictwem których procesy zachodzące w mózgu mogą wpływać na funkcje immunologiczne:

1. Większość tkanek limfoidalnych jest bezpośrednio unerwiona przez autonomiczny układ nerwowy. Dotyczy to zarówno naczyń krwionośnych, przechodzących przez te tkanki, jak również samych limfocytów.

2. Układ nerwowy zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio kontroluje produkcję różnych hormonów, a w szczególności kortykosteroidów i katecholamin.

Narządy limfatyczne, grasica, szpik, grudki limfatyczne samotne i skupione, migdałki, wyrostek robaczkowy, węzły limfatyczne i śledziona są unerwione przez zakończenia nerwowe noradrenergiczne, cholinergiczne i peptyderygiczne. Zakończenia nerwowe tworzą ściśle połączenia z limfocytami i makrofagami, które przypominają synapsy. Uwalniane przez zakończenia nerwowe noradrenalina, acetylocholina czy specyficzne peptydy, takie jak substancja P, somatostatyna, naczynioaktywny peptyd jelitowy, angiotensyna II czy neuropeptyd Y, łączą się z receptorami obecnymi na powierzchni komórek układu odpornościowego (4). Bezpośrednim skutkiem np. działania noradrenaliny na limfocyty T jest zahamowanie proliferacji w odpowiedzi na mitogen (5). Ta sama noradrenalina hamuje podziały tymocytów oraz wzmacnia ekspresję antygenów powierzchniowych, uczestniczących w dojrzewaniu tymocytów (6). Z kolei substancja P ułatwia migrację limfocytów, nasila chemotaksję i fagocytosę, wzmacnia proliferację limfocytów w odpowiedzi na mitogen (7). Inne neuropeptydy mają działanie przeciwstawne do substancji P lub hamują jej działanie. Komunikacja między zakończeniami nerwowymi a układem odpornościowym jest obustronna. Cytokiny wydzielane przez limfocyty i makrofagi są jednym z czynników, za którego pomocą układ odpornościowy komunikuje się z mózgiem, wpływając na zachowanie. Cytokiny powodują, że organizm jest bar-



Ryc. 1. Różne drogi oddziaływania interleukiny 1 (IL-1) na oś podwzgórowo-przysadkowo-nadnerczową.

dziej zmęczony, mniej zainteresowany jedzeniem, czy bardziej wrażliwy na ból (8). Limfocyty obecne w miejscu zapalnym wydzielają endogenne opioidy, głównie β -endorfinę, które znoszą stan pobudzenia bólowego (1). Komórki układu odpornościowego niespodziewanie okazały się pierwszą linią obrony organizmu w walce z bólem. Receptory dla cytokin są rozsiane w całym mózgu, przy czym największą ich gęstość odkryto w podwzgórzu i hipokampie. Mechanizmy za pośrednictwem których cytokiny działają w ośrodkowym układzie nerwowym nie są jeszcze dokładnie wyjaśnione (9). Wiadome jest, że np. obwodowo wydzielana IL-1 oddziałuje na ośrodki termoregulacji w mózgu za pośrednictwem ciałek przywojowych (paraganglia) przekazując sygnał dalej do nerwu błędnego i ośrodków termoregulacji (ryc. 1).

Zanim wykryto obecność zakończeń nerwowych w narządach limfatycznych znane było, że uszkodzenia mózgu, a zwłaszcza podwzgórza i układu limbicznego, mają swoje następstwa w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Uszkodzenia przedniej części podwzgórza działają supresyj-

prawie natychmiastowo, a ich synteza jest regulowana na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego (20). W komórkach układu odpornościowego hormony te nie są magazynowane, ale syntetyzowane *de novo*. To powoduje, że ich uwalnianie nie jest tak szybkie. Wytwarzanie hormonów przez komórki układu odpornościowego może być indukowane przez antygeny i mitogeny. Ilościowo nie jest to duże wydzielanie jeśli przeliczyć je na jedną komórkę. Tym niemniej jeśli uwzględni się bardzo dużą liczebność komórek odpornościowych w organizmie stanowić to może znaczącą ilość.

Udział glikokortykosteroidów w immunosupresji układu odpornościowego został już potwierdzony i poznano już dość dokładnie mechanizm ich działania na komórki organizmu zwierząt i człowieka, w tym również na komórki układu odpornościowego. Glikokortykosteroidy wiążą się ze swoistym receptorem znajdującym się w cytoplazmie, który oprócz cząsteczki łączącej się swoiście z glikokortykosteroidem zawiera także cząsteczki HSP90 i HSP70 – zaliczane do tak zwanych białek szoku termicznego oraz białko z grupy immunofilin o masie 56 kDa. Białka te oddzielają się od kompleksu po związaniu glikokortykosteroidu. Powstały aktywny receptor przenoszony jest do jądra komórkowego. W obrębie regionu promotorowego wielu genów wykryto sekwencje (glucocorticoid response element – GRE) swoiście łączące się z aktywnym kompleksem receptor-glikokortykosteroid. Ocenia się, że w komórce znajduje się do 100 genów, które mogą zawierać GRE. Związanie się aktywnego receptora z sekwencją GRE w obrębie sekwencji promotora może wywierać dwojaki efekt na proces transkrypcji genu, odpowiednio go pobudzając lub hamując. Między innymi dochodzi do aktywacji genu dla I κ B – białka, które jest inhibitorem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Ekspresja wielu genów, które ulegają aktywacji w przebiegu odczynu zapalnego (np. niektórych cytokin, białek ostrej fazy, kolagenazy i innych enzymów rozkładających składniki macierzy pozakomórkowej), zależy od obecności w jądrze komórki aktywnego czynnika NF- κ B. W wyniku hamowania tego czynnika przez indukowany glikokortykosteroidami inhibitor zostaje zahamowana zdolność wytwarzania mediatorów odczynu zapalnego (21,22,23).

Aktywny receptor dla glikokortykosteroidów wiąże także niektóre czynniki transkrypcyjne (np. AP-1), zawierające białko Fos i Jun. W ten sposób blokuje łączenie się tych czynników z DNA, dzięki czemu hamuje ekspresję genów niezawierających sekwencji GRE. Inny mechanizm bezpośrednio immunosupresyjnego działania glikokortykosteroidów może się wiązać ze zdolnością tych steroidów do wywołania procesu apoptozy (18,21).

Cytoplazmatyczne receptory dla glikokortykosteroidów znaleziono nieomal we wszystkich komórkach organizmu zwierząt i człowieka, są one również licznie reprezentowane w komórkach układu odpornościowego. Działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne glikokortykosteroidów stanowi wynik hamowania wytwarzania wielu białek, a także indukcji syntezy nowych cząsteczek. Glikokortykos-

teroidy hamują syntezę licznych cytokin: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α i GM-CSF, których geny zawierają sekwencje hamujące GRE. Szczególna wrażliwość niektórych cytokin (np. IL-6) na zahamowanie syntezy przez glikokortykosteroidy wynika z obecności kilku sekwencji GRE w obrębie promotora genu dla tej interleukiny. Glikokortykosteroidy blokują także efekty działania niektórych cytokin (IL-2, TNF- α) prawdopodobnie na skutek wiązania czynników transkrypcyjnych (NF-AT, AP-1) przez aktywny receptor dla glikokortykosteroidów (24, 25). Warto zwrócić uwagę na dwa paradoksalnie przeciwstawne działania glikokortykosteroidów. Z jednej strony hamowanie ekspresji cytokin na poziomie transkrypcji i posttranskrypcyjnie, z drugiej strony indukcja lub wzmocnienie ekspresji receptorów dla tych samych cytokin.

Białkami, których synteza jest pobudzana przez glikokortykosteroidy w komórce, są lipokortyny. Wiążą się one z fosfolipidami błony komórkowej, uniemożliwiając fosfolipazie A2 uwolnienie z nich kwasu arachidonowego. W konsekwencji ulega przerwaniu szlak wytwarzania mediatorów zapalenia – pochodnych kwasu arachidonowego – przez cyklooksygenazę (synteza prostaglandyn) i lipooksygenazę (leukotrieny). Receptory dla lipokortyn zostały wykryte na monocytach i neutrofilach. W obecności lipokortyny zmniejsza się zdolność tych komórek do chemotaksji i fagocytozy. Białka tej grupy hamują również czynność receptora dla fragmentu Fc IgG, nie wpływając na jego ekspresję na powierzchni komórki (26).

Glikokortykosteroidy mogą regulować ekspresję genów dla wielu białek enzymatycznych, syntetyzowanych przez komórki układu odpornościowego. Mogą one np. hamować ekspresję genów kodujących enzymy uczestniczące w syntezie prostaglandyn i leukotrienów. Wydaje się, że istotnym mechanizmem supresyjnego działania glikokortykosteroidów jest zdolność do hamowania w makrofagach indukcji syntezy tlenu azotu. Stwierdzono również, że glikokortykosteroidy zwiększają syntezę enzymów, które degradują kininy będące ważnymi mediatorami zapalenia, np. konwertazy angiotensyny, endopeptydaz. Wykazano, że w obecności glikokortykosteroidów dochodzi do zmniejszenia ekspresji cząsteczek MHC oraz cząsteczek adhezyjnych (ICAM, selektyny E) (21).

Podanie człowiekowi jednorazowej dawki glikokortykosteroidów powoduje wystąpienie przejściowej limfopenii, spowodowanej przemieszczeniem się limfocytów do tkanek i innych obszarów układu limfatycznego. Zjawisko to dotyczy w największym stopniu limfocytów T CD4⁺. Wpływ glikokortykosteroidów obejmuje również inne komórki krążące we krwi – wzrasta przejściowo liczba neutrofilów, spada poziom monocytów, eozynofiliów i bazofiliów. Zahamowanie przez glikokortykosteroidy syntezy IL-5 i GM-CSF – czynników wzrostowych dla eozynofiliów, powoduje śmierć tych komórek w mechanizmie apoptozy. Limfocyty T pochodzące od osób, które otrzymały duże dawki glikokortykosteroidów drogą dożylną, nie odpowiadają na pobudzenie przez mitogeny, alloantygeny oraz antygeny bakterii. Powyższe zjawisko można odtworzyć *in vitro* inkubując limfocyty osób zdro-

wych w obecności glikokortykosteroidów w stężeniu odpowiadającym poziomowi *in vivo* (13).

Glikokortykosteroidy powodują upośledzenie czynności cytotoksycznej limfocytów T oraz komórek NK (27). U części osób otrzymujących glikokortykosteroidy zauważa się w surowicy zmniejszenie stężenia przeciwciał klasy IgA, IgG i IgM. Natomiast poziom IgE nierzadko wzrasta. Przyczyną zmniejszenia stężenia IgA, IgG i IgM jest zarówno zwiększony katabolizm immunoglobulin, jak i zahamowanie wytwarzania swoistych przeciwciał.

Populacją szczególnie wrażliwą na działanie glikokortykosteroidów są monocyty i makrofagi. Pod wpływem glikokortykosteroidów dochodzi do zahamowania chemotaksji, fagocytozy i zdolności bakteriofagocytujących makrofagów. Zmniejszeniu ulega synteza cząsteczek MHC klasy I i II. Odpowiedź komórek na glikokortykosteroidy jest w znacznym stopniu uwarunkowana aktywnością cytoplazmatycznego enzymu dehydrogenazy 11- β -hydroksysteroidowej, który inaktywuje endogenne glikokortykosteroidy (28).

Większość przedstawionych wyników badań dotyczących wpływu glikokortykosteroidów na układ odpornościowy była uzyskana w warunkach, kiedy stosowano syntetyczne pochodne hormonów kory nadnerczy. W znacznej części obserwacje o immunosupresyjnym działaniu hormonów nadnerczowych były prowadzone u ludzi otrzymujących dawki glikokortykosteroidów wielokrotnie przewyższające te, jakie obserwuje się w normalnych warunkach, w odpowiedzi na różne bodźce pochodzenia wewnętrznego i zewnętrznego, np. w warunkach stresu (29).

Z aktualnej wiedzy na temat mechanizmów oddziaływania stresu na układ odpornościowy wynika, że istotną rolę w supresji immunologicznej, powodowanej przez stres psychologiczny, odgrywa stymulacja osi PPN i związany z tym wzrost stężenia kortykosteroidów we krwi. Tym niemniej zebrano też materiały dowodowe wskazujące, że część efektów, jakie wywiera stres na odporność, jest niezależna od osi PPN i jest pośredniczona przez autonomiczny układ nerwowy. Zarówno limfocyty T, jak i B mają receptory adrenergiczne (α_1 , α_2 oraz β_2). Najlepiej poznanymi i najliczniejszymi są receptory β_2 -adrenergiczne. Noradrenalina wiążąc się z tymi receptorami powoduje wzrost stężenia cyklicznego AMP w komórce i aktywację kaskady kinaz. Bezpośrednim efektem działania noradrenaliny na limfocyty T jest zahamowanie ich proliferacji w odpowiedzi na mitogen. Stymulacja receptorów β_2 -adrenergicznych limfocytów B hamuje ich proliferację indukowaną przez lipopolisacharyd bakteryjny (LPS), ale wzmaga proliferację w odpowiedzi na mitogen szkarłatki (30,31,32,33).

Coraz więcej mamy danych o tym, że zmiany naszego zachowania, emocje znajdują swoje odbicie w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Przykładem takiego zaangażowania ośrodkowego układu nerwowego jest warunkowanie odpowiedzi immunologicznej. Zdaniem niektórych badaczy (34) objawy związane z nadwrażliwością na czynniki chemiczne (multiple chemical sensitivities - MCS) mogą przypo-

minąć reakcje alergiczne. Reakcja alergiczna wywołana przez specyficzny antygen (reakcja bezwarunkowa) może się pojawić również w odpowiedzi na inne bodźce, które towarzyszyły prezentacji antygeny; np. u osoby uczulonej na alergeny róży, objawy alergii mogą wystąpić na sam widok róży, nawet sztucznej. Szczury, którym podawano działający immunosupresyjnie cyklofosfamid i równocześnie podawano do picia wodę słodzoną sacharyną, po pewnym czasie reagowały immunosupresją na samo tylko podanie sacharyny (11,28).

Przeprowadzono wiele badań mających na celu ustalenie zależności między występowaniem stresu a zmianami określonych parametrów funkcjonowania układu odpornościowego. Najlepszym sposobem, pozwalającym formułować ogólne wnioski o tych zależnościach, jest meta-analiza, czyli taka statystyczna procedura, która umożliwia integrowanie wyników wielu badań po to, aby uchwycić rzeczywiste, niezależne od specyficznych warunków poszczególnych badań, związki między analizowanymi zmiennymi.

Metaanalizę wyników 43 badań, których celem było rozpoznanie zależności pomiędzy stresem a zachowaniem się wybranych parametrów układu odpornościowego, wykonali Herbert i Cohen (35). Oszacowali oni nie tylko siłę związku między wymienionymi zmiennymi, ale badali również, czy kluczowe cechy stresora mają wpływ na siłę tych zależności. Wyróżnili oni trzy charakterystyki stresora:

1) czy stresorem było pojedyncze, obiektywnie stwierdzalne zdarzenie (np. rozwód, śmierć współmałżonka), czy był on oceniany subiektywnie za pomocą tzw. listy zdarzeń; w tym drugim przypadku osoba badana wskazywała te zdarzenia, których doświadczyła w ciągu np. ostatniego roku i jaki distres odczuwała z ich powodu;

2) czy stresor był wywoływany w laboratorium i trwał tylko do 1/2 godziny, czy występował w naturalnych warunkach i trwał od kilku dni do jednego miesiąca, czy występował w naturalnych warunkach i trwał ponad jeden miesiąc;

3) czy stresor miał naturę społeczną, wynikającą z uwikłania się w interpersonalne relacje, czy był pozbawiony społecznego znaczenia.

Zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego w analizowanych badaniach oceniano metodami ilościowymi, polegającymi na ustalaniu liczby lub wartości odsetkowej mierzonych komponentów układu odpornościowego (limfocyty T i B, komórki NK, immunoglobuliny IgA, IgG, IgM, przeciwciała w stosunku do wirusa opryszczki) oraz metodami czynnościowymi, które pozwalały ocenić szybkość proliferacji limfocytów w odpowiedzi na mitogeny PHA i Con A oraz aktywność komórek NK.

Zastosowanie metaanalizy stworzyło unikalną możliwość dokonania oceny zależności między stresem a układem odpornościowym z uwzględnieniem złożoności obu analizowanych zjawisk. Zwykle badacze są w stanie oszacować związek tylko między jednym rodzajem stresora a wybranym komponentem układu odpornościowego.

Wykonana metaanaliza ujawniła następujące zależności:

1) poziom stresu korelował negatywnie z odpowiedzią proliferacyjną limfocytów B i T na mitogeny PHA i Con A,

jak również z poziomem aktywności komórek NK. Wartość współczynników korelacji była niska i zawierała się w granicach od $r = 0,20$ do $r = 0,25$ (należy jednak uwzględnić, że są to średnie współczynniki korelacji, obliczone ze współczynników uzyskanych w kilku lub kilkunastu badaniach);

2) wysokiemu poziomowi stresu towarzyszyła większa liczba leukocytów w krwi obwodowej oraz niższa liczba limfocytów B, T, limfocytów pomocniczych (Th) oraz limfocytów supresorowych (Ts) i cytotoksycznych (Tc), a także większa liczba dużych ziarnistych limfocytów;

3) wraz ze wzrostem poziomu stresu, istotnie statystycznie obniżyło się stężenie całkowite IgM w osoczu ($r = -0,13$) i zmniejszyło się stężenie całkowite IgA w ślinie ($r = -0,24$);

4) analiza wykazała stosunkowo wysoką pozytywną korelację między poziomem stresu a mianami przeciwciał w stosunku do wirusa EBV ($r = 0,53$) i wirusa HSV-1 ($r = 0,85$).

Ponieważ w badaniach objętych metaanalizą szacowano reakcję układu odpornościowego na różnorodne stresory, można było ocenić, czy ta reakcja różniła się w zależności od charakteru stresora. Okazało się, że zmiany w układzie odpornościowym były większe, gdy oceniany stresor miał charakter obiektywny, niż w przypadku subiektywnie ocenianych stresorów. Być może otrzymany wynik spowodowany był tym, że obiektywne zdarzenia, pełniące w analizowanych badaniach rolę stresorów, były bardzo ważne dla osób badanych i z pewnością wywoływały silniejsze poczucie stresu niż w przypadku zdarzeń ocenianych subiektywnie. Nie bez znaczenia mogło być również to, że subiektywna ocena dotyczyła zdarzeń zachodzących w ciągu roku, w związku z tym mogła być duża przerwa między wystąpieniem zdarzenia a oceną układu odpornościowego. W przypadku zdarzeń obiektywnych oceniano układ odpornościowy podczas trwania zdarzenia.

Analiza wpływu czasu trwania stresora wykazała dwie interesujące sprawy. Pierwsza, krótko trwające stresory, wywoływane w laboratorium, podnosiły liczbę (a także odsetek) krążących we krwi limfocytów T (Ts i Tc), podczas gdy długo trwające stresory, zachodzące w warunkach naturalnych, obniżały ich liczbę. Również krótkotrwałe stresory inaczej wpływały na aktywność komórek NK, niż stresory długotrwałe. W przypadku pierwszych stresorów stwierdzono pozytywną korelację między ekspozycją na stresor a aktywnością komórek NK. Natomiast w przypadku stresorów długo trwających ta korelacja była negatywna. Różnice w reakcji układu odpornościowego, w zależności od czasu trwania stresora, można wytłumaczyć tym, że w obu sytuacjach zachodzą różne procesy fizjologiczne. Ostre narażenie na stresor wywołuje przede wszystkim zwiększone wydzielanie katecholamin, co prowadzi do chwilowego odstępstwa od bazowych wartości w układzie odpornościowym. Natomiast długotrwałe narażenie może prowadzić do bardziej stabilnych zmian w wydzielaniu hormonów stresu, dostosowujących ich poziom do wymagań sytuacji.

Drugim interesującym odkryciem analizy wpływu czasu trwania stresora na układ odpornościowy było ustalenie, że długotrwałe oddziaływanie stresora doprowadziło do zmiany

10 z 12 badanych parametrów tego układu. Wynik ten sugeruje, że nie występuje habituacja do długo trwającego stresora. Skłania on do wyciągnięcia wniosku, że im dłużej stresor oddziałuje na organizm, tym bardziej prawdopodobne są zmiany w bazowych wartościach parametrów funkcjonowania układu odpornościowego. Ponadto, wielkość zmian immunologicznych, wynikających z oddziaływania długo trwającego stresora, może być powiększona zmianami w zachowaniu, jakie mogą wystąpić pod wpływem chronicznego stresu (picie alkoholu i palenie papierosów).

Ostatnim etapem analizy było porównanie oddziaływania na układ odpornościowy stresorów o społecznym i niespołecznym charakterze. Badania stworzyły możliwość porównania siły oddziaływania tych dwóch rodzajów stresorów na sześć parametrów układu odpornościowego. W przypadku dwóch (stosunek liczby limfocytów Th do Ts oraz stosunku odsetka limfocytów Ts/Tc), społeczne stresory wywoływały większe zmiany niż niespołeczne stresory. Natomiast w przypadku trzech parametrów (liczba limfocytów B i T oraz odsetek limfocytów Th) stwierdzono silniejsze oddziaływanie stresorów niespołecznych niż społecznych. Autorzy metaanalizy wyciągają z ostatniego rezultatu wniosek metodyczny. Ich zdaniem, projektując procedurę badania, mającego na celu ocenę wpływu stresu na zmiany w układzie immunologicznym, należy dobierać odpowiedni rodzaj analizowanego parametru immunologicznego do charakteru stresora, w zależności od tego, czy ma on naturę zdarzenia społecznego czy nie.

Przedstawione wyniki metaanalizy wskazują na potrzebę zachowania przez badaczy większej ostrożności przy wyciąganiu wniosków z badań, w których zwykle mierzy się jeden aspekt odporności immunologicznej i tylko w określonym momencie. Nie można na podstawie tak zaplanowanych badań wysuwać generalnych wniosków, stwierdzających, że stres obniża odporność immunologiczną organizmu. Tę potrzebę ostrożności powinna wzmacniać świadomość, że wykonywane w badaniach pomiary są nieswoiste i dotyczą pośrednich aspektów odpowiedzi immunologicznej (np. produkcji interleukin, podziału komórek w odpowiedzi na mitogeny), a nie końcowych efektorów, wychwytyjących antygeny. Zdarza się bowiem, że stresor wywołuje zmiany w pośrednich etapach odpowiedzi immunologicznej, bez uchwytne go efektu w ostatnim etapie (36).

Jakkolwiek możemy wskazać bardzo wiele badań, dotyczących wpływu różnych stresogennych wydarzeń, stanów psychicznych na poszczególne parametry układu odpornościowego, to nadal brak jest danych potwierdzających kluczowy związek między stresem, zmianą w funkcjonowaniu układu odpornościowego i rozwojem choroby. Większość badań wskazuje na zmniejszenie odporności po wystąpieniu stresu i zwiększoną podatność na choroby. Należy jednak pamiętać o tym, że na zjawisko następstw chorobowych spowodowanych stresem mają wpływ takie parametry, jak rodzaj stresu i jego parametry oraz, co się wydaje bardzo istotne, zdolność danej osoby do radzenia sobie z konkretnym stresem.

PIŚMIENNICTWO

1. Ader R., Felten D., Cohen N.: Interactions between the brain and the immune system. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1990, 30, 561-602.
2. Black P.H.: Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994, 38, 1-6.
3. Sanders V.M.: Neuroimmunology. W: D.A. Lawrence [red]. *Comprehensive Toxicology. Toxicology of the Immune System.* Pergamon, New York 1997.
4. Cserehely P.: *Stress of Life: From Molecules to Man.* Academy of Science, New York 1998.
5. Fuchs B.A., Sanders V.M.: The role of brain-immune interactions in immunotoxicology. *Crit. Rev. Toxicol.* 1994, 24, 151-176.
6. Kappel M., Poulsen T.D., Galbo H., Pedersen B.K.: Effects of elevated plasma noradrenaline concentration on the immune system in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1998, 79, 93-98.
7. Sanders V.M., Powell-Oliver F.E.: Beta-2-adrenoreceptor stimulation increase the number of antigen-specific precursor B lymphocytes that differentiate into IgM-secreting cells without affecting burst size. *J. Immunol.* 1992, 148, 1822-1828.
8. Weiss J.M., Quan N., Sundar S.K.: Widespread activation and consequences of interleukin-1 in the brain. *Ann. NY Acad. Sci.* 1994, 741, 338-357.
9. Rothwell N.J., Luheshi G., Toulmond S.: Cytokines and their receptors in the central nervous system: Physiology, pharmacology, and pathology. *Pharmacol. Ther.* 1996, 69, 85-95.
10. Neveu P.J.: Brain lateralization and immunomodulation. *Int. J. Neurosci.* 1993, 70, 135-143.
11. Carlson J.N.: Stress and immune function. W: D.A. Lawrence [red]. *Comprehensive Toxicology. Toxicology of the Immune System.* Pergamon, New York 1997.
12. Bodner G., Ho A., Kreek M.J.: Effect of endogenous cortisol levels on natural killer cell activity in healthy humans. *Brain Behav. Immun.* 1998, 12, 285-296.
13. Dallman M.F., Akana S.F., Levin N.: Corticosteroids and the control of function in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1994, 746, 22-31.
14. Ben-Eliyahu S., Page G.G., Yirmiya R., Shakhbar G.: Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int. J. Cancer* 1999, 80, 880-888.
15. Irwin M.: Brain corticotropin-releasing hormone and interleukine-1b-induced suppression of specific antibody production. *Endocrinology* 1993, 133, 1352-1360.
16. Lacosta S., Merali Z., Zalzman S.: Time-dependent in vivo mesolimbic dopamine variations following antigenic challenge. *Brain Res.* 1994, 664, 225-230.
17. Madden K.S., Sanders V.M., Felten D.L.: Catecholamine influence and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, 35, 417-448.
18. Josefsson E., Bergquist J., Tarkowski A.: Catecholamines are synthesized by mouse lymphocytes and regulate function of these cells by induction of apoptosis. *Immunology* 1996, 88, 140-146.
19. Liu J., Mori A.: Stress, aging, and brain oxidative damage. *Neurochem. Res.* 1999, 24, 1479-1497.
20. van den Dobbelsteen D.J., Nobel C.S.I., Slater A.F.G., Orrenius S.: Regulation and mechanisms of apoptosis in T lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 1997, 19, 77-85.
21. Auphan N., Didonato J.A., Heimberg A., Rosette C., Karin M.: Immunoregulatory genes and immunosuppression by glucocorticoids. *Arch. Toxicol.* 1997, 19, 87-95.
22. Baldwin A.J.: Role of transcriptional activation of I κ B α in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995, 270, 283-286.
23. Lynes M.A.: Immunomodulation by toxicant-induced stress proteins. W: D.A. Lawrence [red]. *Comprehensive Toxicology. Toxicology of the Immune System.* Pergamon, New York 1997.
24. Paliogianni F., Boumpas D.: Glucocorticoids regulate calcineurin-dependent trans-activating pathways for interleukin-2 gene transcription in human T lymphocytes. *Transplantation* 1995, 59, 1333-1339.
25. Saperstein A., Brand H., Audhya T.: Interleukin I beta mediates stress-induced immunosuppression via corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* 1992, 130, 152-158.
26. Flower R.J.: Background and discovery of lipocortins. *Agents Actions* 1985, 17, 255-262.
27. Ben-Eliyahu S., Shakhbar G., Page G.G., Stefanski V., Shakhbar K.: Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: A role for adrenal catecholamines and β -adrenoreceptors. *Neuroimmunomodulation* 2000, 8, 154-164.
28. Khansari D.N., Murgu A.J., Falth R.E.: Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990, 11, 170-175.
29. Cohen S., Williamson G.M.: Stress and infectious disease in humans. *Psychol. Bull.* 1991, 109, 5-24.
30. Stein M., Miller A.H., Trestman R.L.: Depression, the immune system, and health and illness. *Arch. Gen. Psychiat.* 1991, 48, 171-177.
31. Smagin G.N., Swiergiel A.H., Dunn A.J.: Peripheral administration of interleukin-1 increases extracellular concentration of norepinephrine in rat hypothalamus. Comparison with plasma corticosterone. *Psychoneurol.* 1996, 21, 83-93.
32. Turabull A.V., Rivier C.: Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav. Immun.* 1995, 9, 253-275.
33. Wong M.L., Bongiorno P.B., Rettori V., McCann S.M., Licinio J.: Interleukin (IL)1 beta, IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL-13 gene expression in central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: Pathophysiological implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 227-232.
34. Siegel S., Kreutzer R.: Pavlovian conditioning and multiple chemical sensitivity. *Environ. Health Perspect.* 1997, 105, suppl. 2, 521-528.
35. Herbert T.B., Cohen S.: Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosomatic Med.* 1993, 55, 364-379.
36. Maier S.F., Watkins L.R., Fleshner M.: Psychoneuroimmunologia. 0 współzależnościach pomiędzy zachowaniem, mózgiem i odpornością. *Nowiny Psych.* 1997, 1, 5-35.

Adres autorów: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź

Nadesłano: 17.05.2001

Zatwierdzono: 31.05.2001