

Received: 2004.01.07

Accepted: 2004.03.04

Published: 2004.03.24

Wpływ stresu psychicznego na odpowiedź immunologiczną

The effect of psychic stress on the immune response

Michał Zimecki, Jolanta Artym

Zakład Terapii Doświadczalnej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Wzajemny wpływ układu nerwowego i immunologicznego jest powszechnie znany. Oba układy komunikują się za pośrednictwem dwóch systemów hormonalnych: osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy i osi układ współczulny-rdzeń nadnerczy. Stres psychiczny w zależności od czasu trwania i natężenia, może stymulować lub hamować humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną. Łagodny lub krótkotrwały stres stymuluje, a silny i długotrwały hamuje odpowiedź immunologiczną. Działanie stresu na odpowiedź immunologiczną zależy także od cech charakterystycznych zwierzęcia (uległość lub agresywność) oraz tła genetycznego. Preekspozycja na stres prowadzi do ograniczonej odpowiedzi hormonalnej zwierząt na powtórny stres. Stres prenatalny zwiększa natomiast wrażliwość zwierząt na powtórny stres. Zwierzęta poddane stresowi wykazują także obniżoną odporność na infekcje. U ludzi łagodny stres powoduje zmianę profilu odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi humoralnej. Silny stres powoduje obniżenie sprawności układu immunologicznego, ma też niekorzystny wpływ na choroby neurodegeneracyjne, takie jak np. stwardnienie rozsiane. Poznanie mechanizmów wzajemnego oddziaływania układu nerwowego i immunologicznego pozwoliło na przeciwdziałanie niekorzystnym konsekwencjom stresu za pomocą środków farmakologicznych, m.in. inhibitorów biosyntezy steroidów kory nadnerczy i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. W badaniach własnych wykazano ponadto przydatność stosowania laktoferyny (LF) w niwelowaniu wpływu stresu unieruchomienia na odpowiedź humoralną i komórkową u zwierząt. LF zmieniała także typ reaktywności komórek krwi pochodzących od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na odpowiedź typu Th2 oraz wpływała korzystnie na ich stan zdrowotny.

Słowa kluczowe:

stres psychiczny • oś podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy • oś układ współczulny-rdzeń nadnerczy • kortykosteroidy • humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna

Summary

Linkage between the central nervous system and the immune system is obvious and is accomplished through the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) and sympathetic-adrenal medullary (SAM) axes. This review focuses on the effects of psychic stress in animals and humans on immune system function. The effects of stress depend on its duration, type, and intensity. Generally, mild stress enhances the immune response. The effects of stress also depend on the animal's behavioral profile, genetic background and preexposure to stressful conditions. Prenatal stress modifies the immune response of the offspring. Stress also modifies autoimmune reactions in animals and humans. Knowledge of the mediators and their receptors involved in the functioning of the HPA and SAM axes allows pharmacological intervention to alleviate the harmful effects of stress on the immune system. Our studies revealed a benefit of oral lactoferrin application in reversing stress-induced changes in the humoral and cellular immune response in mice.

Key words:

psychic stress • hypothalamus-pituitary-adrenal axis • sympathetic-adrenal medullary axis • glucocorticoids • humoral and cellular immune response



Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/5327.pdf
Word count:	4682
Tables:	–
Figures:	2
References:	88

Adres autora: prof. dr hab. Michał Zimecki, Zakład Terapii Doświadczalnej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław, e-mail: zimecki@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **HPA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamus-pituitary-adrenal axis); **SAM** – oś układ współczulny-rdzeń nadnerczy, układ współczulno-nadnerczowy, układ adrenergiczny (sympathetic-adrenal medullary axis); **CRH** – kortykoliberyna, hormon indukujący wydzielanie kortykotropiny (corticotropin releasing hormone); **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy (adrenocorticotropin); **DC** – komórki dendrytyczne (dendritic cells); **DTH** – nadwrażliwość typu opóźnionego (delayed type hypersensitivity); **NK** – naturalne komórki cytotosycyczne (natural killer); **EAE** – doświadczalne zapalenie nerwów (experimental encephalomyelitis); **Th** – pomocnicze limfocyty T (T helper); **SM** – stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex); **TNF** – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor); **IL** – interleukina (interleukin); **LF** – laktoferyna (lactoferrin); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolisaccharide); **PWM** – mitogen szkarłatki (pokeweed mitogen); **PHA** – fitohemaglutynina (phytohemagglutinin); **A** – adrenalina; **NA** – noradrenalina; **ACh** – acetylocholina; **CGRP** – peptyd związany z genem kalcytoniny (calcitonin-gene-related peptide)

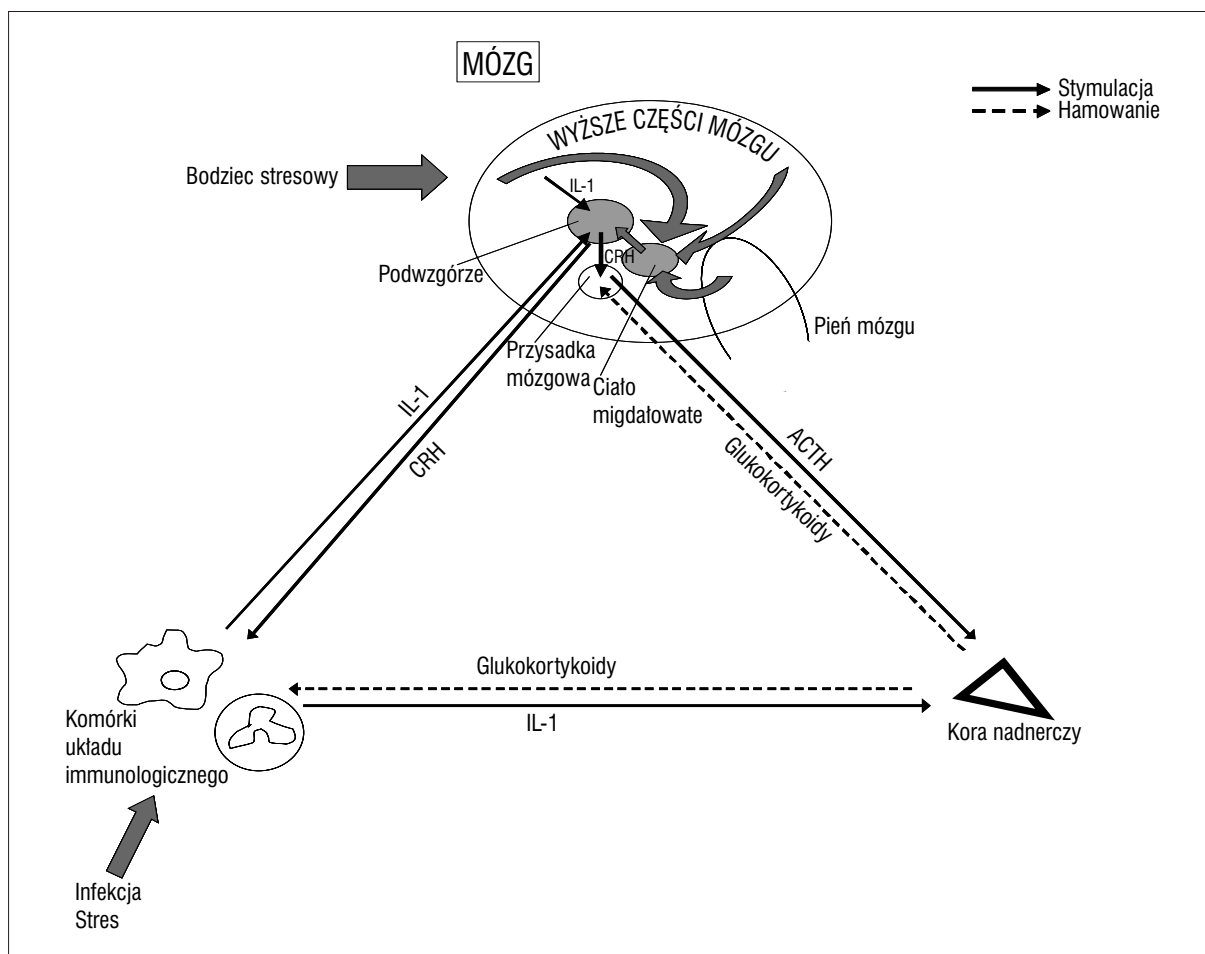
WPROWADZENIE

Stres to nadmierna reakcja organizmu na jakiegokolwiek obciążenie, obejmująca zmiany neurohormonalne. Chodzi o nadmierną reakcję w stosunku do bodźca, który ją wyzwolił, do zapotrzebowania na nią lub w stosunku do możliwości wykorzystania jej przez organizm. Klasycznym przykładem stresu stosowanego doświadczalnie na modelu zwierzęcym jest całkowite unieruchomienie zwierzęcia. W tym przypadku każda reakcja neurohormonalna jest nadmierna, ponieważ nie ma na nią zapotrzebowania ze strony organizmu (w tej sytuacji reakcją ułatwiającą przeżycie byłoby ograniczenie wszelkiej aktywności, w tym aktywności neurohormonalnej, a nie jej zwiększenie). Obciążenie organizmu (zmiana w środowisku zewnętrznym, w samym ustroju i inne), będące przyczyną stresu, jest nazywane stresorem, a reakcja na nie to reakcja stresowa. Czynniki stresogenne mogą być różnej natury, może to być: głód, pragnienie, zimno, gorąco, hipowolemia, uraz mechaniczny, zabieg chirurgiczny, ciężki wysiłek fizyczny (czynniki fizyczne) itp., ale także emocje, np. strach, poczucie zagrożenia, depresja, frustracja i inne (czynniki natury psychicznej). Czynniki stresogenne zagrażają homeostazie organizmu, a odpowiedź fizjologiczna na nie ma charakter adaptacyjny – ma na celu utrzymanie lub przywrócenie homeostazy [42,47,69]. Każdy bodziec stresogeny (zewnętrzny czy wewnętrzny), aby organizm mógł go „zauważyć“ i zareagować, musi zostać zarejestrowany przez układ nerwowy, a następnie dotrzeć do struktur układu limbicznego mózgu. Układ ten, obejmujący m.in. część kory mózgu, struktury podkorowe (w tym ciało migdałowate) oraz hipokamp, komunikuje się za pomocą neuroprzekaźników z wieloma innymi strukturami mózgu i ma szczególne znaczenie w wyzwalaniu reakcji stresowych. Do układu tego docierają neurony przynoszące sygnały wzrokowe, słuchowe i somatosensoryczne związane z sytuacjami stresowymi (np. głośny dźwięk), impulsy z wyższych piętór mózgu

(m.in. kory mózgu – wyobrażenie, wspomnienie) oraz impulsy wykrywające odchylenie od homeostazy i zmiany czynności narządów wewnętrznych (odczucia z trzewi, związane np. z głodem i pragnieniem, zmianą ciśnienia osmotycznego). Te ostatnie docierają najpierw do pnia mózgu (struktura regulująca podstawowe funkcje życiowe), a stąd dopiero do układu limbicznego. W wyniku analizy i przetworzenia w układzie limbicznym informacji niesionych przez impulsy nerwowe modyfikowana jest aktywność odpowiednich regionów mózgu, skutkiem czego jest powstanie określonych reakcji wegetatywnych i emocjonalnych [42,47,69]. W odpowiedzi organizmu na stres szczególne znaczenie ma aktywacja układu podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego i układu adrenergicznego (układu współczulno-nadnerczowego). Sprawną odpowiedzią na stres jest zapewniona dzięki wzajemnym interakcjom układu nerwowego, układu hormonalnego oraz układu immunologicznego [10,21,73].

POWIĄZANIA UKŁADU NERWOWEGO I UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Współzależność funkcjonowania układu nerwowego i układu immunologicznego jest zjawiskiem znanym i powszechnie akceptowanym [82]. Przepływ informacji między tymi układami zachodzi w postaci sygnałów, między innymi cytokin, neuroprzekaźników i hormonów reagujących ze swoistymi receptorami, a głównym systemem regulującym jest oś podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (hypothalamus-pituitary-adrenal axis – HPA) [21] (ryc. 1). W aktywacji tego układu w stresie uczestniczą impulsy docierające z układu limbicznego i innych części mózgu do podwzgórza, gdzie stymulują komórki jądra przekomorowego do uwalniania neurohormonu – kortykoliberyny (hormon stymulujący uwalnianie kortykotropiny; corticotropin-releasing hormone – CRH). Uwolnienie CRH przez podwzgórze może być również indukowane przez interleukiny, głównie IL-1 wytwarzaną przez ko-



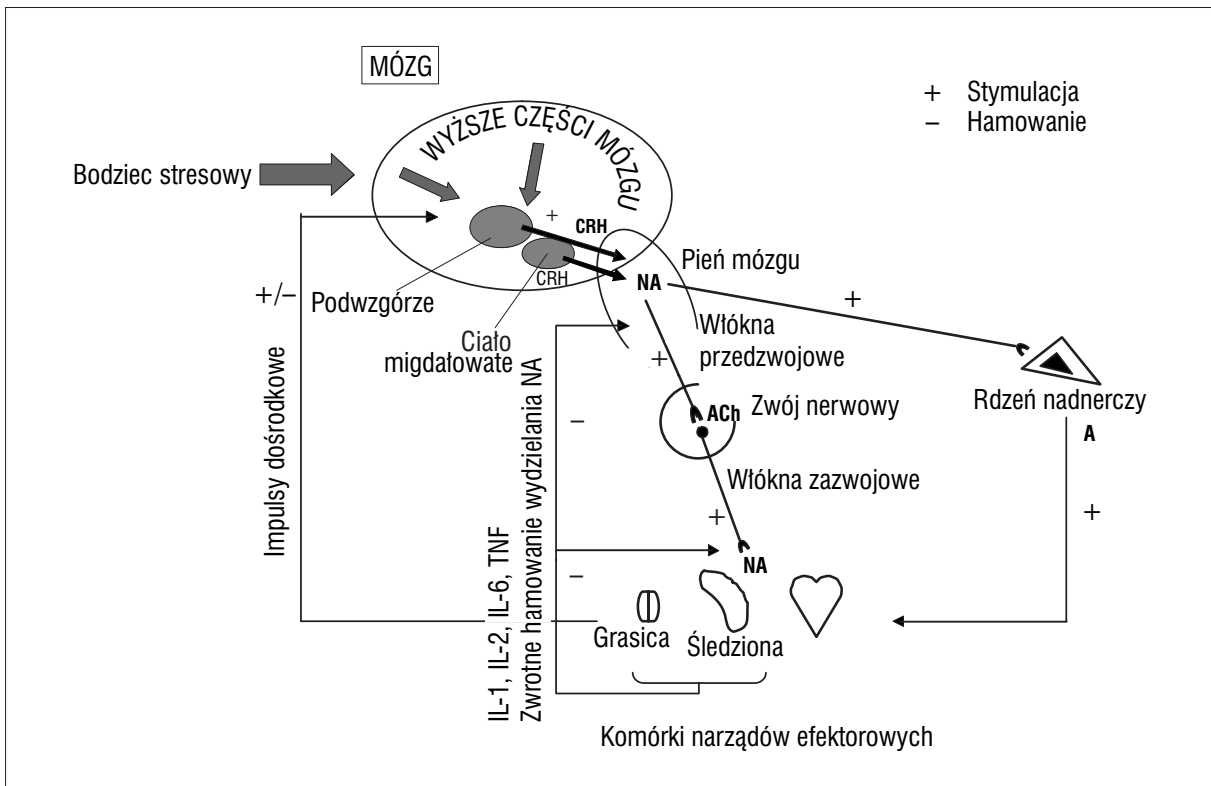
Ryc. 1. Schemat funkcjonowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) w stresie: IL-1 – interleukina 1, CRH – hormon indukujący wydzielanie kortykotropiny, ACTH – hormon adrenokortykotropowy; opis w tekście

mórki immunologicznie zaangażowane zarówno na obwodzie jak i w mózgu [76]. Zdolność do wytwarzania cytokin mają również neurony i komórki glejowe w mózgu [55]. CRH uwalniany przez aksony podwzgórza trafia do podwzgórzowo-przysadkowego układu krążenia wrotnego, które przynosi go do przedniego płata przysadki mózgowej. CRH (działając synergistycznie z arginino-wazopresyną) stymuluje komórki tropowe przysadki do uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) [42, 47]. IL-1 może również bezpośrednio oddziaływać na przysadkę i stymulować uwalnianie ACTH [73,82]. ACTH pobudza komórki kory nadnerczy do syntezy i wydzielania do krwi hormonów steroidowych kory nadnerczy – glukokortykoidów, uczestniczących w kontroli metabolizmu substratów energetycznych. U człowieka najważniejszym glukokortykoidem jest kortyzol (hydrokortyzon), a u gryzoni – kortykosteron [84]. Glukokortykoidy poprzez odpowiednie receptory działają na komórki docelowe organizmu (wpływając na ich metabolizm), działają również hamująco na aktywność komórek immunologicznie kompetentnych. Oprócz tego glukokortykoidy nasilają działanie amin katecholowych. W pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego, glukokortykoidy oddziałują na struktury układu limbicznego, podwzgórze i przysadkę mózgową, zmniejszając uwalnianie hormonów przez te

struktury, a z pewnym opóźnieniem – obniżając stężenie hormonu – produktu końcowego [42,47]. Nerwowa stymulacja komórek wydzielniczych układu limbicznego i podwzgórza przeważa nad ich hamowaniem przez zwiększone stężenie kortyzolu we krwi. W ten sposób zostaje przełamane ujemne sprzężenie zwrotne i stężenie glukokortykoidów we krwi może znacznie wzrastać w stresie [42].

Drugim systemem mającym wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego jest oś: układ współczulny-rdzeń nadnerczy (sympathetic-adrenal medullary axis – SAM) [10,42,43,68], gdzie głównym mediatorem w komunikacji z układem immunologicznym są katecholaminy, u człowieka głównie adrenalina (epinefryna) i noradrenalina (norepinefryna) [29] (ryc. 2). Aktywacja układu współczulno-nadnerczowego zachodzi w wyniku bezpośredniego wpływu impulsów płynących z układu limbicznego do jego ośrodkowych struktur umiejscowionych w obrębie pnia mózgu [42]. Dużą rolę w tym procesie odgrywa ciało migdałowe, w którym następuje ocena sygnałów docierających z regionów czuciowych mózgu [73]. Neurony wydzielające CRH w jądrze środkowym ciała migdałowego mają zakończenia m.in. w miejscu sinawym i innych częściach pnia mózgu [69]. Do obszarów tych dociera również pobu-





Ryc. 2. Schemat funkcjonowania układu współczulno-nadnerczowego (SAM) w stresie: CRH – hormon indukujący wydzielanie kortykotropiny, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, NA – noradrenalina, A – adrenalina, ACh – acetylocholina; opis w tekście

dzenie przez neurony wydzielające CRH biegnące z podwzgórza [73]. Pobudzenie z tych struktur jest przekazywane do rdzeniowych neuronów współczulnych (przedzwojowych), a stąd do zwojów współczulnych, z których neurony zwojowe współczulne (neurony zazwojowe) wysyłają impulsy do narządów efektorowych. Organizacja sieci neuronalnych ośrodkowych struktur kontrolujących układ adrenergiczny jest jeszcze słabo poznana. Występują tutaj m.in. neurony wytwarzające aminy katecholowe (KA), głównie noradrenalinę (NA), za pośrednictwem której następuje przekazanie pobudzenia z włókien neuronów ośrodkowych na współczulne neurony rdzeniowe (przedzwojowe). Neurony te przekazują pobudzenie na komórki zwojowe (zazwojowe) lub komórki rdzenia nadnerczy (przebieżnikiem jest tu głównie acetylocholina (ACh), a także dopamina, wytwarzana przez neurony pośredniczące) [42,47]. Rdzeń nadnerczy jest gruczołem endokrynym, należącym do układu adrenergicznego, wydzielającym adrenalinę (A) – neuroprzebieżnik i hormon z grupy katecholamin – wprost do krwiobiegu w odpowiedzi na pobudzenie z włókien współczulnych przedzwojowych. Dlatego też rdzeń nadnerczy przez niektórych autorów jest uważany za część układu współczulnego [47]. Komórki nerwowe zazwojowe wysyłają pobudzenie do narządów efektorowych, a głównym neuroprzebieżnikiem jest tu NA syntetyzowana przez zakończenia tych włókien w bliskim sąsiedztwie komórek docelowych. Zakończenia noradrenergicznych włókien znajdują się również w pierwszo- i drugorzędowych narządach limfatycznych [23] i mogą tworzyć ścisłe połączenia odpowiadające synapsom z sąsiednimi komórkami immunologicznymi. Uwalniana przez

te zakończenia NA może działać na komórki układu immunologicznego, m.in. limfocyty i makrofagi. Dodatkowo na komórki te może działać również adrenalina uwalniana do krążenia przez rdzeń nadnerczy. Wiąże się ona ze swoistymi adrenergicznymi receptorami na komórkach immunologicznych, wywiera to podobny wpływ jak ich bezpośrednia stymulacja przez zakończenia nerwów współczulnych [68]. Katecholaminy mogą modulować odpowiedź immunologiczną wpływając m.in. na proliferację komórek, wytwarzanie cytokin i przeciwciał, aktywność cytolityczną komórek i ich migrację w organizmie [51,68].

Do czynników neurohormonalnych zaangażowanych w odpowiedź organizmu na stres, oprócz wymienionych A i NA, można zaliczyć także neuroprzebieżniki: dopaminę (należącą do katecholamin) oraz serotoninę. Przebieżnictwo dopamino- i serotoninergiczne jest powszechne w mózgu i dotyczy również struktur zaangażowanych w reakcje stresowe, m.in. układu limbicznego, podwzgórza i pnia mózgu [49]. Obok wymienionych neuroprzebieżników w reakcjach stresowych uczestniczą również opioidy (endorfiny, enkefalin i dynorfiny). Stwierdzono różnice w poziomie tych związków w mózgu szczurów w zależności od stopnia ich agresji [77]. Opioidy wpływają również na aktywność komórek odpornościowych, m.in. na proliferację limfocytów [76]. Limfocyty mogą wydelać endorfiny w miejscu toczonego się procesu zapalnego, a to znosi stan pobudzenia bólowego wywołanego przez czynniki prozapalne [8, 65]. Neurotensyna natomiast jest neuropeptydem zaangażowanym w reakcję znieczulenia podczas stresu. Uwalniana jest w stresie

m.in. przez podwzgórze i może modulować odczuwanie bólu [70]. Neuropeptydy: substancja P, neuropeptyd Y oraz peptyd związany z genem kalcytoniny (calcitonin-gene-related peptide – CGRP) również należą do substancji zaangażowanych w reakcje stresowe. Niedawno stwierdzono, że stężenia neuropeptydu Y oraz CGRP w mózgu (podwzgórze i płacie potylicznym) wpływają na przebieg neuroendokrynowych reakcji stresowych. Substancje te są wrażliwe na działanie długotrwałego łagodnego stresu, a ich obniżony poziom jest łączony z chorobami psychicznymi – depresją i schizofrenią [34]. Neuropeptydy mogą być uwalniane również na obwodzie przez włókna peptyderygiczne, mające zakończenia w narządach limfatycznych (szpiku kostnym, śledzionie, węzłach limfatycznych, grasicy). Neuroprzekazniki te mogą wpływać na funkcjonowanie komórek immunologicznych, m.in. wytwarzanie cytokin przez limfocyty [44, 81].

Aktywność zakończeń nerwowych może być zwrótnie regulowana przez komórki odpornościowe (limfocyty i makrofagi), które poprzez uwalnianie cytokiny (IL-1, IL-2, IL-6, TNF) mogą hamować wydzielanie NA [7, 26] oraz wpływać na uwalnianie innych neuroprzekazników, np. ACh [31,40].

Powiązanie między osiami HPA i SAM jest bardzo ściśle, warunkowane przez wzajemne oddziaływanie wielu substancji z grupy neuropeptydów, hormonów i neuroimmunomodulatorów. Powiązanie to jest szczególnie wyraźnie widoczne podczas odpowiedzi na długotrwały stres. Jeśli stres występuje stale, glukokortykoidy uwalniane przez korę nadnerczy pobudzają miejsce sinawe pnia mózgu do wydzielania NA, oddziałującej na ciało migdałowate, co prowadzi do zwiększonego uwalniania CRH i ponownego pobudzenia mechanizmu reakcji stresowej [10, 69]. Ważnym hormonem łączącym obie osie oraz układ immunologiczny w warunkach stresu jest CRH. Uwolnienie CRH przez podwzgórze i ciało migdałowate inicjuje reakcję stresową, a większość efektów działania CRH jest mediowanych przez uwolnienie glukokortykoidów. Jednakże CRH może również działać bezpośrednio na układ immunologiczny. Komórki odpornościowe zawierają receptory CRH. Są one obecne m.in. na komórkach węzłów chłonnych, grasicy, śledziony [64, 76], a zawartość komórek z obecnością tych receptorów w śledzionie myszy (neutrofile i eozynofile) wzrasta znacznie (8-krotnie) po wywołaniu stresu będącego skutkiem unieruchomienia [64]. Szczególną rolę CRH w modulowaniu odpowiedzi HPA i SAM na ostry stres immobilizacji potwierdzono blokując mózgowie receptory CRH. Spowodowało to redukcję poziomu ośczerwicy adrenaliny i dopaminy oraz osłabienie odpowiedzi kortykosteronowej na stres [37]. Jednocześnie ze wzrostem syntezy glukokortykoidów przez korę nadnerczy, aktywacja osi HPA prowadzi do wzrostu wytwarzania katecholamin przez rdzeń nadnerczy, a ich podwyższone poziomy mogą ponownie inicjować sekwencję reakcji neurohormonalnych w odpowiedzi na stres [10]. Obecność dużych stężeń glukokortykoidów w rdzeniu nadnerczy jest wymagana do indukcji enzymu (z grupy metylotransferaz) kontrolującego syntezę A z NA. Supresja uwalniania glukokortykoidów (spowodowana np. defektem przysadki mózgowej i spadkiem wytwarzania ACTH) upośledza syntezę i obniża tempo

uwalniania A z rdzenia nadnerczy. Przedłużony stres związany z dużą syntezą glukokortykoidów może natomiast zwiększać wytwarzanie A i jej uwalnianie w nadnerczach i mózgu. Ten mechanizm kontrolny może być zaangażowany w długoterminowe skutki stresu [84].

Dotychczas zgromadzone dane wskazują, że reakcje organizmu na działanie różnych stresorów nie są nieswoiste, ale istnieją centralne, stresowo swoiste szlaki sygnałowe, które w sposób zróżnicowany uczestniczą w regulacji aktywności układu współczulnego i rdzenia nadnerczy oraz osi HPA [63]. Ta sama reakcja – aktywacja tych układów – w tak różnych warunkach, jak np. narażenie na zimno i hipowolemia, jest reakcją swoistą, zwiększającą szanse przeżycia organizmu w każdej z tych sytuacji. Niektórzy autorzy z zasady swoistości reakcji stresowych wyłączają stres psychiczny, który zawsze wywołuje taką samą gwałtowną aktywację osi HPA i SAM [42].

WPLYW WARUNKÓW STRESOWYCH NA PRZEBIEG HUMORALNEJ I KOMÓRKOWEJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

W zależności od czasu trwania, typu i natężenia, warunki stresowe mogą hamować lub stymulować odpowiedź immunologiczną, zmieniać typ tej odpowiedzi oraz modulować zjawiska autoimmunologiczne. Stres unieruchomienia (immobilization stress) jest najczęściej stosowanym zwierzęcym modelem doświadczalnym w celu ustalenia wpływu stresu na odpowiedź immunologiczną. Ten typ stresu, w modelu mysim, indukuje silną limfopenię we wszystkich organach związanych z układem immunologicznym. Zmiany te nie występują u zwierząt z usuniętymi nadnerczami [72]. Dojrzałe limfocyty T są bardziej odporne na działanie stresu niż komórki B [17]. Inne badania wykazały, że odsetek niedojrzałych komórek T wzrastał po zastosowaniu chronicznego stresu, z towarzyszącym temu zjawisku ogólnym spadkiem liczby komórek w śledzionie i węzłach chłonnych oraz względnym wzrostem liczby neutrofilów w krążeniu [18]. Wpływ stresu unieruchomienia na humoralną odpowiedź immunologiczną zależy od czasu trwania stresu i momentu jego aplikacji. Krótka ekspozycja na stres stymuluje, a długa hamuje odpowiedź immunologiczną [41]. Stres zastosowany przed, a nie po immunizacji, obniża odpowiedź immunologiczną [60]. Co ciekawe, chroniczny stres unieruchomienia obniża antygenowo swoistą, a nie indukowaną mitogenem, proliferację limfocytów [78]. Na innym modelu (szczury poddawane wstrząsam elektrycznym) stwierdzono, że za supresję humoralnej odpowiedzi immunologicznej (mierzonej poziomem przeciwciał anty-KLH), jest odpowiedzialna indukowana stresem IL-1 [58]. Podanie antagonisty receptora IL-1 zapobiegało tej supresji. Natomiast podanie stresowanym szczurom LPS powodowało wzrost wytwarzania IL-1 przez komórki śledziony, kręzkowych węzłów chłonnych i komórki z jamy otrzewnowej *ex vivo*. Dane te potwierdzają hipotezę, że indukowany stresem wzrost odporności wrodzonej (wyrażony w tym przypadku poziomem wytwarzanej IL-1) może się przyczynić do – spowodowanego przez stres – hamowania odporności nabytej (poziom swoistych przeciwciał).

Inne badania wskazują, że humoralna odpowiedź immunologiczna myszy jest podwyższona, gdy zwierzęta otrzy-



mały małą dawkę immunomodulatora – cyklofosfamid, przed stresem [38].

Nasze badania wykazały (wyniki niepublikowane), że stres wywołany ogólną anestezją oraz – w większym stopniu – uspianiem myszy i laparotomią, na 24 godziny przed immunizacją SRBC, spowodował znaczny wzrost humoralnej odpowiedzi immunologicznej (odpowiednio o 44 i 64%). Podobne zabiegi na zwierzętach spowodowały także znaczny wzrost nadwrażliwości typu opóźnionego na SRBC (odpowiednio o 48 i 118%).

Na modelu nadwrażliwości typu opóźnionego (delayed type hypersensitivity – DTH) wykazano, że ostry stres stymulował, podczas gdy stres chroniczny hamował ten typ odpowiedzi immunologicznej u myszy [16]. Modyfikacje te były zależne od działania kortykosteronu, a zwierzęta poddane stresowi przed uczuleniem antygenem wykazywały obniżoną odpowiedź DTH. Natomiast myszy stresowane przed podaniem wywołującej dawki antygeny miały podwyższoną reakcję DTH [25]. Stymulacja odpowiedzi DTH przez stres jest mediowana za pośrednictwem $\text{IFN-}\alpha$ [16], a indukowane stresem hamowanie odpowiedzi DTH jest związane z morfologicznymi i fenotypowymi zmianami w komórkach dendrytycznych [32,39]. Co ciekawe, inne badania wiążą z komórkami dendrytycznymi stymulujące działanie stresu psychicznego na DTH [67]. Wykazano, że stymulujący wpływ stresu na reakcję DTH na hapten był wynikiem zwiększonej migracji skórnych komórek dendrytycznych, co powodowało zwiększone zaangażowanie komórek T CD8^+ w drenujących węzłach chłonnych oraz zwiększoną rekrutację efektorowych komórek T CD8^+ w skórze w czasie powtórnej ekspozycji na antygen. Adiuwantowy efekt stresu był mediowany przez norepinefrynę a nie przez kortykosteroidy. Supresja aktywności komórek Th1 [45] i komórek NK [62] przez zastosowanie stresu może mieć wpływ na upośledzoną odpowiedź myszy na nowotwory.

Stres modyfikuje także eksperymentalne zapalenie nerwów u szczurów (EAE) – odpowiednik stwardnienia rozsianego u ludzi [14]. Zastosowany u nowo narodzonych szczurów zwiększa objawy EAE u szczurów dorosłych [75]. U szczurów stresowanych przed, a nie po indukcji zapalenia nerwów, natężenie reakcji EAE było zmniejszone, towarzyszyło temu także pojawienie się komponenty odpowiedzi humoralnej [11]. Zastosowanie egzogenego kortykosteronu hamuje eksperymentalne zapalenie nerwów u myszy [19]. Inne opracowania wykazały, że prawidłowo funkcjonująca oś podwzgórze – przysadka – kora nadnerczy jest konieczna do zaniku objawów EAE u szczurów [57].

UWARUNKOWANIA BEHAVIORALNE I GENETYCZNE REAKCJI NA STRES

Stres nie hamuje odpowiedzi immunologicznej u uległych zwierząt [35]. Wprowadzenie agresywnego intruza do klatki ze zwierzętami prowadzi do stanu oporności na glukokortykoidy komórek immunologicznych krwi obwodowej [3]. Ta właściwość rozwijała się u zwierząt o uległym profilu zachowania. Oporność na działanie steroidów była także związana z obecnością zranień wynikają-

cych z walk, ale nie z systemowym poziomem kortykosteronu. Autorzy sugerują, że oporność na działanie endogennych steroidów jest mechanizmem przystosowawczym, który wyzwała proces gojenia ran w obecności wysokich poziomów glukokortykoidów. Badano także wpływ stresu unieruchomienia u szarych szczurów podzielonych na grupy charakteryzujące się małą i zwiększoną agresywnością w stosunku do człowieka [71]. Okazało się, że stres prowadził do stymulacji odpowiedzi humoralnej na erytrocyty barana tylko u szczurów agresywnych, co się także wiązało ze spadkiem poziomu kortykosteronu już po 5 dniach stosowanego stresu. U szczurów oswojonych nie było różnic w wysokości odpowiedzi immunologicznej. Autorzy sugerują, że hodowla szczurów szarych, łagodnych, wykazujących zachowanie zwierząt domowych, prowadzi do szybszej adaptacji do powtarzającego się stresu, charakteryzującej się brakiem stymulującego wpływu stresu na odpowiedź immunologiczną. Występują także różnice szczepowe w odpowiedzi na stres. Na modelu nadwrażliwości kontaktowej wykazano na przykład, że myszy C57BL/6, w odróżnieniu od BALB/c, mają ograniczoną zdolność odpowiedzi na stres w postaci uwalniania endogennych steroidów, dlatego też stres unieruchomienia nie moduluje u nich natężenia nadwrażliwości kontaktowej [24].

WPLYW PREEKSPZYCJI NA STRES

Interesującym zagadnieniem było sprawdzenie, jaki wpływ na odpowiedź immunologiczną modyfikowaną stresem ma uprzednia ekspozycja zwierząt na stres. W badaniach na szczurach wykazano, że stres unieruchomienia jest związany z dziesięciokrotnym wzrostem stężenia endogennych steroidów, ale ten wzrost jest ograniczony (około 80% hamowania) u zwierząt uprzednio ekspozowanych na chroniczny, przerywany stres [5]. Ostry stres powodował wzrost indukowanej fitohemaglutyniny (PHA) proliferacji limfocytów w śledzionie i obniżenie proliferacji obwodowych limfocytów. Zmiany te nie występowały w stresie chronicznym. Wykazano, że reekspozycja na bodziec stresowy gwałtownie podnosi wrażliwość splenocytów *in vitro* na deksametazon i kortykosteron u chronicznie stresowanych zwierząt. Autorzy podkreślają znaczenie przyzwyczajania się zwierzęcia do stresu w późniejszej reakcji na stres. Na podobnym modelu [4] wykazano ponadto zależne od czasu zmiany w dystrybucji limfocytów, w tym zmniejszoną o 21% liczbę obwodowych pomocniczych komórek T i zwiększoną o 88% liczbę komórek NK, po silnym, krótkim stresie. Stres podnosił także ekspresję integryn beta 2 (CD11a i CD11b) na komórkach T i ponaddziesięciokrotnie podwyższał poziom krążącego kortykosteronu. Powyższe zmiany były ograniczone o 75% u zwierząt uprzednio ekspozowanych na stres.

Badano również wpływ stresu prenatalnego na odpowiedź immunologiczną potomstwa [46]. Na modelu szczurzym ciężarne samice ekspozowano na stres codziennie (2 godziny) w ciągu ostatniego tygodnia ciąży. Stwierdzono, że prenatalny stres wpływał na stan układu immunologicznego potomstwa: obniżał całkowitą liczbę obwodowych leukocytów, obniżając względną liczbę limfocytów a podwyższając liczbę neutrofilów i eozynofiliów, obniżał także od-

setek obwodowych komórek T CD8+ u samców (w omawianym doświadczeniu stwierdzono różnice w zmianach badanych parametrów między samcami i samicami). U osobników stresowanych prenatalnie badano również pewne parametry reaktywności immunologicznej w odpowiedzi na krótkotrwały i chroniczny stres. Okazało się, że podczas krótkotrwałego stresu unieruchomienia, odpowiedź zwierząt mierzona stopniem uwalniania kortykosteronu, nie różniła się między grupą kontrolną a grupą pochodzącą od stresowanych matek. Jednakże po 10 dniach stresu odpowiedź hormonalna całkowicie znikła u zwierząt kontrolnych, ale nie u szczurów urodzonych ze stresowanych matek. Zauważono również, że chroniczny stres zastosowany u osobników niestresowanych prenatalnie, redukował procentowy udział obwodowych limfocytów T CD8+, a zmian takich nie obserwowano u zwierząt stresowanych przed urodzeniem.

Na innym modelu (świnie) testowano wpływ codziennego 5-minutowego stresu w czasie 5 ostatnich tygodni ciąży na układ immunologiczny prosiąt [79]. Stres u matek powodował znaczny spadek poziomu surowiczych immunoglobulin IgG u jedno- i trzydniowych prosiąt. Ponadto prenatalny stres miał immunosupresorowy wpływ na proliferację limfocytów indukowaną konkanawaliną A (ConA) w 1 i 7 dniu życia, a także proliferację komórek B indukowaną mitogenami LPS (lipopolisacharyd) i PWM (mitogen szkarłatki), podczas gdy aktywność komórek NK nie była zmieniona. Względna masa grasic była także mniejsza u prosiąt pochodzących od stresowanych matek, podobnie jak śmiertelność i podatność na choroby. Razem z poprzednim opracowaniem [46], dane te wskazują na wpływ prenatalnego stresu na funkcjonowanie układu immunologicznego w następnym pokoleniu.

WPLYW STRESU NA OBRONĘ PRZED INFEKcją

Zastosowanie stresu wpływa także na procesy zapalenia i obrony zwierząt w odpowiedzi na infekcję. Na modelu mysim badano wpływ stresu unieruchomienia na obronę ustroju przed infekcją *Listeria monocytogenes* [86]. Choć zarówno stres, jak i sama infekcja indukowały wzrost stężenia kortykosteronu, to stres działał w sposób synergistyczny z infekcją na poziom tego hormonu. Okazało się też, że stres hamował wielkość niektórych wskaźników związanych z nieswoistą obroną ustroju, takich jak: migracja makrofagów, neutrofilów, komórek NK i limfocytów do jamy otrzewnej oraz ekspresję antygenów MHC klasy II na makrofagach i komórkach B. Obniżona została odpowiedź typu Th1 a nie Th2, co przejawiało się obniżeniem ekspresji genów IFN- α i IL-12, ale nie IL-4 i IL-6. Autorzy sugerują, że odpowiedź immunologiczna typu Th2 jest bardziej oporna na działanie kortykosteronu niż Th1. Odpowiedź immunologiczna u tych myszy powróciła do prawidłowego poziomu po zastosowaniu antagonisty receptora glukokortykoidów, co wskazuje na rolę endogennych steroidów w obserwowanych zmianach. Badano również wpływ chronicznego, zróżnicowanego stresu na odporność szczurów Wistar w infekcji *Candida albicans* [66]. Wykazało się, że u tych zwierząt, w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną, występowały większa liczba komórek patogenu w wątrobie i w nerkach. Mimo że proces fagocytozy nie był zmieniony, to grzybobójcza aktywność komórek

jamy otrzewnej była znacznie obniżona u szczurów poddanych stresowi. Wiązało się to także ze znacznie zmniejszonym wytwarzaniem H₂O₂ przez makrofagi i neutrofile, aż do całkowitego zahamowania w 10 dniu po infekcji. Podobnie obniżone było wytwarzanie tlenu azotu, co świadczyło o zmniejszonej zdolności tych fagocytów do niszczenia komórek grzyba. Stres związany był także z podwyższonym poziomem osocowego ACTH. W innym opracowaniu wykazano, iż usunięcie nadnerczy szczurom nie zmieniło stymulującego wpływu stresu na intensywność zapalenia spowodowanego podskórnym podaniem *Escherichia coli* [13]. Wynika z tego, że nie zawsze efekt modulujący stresu jest związany z układem hormonalnym HPA. W innym modelu doświadczalnym myszy immunizowano *Porphyromonas gingivalis* i restymulowano przypominającą dawką bakterii [33]. Stres immobilizacji był zastosowany w czasie immunizacji lub w chwili podania przypominającej dawki bakterii. Stężenia przeciwciał w surowicy nie różniły się w grupie badanej i kontrolnej, z wyjątkiem podwyższonego poziomu IgG2 α w grupie stresowanej w czasie immunizacji. To zjawisko sugeruje, że występuje podwyższona odpowiedź typu Th1 w czasie stresu aplikowanego podczas immunizacji.

STRES U LUDZI

U ludzi łagodny stres powoduje przesunięcie wytwarzania cytokin w kierunku odpowiedzi typu Th2 [54], aczkolwiek ostry, intelektualny stres prowadzi do obniżenia liczby komórek T CD4+ i CD8+, spadku odpowiedzi proliferacyjnej komórek T [30] skorelowanej z podwyższonym poziomem kortyzolu [28]. W innym badaniu psychiczny stres powodował zwiększone wytwarzanie cytokin prozapalnych, włączając w to IFN- α [53]. Z kolei osoby opiekujące się chorymi cierpiącymi na chorobę Alzheimera wykazywały obniżone wytwarzanie przeciwciał po szczepieniu [27].

Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis – MS) jest zaburzeniem autoimmunizacyjnym, w którym reaktywność immunologiczna przesuwana jest w kierunku odpowiedzi typu Th1 [83], tzn. zwiększonego wytwarzania IFN- α i IL-2 przez limfocyty krwi oraz obniżenia poziomu kortyzolu. Wpływ stresu na objawy kliniczne zaburzeń neurodegeneracyjnych i umysłowych jest trudny do określenia. Jedno z badań wykazało, że stresujący tryb życia może poprzedzać natężenie objawów MS [1]. Inne badanie wskazuje, że stres ma działanie łagodzące lub pogarszające stan kliniczny pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane [20]. Badania hormonalne u tych pacjentów ujawniły, że funkcjonowanie przysadki mózgowej, jeśli chodzi o wytwarzanie hormonów, jest w normie, jednakże stwierdzono obniżone stężenie tarczycowego hormonu T3 [88]. Natomiast badania pacjentów z syndromem chronicznego zmęczenia wykazały podwyższone poziomy surowiczy TNF- α [59] oraz brak korelacji neutrofilii po stresie wysiłkowym z poziomem kortyzolu w moczu [9].

FARMAKOLOGICZNE PRZECIWDZIAŁANIE SKUTKOM STRESU

Poznanie mechanizmów oddziaływania układu nerwowego i hormonalnego na układ immunologiczny umożliwiło zapobieganie niekorzystnemu wpływowi stresu na odpowiedź immunologiczną. Do wykorzystywanych w tym ce-



lu związków należą wspomniane powyżej inhibitory biosyntezy steroidów kory nadnerczy [12] i antagoniści receptorów beta-adrenergicznych [12, 61]. Inną grupą związków, mających wpływ na regulację odpowiedzi układu immunologicznego na stres, są benzodiazepiny [85]. Związki te wpływają silnie hamująco na struktury limbiczne mózgu (m.in. hamują wyładowania następcze w hipokampie i jądrze migdałowatym). Receptory tych związków są umiejscowione na fagocytach i komórkach gleju. Mediują efekty działania zarówno endo- jak i egzogennych benzodiazepin na mechanizmy obronne w zapaleniu na obwodzie i w mózgu w odpowiedzi na zranienia. Ponadto centralny typ receptora, który jest częścią kompleksu receptora gamma-aminobutyrylowego, może mieć udział w regulacji funkcji komórek T przez modulację aktywności osi HPA lub SAM. Na modelu mysim i szczurzym [56] wykazano, że zastosowanie benzodiazepin (diazepamu i alprazolamu) przed poddaniem zwierząt stresowi unieruchomienia odwracało immunosupresyjne działanie stresu. Regulacyjne działanie tych związków było znoszone przez flumazenil – głównego antagonistę receptora benzodiazepin, co wskazuje na zaangażowanie tych receptorów w regulacji odpowiedzi immunologicznej. W innym badaniu u ludzi (stres wywołany pierwszym w życiu skokiem spadochronowym) [6], pochodna benzodiazepin – alprazolam hamował wzrost stężeń adrenaliny i kortyzolu, natomiast podanie propranololu (antagonista receptora beta-adrenergicznego) hamowało wzrost liczby i aktywności komórek NK, obserwowany po stresie. Autorzy wnioskują, że indukowane stresem zmiany w układzie immunologicznym są kontrolowane przez mechanizmy beta-adrenergiczne.

Podejmowane są również próby stosowania innych, naturalnych związków do odwrócenia niekorzystnych skutków stresu w odpowiedzi immunologicznej. Witamina D, zawarta w dużej dawce w diecie, hamowała indukowane stresem zmiany, takie jak involucja grasicy i obniżona odpowiedź proliferacyjna komórek na mitogeny [80]. Natomiast doustne zastosowanie produktu z grzyba *Tricholoma matsukate* u myszy poddanych stresowi unieruchomienia, przyspieszało odnowę upośledzonej aktywności komórek NK, w zależności od dawki i czasu zastosowania preparatu [36]. Co interesujące, preparat ten nie miał istotnego wpływu na stężenia ACTH i kortykosteronu oraz peroksydazy lipidowej w wątrobie. W badaniach wla-

snych dotyczących immunotropowych właściwości laktoferryiny (LF) – białka zawartego w płynach wydzielniczych i neutrofilach ssaków [48], wykazaliśmy wpływ tego białka na modyfikowaną stresem unieruchomienia odpowiedź komórkową (DTH) myszy. LF podana w wodzie pitnej myszom poddanym stresowi przed uczuleniem ovalbuminą, przywracała do normy odpowiedź DTH zahamowaną przez stres. Z kolei LF obniżała do wartości kontrolnych natężenie reakcji DTH podwyższonej przez zastosowanie stresu bezpośrednio przed podaniem wyzwalającej dawki antygeny. U pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, LF podawana doustnie zmieniła profil cytokin wytwarzanych przez komórki krwi obwodowej z odpowiedzi typu Th1 na Th2, tzn. zwiększała wytwarzanie IL-10, a obniżała indukowane PHA i LPS wytwarzanie IFN- γ . Zmiany te były skorelowane z poprawą stanu klinicznego (praca przesłana do druku). Wpływ LF na układ hormonalny może się wiązać z indukcją wydzielania IL-1 (dane niepublikowane) i IL-6 [50], najważniejszych cytokin inicjujących pobudzenie osi HPA [22,87], a także kortyzolu do krążenia. Dowodem na oddziaływanie LF na oś HPA jest brak litycznego wpływu dużej, dożylniej dawki LF na tymocyty u myszy pozbawionych nadnerczy. U myszy mających nadnercza LF podana dożylnie powoduje znaczną lizę tymocytów, porównywalną z efektem podania małej dawki hydrokortyzonu. Sugeruje to, że LF indukuje wytwarzanie endogennych kortykosteroidów (dane niepublikowane). W innym opracowaniu [74] wykazano, że LF przeciwdziała stresującym konsekwencjom separacji 5–18-dniowych szczurów od matek. Autorzy sugerują, że LF hamuje efekty stresu przez angażowanie receptorów opioidowych.

Reasumując, dane przedstawione w tym opracowaniu wskazują na wpływ stresu psychicznego na reaktywność immunologiczną zwierząt i ludzi. O ile łagodny lub krótkotrwały stres może wpływać stymulująco na immunologiczne funkcje ustroju, to długotrwały stres oraz stres prenatalny powoduje upośledzenie działania układu immunologicznego. Związek ośrodkowego układu nerwowego z układem immunologicznym jest realizowany za pomocą dwóch osi: HPA i SAM. Poznanie mechanizmów przesyłania sygnałów w obrębie tych systemów pozwala obecnie na farmakologiczne łagodzenie skutków wpływu stresu psychicznego na status immunologiczny ustroju.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ackerman K.D., Heyman R., Rabin B.S., Anderson B.P., Houck P.R., Frank E., Baum A.: Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. *Psychosom. Med.*, 2002; 64: 916-920
- [2] Arck P.C., Handjiski B., Peters E.M., Peter A.S., Hagen E., Fischer A., Klapp B.F., Paus R.: Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *Am. J. Pathol.*, 2003; 162: 803-814
- [3] Avitsur R., Stark J.L., Sheridan J.F.: Social stress induces glucocorticoid resistance in subordinate animals. *Horm. Behav.*, 2001; 39: 247-257
- [4] Bauer M.E., Perks P., Lightman S.L., Shanks N.: Are adhesion molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution? *Life Sci.*, 2001; 69: 1167-1179
- [5] Bauer M.E., Perks P., Lightman S.L., Shanks N.: Restraint stress is associated with changes in glucocorticoid immunoregulation. *Physiol. Behav.*, 2001; 73: 525-532
- [6] Benschop R.J., Jacobs R., Sommer B., Schurmeyer T.H., Raab J.R., Schmidt R.E., Schedlowski M.: Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by beta-blockade or benzodiazepines. *FASEB J.*, 1996; 10: 517-524
- [7] Bognar I.T., Albrecht S.A., Farasaty M., Fuder H.: Inhibition by interleukin-1 beta of noradrenaline release in rat spleen: involvement of lymphocytes, NO and opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1995; 351: 433-438
- [8] Cabot P.J., Carter L., Gaiddon C., Zhang Q., Schafer M., Loeffler J.P., Stein C.: Immune cell-derived beta-endorphin. Production, release, and control of inflammatory pain in rats. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 142-148

- [9] Cannon J.G., Angel J.B., Abad L.W., O'Grady J., Lundgren N., Fagioli L., Komaroff A.L.: Hormonal influences on stress-induced neutrophil mobilization in health and chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Immunol.*, 1998; 18: 291-298
- [10] Carrasco G.A., Van de Kar L.D.: Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003; 463: 235-272
- [11] Correa S.G., Rodriguez-Galan M.C., Rivero V.E., Riera C.M.: Chronic varied stress modulates experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats. *Brain Behav. Immun.*, 1998; 12: 134-148
- [12] Cunnick J.E., Lysle D.T., Kucinski B.J., Rabin B.S.: Evidence that shock-induced immune suppression is mediated by adrenal hormones and peripheral beta-adrenergic receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1990; 36: 645-651
- [13] Deak T., Nguyen K.T., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F.: Acute stress may facilitate recovery from a subcutaneous bacterial challenge. *Neuroimmunomodulation*, 1999; 6: 344-354
- [14] del Rey A., Klusman I., Besedovsky H.O.: Cytokines mediate protective stimulation of glucocorticoid output during autoimmunity: involvement of IL-1. *Am. J. Physiol.*, 1998; 275: R1146-1151
- [15] Dhabhar F.S., McEwen B.S.: Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 1059-1064
- [16] Dhabhar F.S., Satoskar A.R., Bluethmann H., David J.R., McEwen B.S.: Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 2846-2851
- [17] Dominguez-Gerpe L., Lefkowitz I.: Lymphocyte protein synthesis: evidence that murine T cells are more affected by stress than B cells. *Immunol. Lett.*, 1996; 52: 109-123
- [18] Dominguez-Gerpe L., Rey-Mendez M.: Alterations induced by chronic stress in lymphocyte subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. *BMC Immunol.*, 2001; 2: 7-16
- [19] Dowdell K.C., Gienapp I.E., Stuckman S., Wardrop R.M., Whitacre C.C.: Neuroendocrine modulation of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis: a critical role for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Neuroimmunol.*, 1999; 100: 243-251
- [20] Esch T., Stefano G.B., Fricchione G.L., Benson H.: The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuroendocrinol. Lett.*, 2002; 23: 199-208
- [21] Eskandari F., Sternberg E.M.: Neural-immune interactions in health and disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002; 966: 20-27
- [22] Eskay R.L., Grino M., Chen H.T.: Interleukins, signal transduction, and the immune system-mediated stress response. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1990; 274: 331-343
- [23] Felten S.Y., Felten D.L., Bellinger D.L., Olschowka J.A.: Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs. *Chem. Immunol.*, 1992; 52: 25-48
- [24] Flint M.S., Tinkle S.S.: C57BL/6 mice are resistant to acute restraint modulation of cutaneous hypersensitivity. *Toxicol. Sci.*, 2001; 62: 250-256
- [25] Flint M.S., Valosen J.M., Johnson E.A., Miller D.B., Tinkle S.S.: Restraint stress applied prior to chemical sensitization modulates the development of allergic contact dermatitis differently than restraint prior to challenge. *J. Neuroimmunol.*, 2001; 113: 72-80
- [26] Foucart S., Abadie C.: Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha inhibit the release of [3H]-noradrenaline from mice isolated atria. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1996; 354: 1-6
- [27] Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K., Malarkey W.B., Sheridan J.F.: The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998; 840: 649-655
- [28] Gloger S., Puente J., Arias P., Fischman P., Caldumbide I., Gonzalez R., Quiroz J., Echavarri O., Ramirez C.: Immune response reduced by intense intellectual stress: changes in lymphocyte proliferation in medical students. *Rev. Med. Chil.*, 1997; 125: 665-670
- [29] Goldfien A.: Adrenal medulla. In: *Basic and clinical endocrinology*. Eds.: Greenspan F. S., Gardner D. G., Lange Medical Books, McGraw Hill, 2001, 399-421
- [30] Halvorsen R., Vassend O.: Effects of examination stress on some cellular immunity functions. *J. Psychosom. Res.*, 1987; 31: 693-701
- [31] Hanisch U.K., Seto D., Quirion R.: Modulation of hippocampal acetylcholine release: a potent central action of interleukin-2. *J. Neurosci.*, 1993; 13: 3368-3374
- [32] Hosoi J., Tsuchiya T., Denda M., Ashida Y., Takashima A., Granstein R.D., Koyama J.: Modification of LC phenotype and suppression of contact hypersensitivity response by stress. *J. Cutan. Med. Surg.*, 1998; 3: 79-84
- [33] Hourri-Haddad Y., Itzchaki O., Ben-Nathan D., Shapira L.: The effect of chronic emotional stress on the humoral immune response to *Porphyromonas gingivalis* in mice. *J. Periodontol Res.*, 2003; 38: 204-209
- [34] Husum H., Termeer E., Mathe A.A., Bolwig T.G., Ellenbroek B.A.: Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology*, 2002; 42: 798-806
- [35] Idova G.V., Cheido M.A., Zhukova E.N.: Effect on the immobilization-induced stress on the immune response in mice with various behavioral stereotypes. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova*, 1999; 49: 847-854
- [36] Ishihara Y., Iijima H., Yagi Y., Matsunaga K.: Enhanced recovery of NK cell activity in mice under restraint stress by the administration of a biological response modifier derived from the mycelia of the basidiomycete *Tricholoma matsutake*. *Stress*, 2003; 6: 141-148
- [37] Jezova D., Ochedalski T., Glickman M., Kiss A., Aguilera G.: Central corticotropin-releasing hormone receptors modulate hypothalamic-pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity during stress. *Neuroscience*, 1999; 94: 797-802
- [38] Karp J.D., Smith J., Hawk K.: Restraint stress augments antibody production in cyclophosphamide-treated mice. *Physiol. Behav.*, 2000; 70: 271-278
- [39] Kawaguchi Y., Okada T., Konishi H., Fujino M., Asai J., Ito M.: Reduction of the DTH response is related to morphological changes of Langerhans cells in mice exposed to acute immobilization stress. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997; 109: 397-401
- [40] Kelles A., Janssens J., Tack J.: IL-1beta and IL-6 excite neurones and suppress cholinergic neurotransmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2000; 12: 531-538
- [41] Komori T., Fujiwara R., Shizuya K., Miyahara S., Nomura J.: The influence of physical restraint or fasting on plaque-forming cell response in mice. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1997; 50: 295-298
- [42] Kozłowski S., Nazar K.: *Stres. W: Wprowadzenie do fizjologii klinicznej*. Red.: Kozłowski S., Nazar K., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1999, 611-630
- [43] Kradin R., Rodberg G., Zhao L.H., Leary C.: Epinephrine yields translocation of lymphocytes to the lung. *Exp. Mol. Pathol.*, 2001; 70: 1-6
- [44] Levite M.: Nerve-driven immunity. The direct effects of neurotransmitters on T-cell function. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000; 917: 307-321
- [45] Li T., Harada M., Tamada K., Abe K., Nomoto K.: Repeated restraint stress impairs the antitumor T cell response through its suppressive effect on Th1-type CD4+ T cells. *Anticancer Res.*, 1997; 17: 4259-4268
- [46] Llorente E., Brito M.L., Machado P., Gonzalez M.C.: Effect of prenatal stress on the hormonal response to acute and chronic stress and on immune parameters in the offspring. *J. Physiol. Biochem.*, 2002; 58: 143-149
- [47] Longstaff A.: *Neurobiologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2002
- [48] Lonnerdal B., Iyer S.: Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annu. Rev. Nutr.*, 1995; 15: 93-110
- [49] Lorens S.A., Hata N., Handa R.J., Van de Kar L.D., Guschwan M., Goral J., Lee J.M., Hamilton M.E., Bethea C.L., Clancy J. Jr.: Neurochemical, endocrine and immunological responses to stress in young and old Fischer 344 male rats. *Neurobiol. Aging*, 1990; 11: 139-150
- [50] Machnicki M., Zimecki M., Zagulski T.: Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 *in vivo*. *Int. J. Exp. Pathol.*, 1993; 74: 433-439
- [51] Madden K.S.: Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity. *Brain Behav. Immun.*, 2003; 17(Suppl. 1): S5-10
- [52] Madrigal J.L., Hurtado O., Moro M.A., Lizasoain I., Lorenzo P., Castrillo A., Bosca L., Leza J.C.: The increase in TNF-alpha levels is implicated in NF-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. *Neuropharmacology*, 2002; 26: 155-163
- [53] Maes M., Song C., Lin A., De Jongh R., Van Gastel A., Kenis G., Bosmans E., De Meester I., Benoy I., Neels H., Demedts P., Janca A., Scharpe S., Smith R.S.: The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*, 1998; 10: 313-318
- [54] Marshall G.D., Jr, Agarwal S.K., Lloyd C., Cohen L., Henninger E.M., Morris G.J.: Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav. Immun.*, 1998; 12: 297-307



- [55] McCann S.M., Kimura M., Karanth S., Yu W.H., Mastronardi C.A., Rettori V.: The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000; 917: 4-18
- [56] Mediratta P.K., Sharma K.K.: Differential effects of benzodiazepines on immune responses in non-stressed and stressed animals. *Indian J. Med. Sci.*, 2002; 56: 9-15
- [57] Morale C., Brouwer J., Testa N., Tirolo C., Barden N., Dijkstra C.D., Amor S., Marchetti B.: Stress, glucocorticoids and the susceptibility to develop autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurol. Sci.*, 2001; 22: 159-162
- [58] Moraska A., Campisi J., Nguyen K.T., Maier S.F., Watkins L.R., Fleshner M.: Elevated IL-1 β contributes to antibody suppression produced by stress. *J. Appl. Physiol.*, 2002; 93: 207-215
- [59] Moss R.B., Mercandetti A., Vojdani A.: TNF- α and chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Immunol.*, 1999; 19: 314-316
- [60] Okimura T., Nigo Y.: Stress and immune responses. I. Suppression of T cell function in restraint-stressed mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1986; 40: 505-511
- [61] Okimura T., Ogawa M., Yamauchi T., Sasaki Y.: Stress and immune responses. IV. Adrenal involvement in the alteration of antibody responses in restraint-stressed mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1986; 41: 237-245
- [62] Okimura T., Ogawa M., Yamauchi T.: Stress and immune responses. III. Effect of restraint stress on delayed type hypersensitivity (DTH) response, natural killer (NK) activity and phagocytosis in mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1986; 41: 229-235
- [63] Pacak K.: Stressor-specific activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Physiol. Res.*, 2000; 49(Suppl. 1): S11-17
- [64] Radulovic M., Weber C., Spiess J.: The effect of acute immobilization stress on the abundance of corticotropin-releasing factor receptor in lymphoid organs. *J. Neuroimmunol.*, 2000; 103: 153-164
- [65] Rittner H.L., Brack A., Machelska H., Mousa S.A., Bauer M., Schaffer M., Stein C.: Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology*, 2001; 95: 500-508
- [66] Rodriguez-Galan M.C., Correa S.G., Cejas H., Sotomayor C.E.: Impaired activity of phagocytic cells in *Candida albicans* infection after exposure to chronic varied stress. *Neuroimmunomodulation*, 2001; 9: 193-202
- [67] Saint-Mezard P., Chavagnac C., Bosset S., Ionescu M., Peyron E., Kaiserlian D., Nicolas J.F., Berard F.: Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions *in vivo*. *J. Immunol.*, 2003; 171: 4073-4080
- [68] Sanders V.M., Kohm A.P.: Sympathetic nervous system interaction with the immune system. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2002; 52: 17-41
- [69] Sapolsky R.M.: Pokonać stres. *Świat Nauki*, 2003; 10: 69-77
- [70] Seta K.A., Jansen H.T., Kreitel K.D., Lehman M., Behbehani M.M.: Cold water swim stress increases the expression of neurotensin mRNA in the lateral hypothalamus and medial preoptic regions of the rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2001; 86: 145-152
- [71] Shikhevich S.G., Os'kina I.N., Gulevich R.G.: Effect of repeated stress on the function of pituitary-adrenal and immune systems in gray rats selected for behavior. *Russ. Fiziol. Zh. Im I. M. Sechenova*, 2003; 89: 75-82
- [72] Shimizu T., Kawamura T., Miyaji C., Oya H., Bannai M., Yamamoto S., Weerasinghe A., Halder R.C., Watanabe H., Hatakeyama K., Abo T.: Resistance of extrathymic T cells to stress and the role of endogenous glucocorticoids in stress associated immunosuppression. *Scand. J. Immunol.*, 2000; 51: 285-292
- [73] Sternberg E.M., Gold P.W.: *Umysł a choroba*. Świat Nauki, wydanie specjalne, 2003; 1: 94-101
- [74] Takeuchi T., Hayashida K., Inagaki H., Kuwahara M., Tsubone H., Harada E.: Opioid mediated suppressive effect of milk-derived lactoferrin on distress induced by maternal separation in rat pups. *Brain Res.*, 2003; 979: 216-224
- [75] Teunis M.A., Heijnen C.J., Sluyter F., Bakker J.M., Van Dam A.M., Hof M., Cools A.R., Kavelaars A.: Maternal deprivation of rat pups increases clinical symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis at adult age. *J. Neuroimmunol.*, 2002; 133: 30-38
- [76] Tomaszewska D., Przekop F.: The immune-neuro-endocrine interactions. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1997; 48: 139-158
- [77] Tordjman S., Carlier M., Cohen D., Cesselin F., Bourgoin S., Colas-Linhart N., Petiet A., Perez-Diaz F., Hamon M., Roubertoux P.L.: Aggression and the three opioid families (endorphins, enkephalins, and dynorphins) in mice. *Behav. Genet.*, 2003; 33: 529-536
- [78] Tournier J.N., Mathieu J., Maillfert Y., Multon E., Drouet C., Jouan A., Drouet E.: Chronic restraint stress induces severe disruption of the T-cell specific response to tetanus toxin vaccine. *Immunology*, 2001; 102: 87-93
- [79] Tuchscherer M., Kanitz E., Otten W., Tuchscherer A.: Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2002; 86: 195-203
- [80] Wakikawa A., Utsuyama M., Wakabayashi A., Kitagawa M., Hirokawa K.: Age-related alteration of cytokine production profile by T cell subsets in mice: a flow cytometric study. *Exp. Gerontol.*, 1999; 34: 231-242
- [81] Wang H.Y., Xin Z., Tang H., Ganea D.: Vasoactive intestinal peptide inhibits IL-4 production in murine T cells by a post-transcriptional mechanism. *J. Immunol.*, 1996; 156: 3243-3253
- [82] Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M.: Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; 20: 125-163
- [83] Weiner H.L.: Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol. Today*, 1997; 8: 335-343
- [84] Wurtman R.J.: Stress and the adrenocortical control of epinephrine synthesis. *Metabolism*, 2002; 51: 11-14
- [85] Zavala F.: Benzodiazepines, anxiety and immunity. *Pharmacol. Ther.*, 1997; 75: 199-216
- [86] Zhang D., Kishihara K., Wang B., Mizobe K., Kubo C., Nomoto K.: Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Th1 cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes*. *J. Neuroimmunol.*, 1998; 92: 139-151
- [87] Zhou D., Kusnecov A.W., Shurin M.R., DePaoli M., Rabin B.S.: Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 1993; 133: 2523-2530
- [88] Zych-Twardowska E., Wajgt A.: Blood levels of selected hormones in patients with multiple sclerosis. *Med. Sci. Monit.*, 2001; 7: 1005-1012