

Wpływ wysiłku fizycznego na odpowiedź immunologiczną – wybrane zagadnienia

Impact of exercise on immune response – selected issues

MARCIN KUROWSKI, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Wysiłek fizyczny ma wielokierunkowy wpływ na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. Regularny umiarkowany wysiłek fizyczny stymuluje mechanizmy odpornościowe, podczas gdy powtarzalny intensywny wysiłek może prowadzić do zwiększonej podatności na infekcje. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania problematyką wpływu wysiłku fizycznego na sprawność mechanizmów odpornościowych. W pracy zaprezentowano wybrane zagadnienia związane z wpływem wysiłku fizycznego o różnym natężeniu na odpowiedź humoralną i komórkową swoistą oraz nieswoistą. Omówiono także zjawisko przewlekłego procesu zapalnego o minimalnym nasileniu (*chronic low-grade inflammation*) w drogach oddechowych oraz jego możliwy związek z epizodami infekcji dróg oddechowych.

Słowa kluczowe: wysiłek fizyczny, infekcje, odporność nieswoista, odporność swoista, odpowiedź humoralna, odpowiedź komórkowa

Summary

Physical exercise has a multi-directional impact on immune response mechanisms. Regularly practiced moderate exercise stimulates immunocompetence, whereas repeated intensive exercise may lead to increased susceptibility to infections. Recently, the issue of influence of exercise on immune system has been drawing much interest. This review presents selected aspects of the influence of physical exercise of different intensity upon humoral and cellular, innate and acquired immunity. The issue of chronic low-grade inflammation in the airways and its possible association with airway infection episodes has also been discussed.

Keywords: exercise, infections, innate immunity, acquired immunity, humoral immune response, cellular immune response

© Alergia Astma Immunologia 2014, 19 (3): 144-149

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 27.08.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Marcin Kurowski

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii,
Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii,
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
92-213 Łódź
ul. Pomorska 251

Wstęp

Wysiłek fizyczny, zarówno krótkotrwały jak i wykonywany regularnie w dłuższym okresie czasu wpływa istotnie na czynność układu odpornościowego. Wpływ ten, z punktu widzenia odporności przeciwiinfekcyjnej, może być zarówno korzystny, jak i szkodliwy. Oddziaływanie wysiłku dotyczy większości mechanizmów odpowiedzialnych za zapewnienie ochrony przed szkodliwymi patogenami, a pozytywny bądź negatywny jego wpływ obserwuje się w odniesieniu zarówno do mechanizmów nieswoistych, jak i swoistych humoralnych oraz komórkowych. Już pojedyncze, intensywne obciążenie wysiłkiem wywiera wpływ na mechanizmy immunologiczne, a wpływ ten nasila się w czasie długotrwałego lub powtarzalnego wysiłku fizycznego. W przypadku sportowców oddziaływanie wysiłku fizycznego na układ immunologiczny różni się istotnie w zależności od charakteru obciążenia treningowego. Uważa się, że regularny umiarkowany wysiłek fizyczny stymulu-

je mechanizmy odpornościowe, podczas gdy powtarzalny, intensywny wysiłek prowadzi do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej, a tym samym zwiększonej podatności na infekcje. Warto jednak zaznaczyć, że zagadnienia te wciąż są przedmiotem dyskusji, a jednoznaczne wnioski nie zostały jeszcze wyciągnięte [1]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania problematyką wpływu wysiłku fizycznego na sprawność mechanizmów odpornościowych [2], co przejawia się wzrostem liczby publikacji z tej dziedziny. Powstało także towarzystwo naukowe skupiające badaczy zainteresowanych immunologią wysiłku i wydające własne czasopismo „*Exercise Immunology Review*” (Impact Factor 2013 – 9,929). W roku 2011 grupa ekspertów opublikowała opracowanie zawierające aktualny stan wiedzy, omawiające istniejące kontrowersje oraz sugerujące kierunki przyszłych badań w obszarze immunologii wysiłku fizycznego [1,3].

Wysiłek fizyczny a komórkowe mechanizmy odporności nieswoistej

Mechanizmy nieswoiste odpowiedzi immunologicznej stanowią pierwszą linię obrony organizmu przed zagrożeniami wewnątrz- i zewnątrzpochodnymi. Wysiłek fizyczny, zarówno krótkotrwały, jak i przewlekły, poprzez aktywację szeregu fizjologicznych mechanizmów organizmu człowieka wpływa na pobudzenie lub pojawienie się czynników modyfikujących aktywność tej odpowiedzi. Pod wpływem wzmożonego wysiłku fizycznego zwiększa się metabolizm, zachodzi indukcja stresu oksydacyjnego, wzrasta synteza i uwalnianie białek szoku cieplnego, amin katecholowych, kortyzolu oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1. Zjawiska te wielokierunkowo wpływają na różne aspekty odpowiedzi nieswoistej. Wskutek zmian ekspresji receptorów Toll-podobnych oraz receptorów „zmiataczy” (*scavenger*) modyfikacji ulega proces rozpoznawania patogenów. Migracja i zasiedlanie mogą podlegać regulacji na skutek oddziaływania wysiłku fizycznego na procesy hematopoezy, apoptozy bądź na ekspresję cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek immunokompetentnych. Modyfikacji pod wpływem wysiłku fizycznego podlegają również docelowe mechanizmy efektorowe eliminacji patogenów: zabijanie wewnątrzkomórkowe, obróbka i prezentacja antygenów oraz synteza i wydzielanie cytokin (ryc. 1).

Wpływ wysiłku fizycznego na mechanizmy odpowiedzi nieswoistej jest różny w zależności od tego, czy jest to wysiłek intensywny i krótkotrwały, czy przewlekły i regularny.

Wysiłek krótkotrwały

Krótkotrwały intensywny wysiłek fizyczny w ciągu pierwszych 30 minut po jego zakończeniu prowadzi do znacznego, lecz przemijającego wzrostu liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej. Liczba neutrofilów ponownie wzrasta kilka godzin później, lecz w wolniejszym tempie, zależnym od intensywności oraz czasu trwania wysiłku [4]. Początkowa neutrofilia jest efektem uwolnienia komórek z puli obwodowej na skutek działania amin katecholowych, natomiast wolniejszy późny wzrost jest efektem działania kortyzolu na szpik kostny. Epizod intensywnego wysiłku prowadzi do spikudzenia spontanicznej degranulacji neutrofilów, wzmacnia ich właściwości fagocytarne oraz stymuluje wybuch tlenowy. Jednocześnie jednak intensywny wysiłek fizyczny wiąże się z obniżoną reaktywnością granulocytów obojętnochłonnych na stymulację egzogenną, w tym bakteryjną [4-6].

Około 2 godzin po epizodzie intensywnego wysiłku obserwuje się wzrost liczby monocytów będący skutkiem ich przesunięcia z puli brzeżnej do krążenia obwodowego. Zjawisko to zachodzi pod wpływem kortyzolu i amin katecholowych. W kontekście intensywnego wysiłku fizycznego obserwuje się także zmiany ekspresji powierzchniowych receptorów monocytów: wzrasta odsetek monocytów o fenotypie „prozapalnym” CD14+/CD16+ w odróżnieniu się od dominujących w warunkach spoczynkowych monocytów „klasycznych” CD14+/CD16- [7]. Ostry intensywny wysiłek fizyczny związany jest także ze zmniejszeniem ekspresji niektórych receptorów rozpoznających wzorce molekularne patogenów (*pattern recognition receptors*, PRR) na

powierzchni monocytów. Dotyczy to receptorów toll-podobnych (TLR) typu 1, 2 i 4 oraz cząsteczek CD14, których ligandem jest bakteryjny lipopolisacharyd (LPS) [7,8].

W nielicznych badaniach wykazano, że ostry wysiłek fizyczny powoduje wzrost liczby krążących komórek dendrytycznych, zarówno mieloidalnych, jak i plazmacytoidalnych. Wzrostowi liczby komórek dendrytycznych w krążeniu obwodowym nie towarzyszy wzrost ekspresji cząsteczek kostymulujących (CD80, CD83, CD86) na ich powierzchni [9-11]. Podobnie jak inne leukocyty, także komórki NK (CD3-CD16+CD56+) ulegają pod wpływem ostrego wysiłku szybkiej mobilizacji do krążenia obwodowego, co związane jest ze zmniejszeniem ekspresji cząsteczek adhezyjnych pod wpływem wydzielanych w odpowiedzi na wysiłek katecholamin [12,13]. Zgodnie z danymi zawartymi w opublikowanej w 1999 metaanalizie 94 prac opisujących wpływ wysiłku fizycznego na liczebność komórek NK [13] – po początkowym wzroście ich liczby w krążeniu obwodowym obserwuje się spadek liczby komórek NK do wartości mniejszych niż połowa wartości wyjściowej; po kilku godzinach liczba komórek NK powraca do wartości wyjściowych, chyba że mamy do czynienia z wysiłkiem ponadprzeciętnie intensywnym lub znacznie przedłużonym.

Opisywano także różnice w liczbie mobilizowanych komórek NK pomiędzy subpopulacjami CD56^{bright} i CD56^{dim}. W kontekście intensywnego krótkotrwałego wysiłku fizycznego obserwuje się większą mobilizację komórek NK CD56^{dim}. Z faktu tego, że względu na słabiej zaznaczone właściwości cytotoksyczne komórek CD56^{dim} może wynikać mniejsza zdolność obrony przed patogenami w okresie podczas i bezpośrednio po intensywnym epizodzie wysiłku fizycznego. W okresie regeneracji (*recovery*) po intensywnym wysiłku obserwuje się ponowny wzrost liczebności subpopulacji NK CD56^{bright} [14].

Wkrótce po jednorazowym epizodzie wysiłku fizycznego zarówno o umiarkowanej, jak i dużej intensywności obserwuje się 50-100% wzrost efektu cytotoksycznego komórek NK (*NK cell cytotoxicity*, NKCC) [15,16]. Taki wzrost cytotoxyczności jest jednak w przeważającej mierze efektem zwiększenia całkowitej liczby obwodowych komórek NK. Co więcej, analiza zmian cytotoxyczności w odniesieniu do pojedynczych komórek wskazuje, że cytotoxyczność ta



Ryc. 1. Potencjalne kierunki wpływu wysiłku fizycznego na mechanizmy nieswoistej odpowiedzi immunologicznej (według [1], zmodyfikowane)

nie ulega większym zmianom, z wyjątkiem sytuacji, gdy wysiłek jest długotrwały i o ponadprzeciętnej intensywności. W takiej sytuacji można zaobserwować odwrotne zjawisko: kilkugodzinne zahamowanie właściwości cytotoksycznych komórek NK, co prawdopodobnie przyczynia się do zwiększonej podatności na infekcje obserwowanej bezpośrednio po natężonym wysiłku [17].

Wysiłek regularny

Regularny wysiłek o umiarkowanej intensywności zazwyczaj nie wpływa znacząco na liczbę neutrofilów [17]. Interesujące są jednak spostrzeżenia dotyczące zmniejszenia liczby neutrofilów w krwi obwodowej w kontekście wysiłku fizycznego u osób, u których toczy się przewlekły proces zapalny, jak również zmniejszenia liczebności neutrofilów w miejscu procesu zapalnego [18]. W zależności od kontekstu klinicznego, efekt taki może mieć działanie dobroczynne bądź szkodliwe. W przypadku wysiłku regularnego, lecz o znacznej intensywności, do niekorzystnych następstw zmian w zakresie odpowiedzi immunologicznej związanej z granulocytami obojętnochłonnymi może przyczyniać się zmniejszenie wybuchu oddechowego wewnątrz tych komórek związane zarówno z epizodycznym, jak i przewlekłym intensywnym wysiłkiem fizycznym [19,20].

U osób ćwiczących regularnie z umiarkowaną intensywnością stwierdza się mniejszą reaktywność monocytów na bodźce egzogenne, takie jak bakteryjny LPS. Zmniejszona jest także ekspresja receptorów TLR4 oraz odsetek monocytów o „zapalnym” fenotypie CD14+/CD16+ [cyt. wg 1]. Nie do końca ustalone pozostaje jednak znaczenie zmian właściwości monocytów - stanowiących relatywnie niewielką część wszystkich leukocytów - w ogólnoustrojowym przeciwzapalnym efekcie wysiłku fizycznego.

Wpływ przewlekłego wysiłku fizycznego na komórki dendrytyczne (DC) został, jak dotąd, przebadany jedynie na zwierzętach. Według Liao i wsp. w modelu szczurzym liczba komórek dendrytycznych wzrasta w związku z regularnym wysiłkiem, jednak wzrostowi temu nie towarzyszy zmiana ekspresji cząsteczek kostymulujących [21]. Z kolei inni autorzy, również na modelu zwierzęcym, opisują zmiany czynnościowe dotyczące komórek dendrytycznych w warunkach przewlekłego wysiłku fizycznego polegające na zwiększeniu powierzchniowej ekspresji MHC klasy II, zdolności do indukcji proliferacji limfocytów oraz syntezy IL-12 [22]. Ze względu na istotną rolę komórek dendrytycznych na wczesnych etapach regulacji odpowiedzi immunologicznej, zmiany czynnościowe DC u ludzi, w kontekście wysiłku fizycznego i powinny stać się przedmiotem zainteresowania badaczy.

Wpływ umiarkowanego lecz regularnego wysiłku na liczbę i czynność komórek NK również jest przedmiotem kontrowersji ze względu na niewielką liczbę opublikowanych badań dotyczących tego problemu. Omawiane we wspomnianym stanowisku badania przeprowadzone z udziałem niewielkich grup osób prowadzących siedzący tryb życia wykazały umiarkowany wzrost cytotoksyczności komórek NK po wdrożeniu interwencji polegającej na regularnym wysiłku fizycznym o umiarkowanym nasileniu [1]. Badania większych grup przyniosły jednak sprzeczne wyniki. Pod

wpływem wdrożenia przewlekłego programu treningowego o nasileniu umiarkowanym, cytotoksyczna aktywność komórek NK wzrastała bądź pozostała bez zmian [23,24].

Wysiłek fizyczny a mechanizmy odpowiedzi humoralnej

Jednym z charakterystycznych zjawisk związanych z wysiłkiem fizycznym jest osłabienie efektywności zarówno nieswoistych, jak i swoistych humoralnych mechanizmów odporności związanych z błonami śluzowymi. Przejawia się ono przede wszystkim zmniejszeniem stężenia wydzielniczej immunoglobuliny A (sIgA) w ślinie. Ostatnio podnosi się również rolę innych obecnych w ślinie nieswoistych białek przeciwbakteryjnych w kontekście osłabienia odporności przeciwwakcyjnej w kontekście intensywnego wysiłku fizycznego [cyt. wg 1]. W wielu badaniach obserwowano zwiększoną podatność na infekcje układu oddechowego w okresie następującym bezpośrednio po starcie w biegach długodystansowych [25-28]. Co więcej, obserwowano także związek zmniejszonych stężeń sIgA u sportowców ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów infekcji układu oddechowego [29,30].

W okresach intensywnego treningu zarówno sportowe [29-32], jak i będącego elementem szkolenia żołnierzy [33-35], obserwuje się zmiany stężeń IgA w ślinie; zazwyczaj zmniejszenie stężenia sIgA idzie w parze ze zwiększoną podatnością na infekcje, chociaż taka zależność nie zawsze jest wyraźnie zaznaczona [1]. W interpretacji wyników badań nad wpływem intensywnego krótkotrwałego wysiłku na stężenia sIgA oraz podatność na infekcje pod uwagę wziąć należy wpływ innych niż intensywne obciążenie wysiłkiem czynników na stężenie immunoglobuliny A w ślinie. Do czynników tych zaliczamy: typ wysiłku, jego intensywność i czas trwania, jak również ogólną kondycję fizyczną badanej osoby. W przypadku bardzo intensywnych programów treningowych pod uwagę wziąć należy również dodatkowe czynniki wpływające na sprawność mechanizmów immunologicznych, takie jak zwiększony wydatek energetyczny, deprywacja snu, wysokość nad poziomem morza czy też czynniki stresowe związane z presją psychiczną [1,3,36,37].

Umiarkowana aktywność fizyczna jako element zmiany nawyków u osób wcześniej prowadzących siedzący tryb życia powoduje zwiększenie stężenia sIgA w ślinie. Fakt ten stanowi kolejne potwierdzenie korzystnych przeciwzapalnych i immunomodulujących właściwości regularnie podejmowanego wysiłku fizycznego o umiarkowanym natężeniu [38,39].

W odniesieniu do surowicznych stężeń immunoglobulin obserwuje się sprzeczne wyniki badań. Stężenia IgG według wielu autorów wzrastają u uprawiających sporty wytrzymałościowe zarówno bezpośrednio po intensywnym wysiłku, jak i na przestrzeni dłuższych okresów obserwacji [40-43], w badaniach opublikowanych przez inne zespoły obserwowano jednak istotne spadki surowicznych stężeń IgG w kontekście intensywnego wysiłku (bieg na 75 km, trzytygodniowe treningi w ramach zgrupowania rugbystów, 14-tygodniowy codzienny trening biegaczy) [44-47].

Podobnie niejednoznaczne wyniki obserwuje się w od-

niesieniu do IgM: opisano zarówno obniżenie [40,44-46], jak i wzrost [41,48] surowiczych stężeń tej klasy przeciwciał w warunkach intensywnego wysiłku. Nieliczne badania, w których oceniano stężenia IgD w surowicy również przyniosły sprzeczne wyniki [40,41]. Zmiany dotyczące stężeń IgE w warunkach intensywnego wysiłku również nie były przedmiotem wielu badań. W przypadku tej klasy immunoglobulin odnotowywano dużą międzyosobniczą zmienność w zakresie odpowiedzi na intensywny wysiłek, co wiąże się prawdopodobnie z zależnością produkcji IgE od uwarunkowań genetycznych i ich rolą w rozwoju reakcji nadwrażliwości alergicznej [40].

Cytokiny, proces zapalny i podatność na infekcje a wysiłek fizyczny

Wysiłek fizyczny jest bodźcem indukującym syntezę i uwalnianie wielu cytokin. Jak już wspomniano wcześniej, wysiłek fizyczny może mieć działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Odpowiedź cytokinowa na bodziec w postaci intensywnego wysiłku różni się od odpowiedzi obserwowanej w czasie ostrego epizodu infekcyjnego. W odpowiedzi na bodziec wysiłkowy nie obserwuje się wzrostu surowiczych stężeń TNF- α oraz rozpuszczalnej formy jego receptora (TNF-R) [49,50].

Chociaż regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny wywiera, jak wspomniano, efekt przeciwzapalny, to jednak pojedynczy epizod intensywnego treningu wiąże się ze wzrostem wydzielania białek ostrej fazy oraz cytokin o działaniu prozapalnym (IL-6, IL-1 β , MIP-1 α , IL-8). Zaobserwowano także, wtórny w stosunku do tego zjawiska, wzrost surowiczych stężeń cytokin o działaniu przeciwzapalnym, np. IL-10, IL-1RA [1,50-55].

Intensywnemu wysiłkowi towarzyszy także hiperwentylacja, której bezpośrednim następstwem jest zjawisko naprzemiennego ogrzewania i ochładzania dróg oddechowych. Prowadzi to do dehydratacji komórek nabłonka oddechowego, a następnie do stresu hiperosmolarnego, którego efektem jest wzmożone wydzielanie chemokin, takich jak RANTES i IL-8, powodujących nasiloną migrację leukocytów do dróg oddechowych. Intensywny wysiłek fizyczny powoduje przechylenie równowagi Th1/Th2 na korzyść limfocytów Th2; wynika to ze zmniejszenia odsetka komórek populacji Th1, podczas gdy odsetek limfocytów Th2 pozostaje bez zmian. Zaburzenie równowagi Th1/Th2 u osób uprawiających sport wyczynowy może odgrywać istotną rolę w zwiększeniu podatności na infekcje dróg oddechowych. Uwalniane podczas wysiłku kortyzol i adrenalina zmniejszają natężenie odpowiedzi Th1-zależnej. Z kolei wydzielana przez kurczące się włókna mięśniowe IL-6 bezpośrednio stymuluje odpowiedź związaną z limfocytami Th2 oraz zmniejsza nasilenie procesu zapalnego. Działanie IL-6 w kierunku zmniejszenia odpowiedzi Th1 i zwiększenia Th2 prawdopodobnie prowadzi – u osób poddawanych intensywnemu treningowi – do zmniejszenia skuteczności mechanizmów ochrony przeciwwirusowej [56,57].

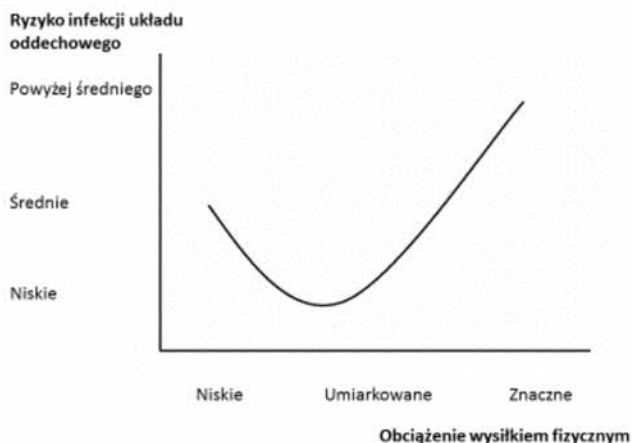
W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych zaobserwowano zwiększoną częstość infekcji układu oddechowego u sportowców wyczynowych [25-28,58,59].

Związek natężenia wysiłku z podatnością na infekcje układu oddechowego obrazuje tzw. model „krzywej J” (*J-shaped curve model*) (ryc. 2). Zakłada on, że o ile umiarkowana aktywność fizyczna wpływa korzystnie na odpowiedź immunologiczną, to długotrwały, powtarzalny wysiłek na poziomie wyczynowym wywołuje efekt wręcz przeciwny [1,60,61].

Sportowcy wyczynowi zgłaszają częste występowanie objawów infekcji górnych lub dolnych dróg oddechowych, które nie zawsze są potwierdzane w badaniu lekarskim. Spence i wsp. [59] analizowali 37 epizodów infekcyjnych u 28 sportowców wyczynowych i rekreacyjnych identyfikując patogen wirusowy (*rhinovirus*, *adenovirus*) bądź bakteryjny (*Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) tylko w przypadku 11 epizodów. Wyniki badań innych zespołów świadczą natomiast o tym, że identyfikacja patogenu możliwa jest średnio w ok. 45% epizodów infekcyjnych w obrębie górnych dróg oddechowych [62].

Koncepcję przewlekłego zapalenia o niewielkim nasileniu (*chronic low-grade inflammation*) rozszerzono ostatnio na drogi oddechowe u sportowców wyczynowych. Proces zapalny pozostaje pod kontrolą utrzymywaną dzięki obecności dwu antagonistycznych zjawisk. Z jednej strony mamy do czynienia ze zwiększonym napływem neutrofilów na skutek uwalniania czynników chemotaktycznych podczas stresu hiperosmolarnego, natomiast z drugiej strony zaobserwowano zmniejszoną ekspresję oraz oddzielanie cząstek selektyny L na powierzchni neutrofilów bezpośrednio po wysiłku fizycznym. Interesująca wydaje się hipoteza zakładająca, że epizody infekcyjne, z jakimi mamy do czynienia u sportowców wyczynowych są związane z przemijającą utratą kontroli organizmu nad wymiennymi procesami. Taki właśnie mechanizm kryć miałyby się – według tej hipotezy – za tymi epizodami zaostrzeń objawów ze strony górnych dróg oddechowych, w przebiegu których nie udało się zidentyfikować zakaźnego czynnika etiologicznego [63].

Natężenie procesu zapalnego związane jest także z przeciwzapalnym i immunomodulującym działaniem białka komórek Clary (CC16). W opublikowanych ostatnio badaniach



Ryc. 2. Model „krzywej J” przedstawiający zależność między obciążeniem wysiłkiem fizycznym a ryzykiem infekcji górnych dróg oddechowych (według [26,61], zmodyfikowane)

u sportowców wyczynowych (w porównaniu z kontrolną populacją ogólną) wykazaliśmy zmniejszone surowicze stężenie tego białka [64], niezależnie od uprawianej dyscypliny ani reżimu treningowego. Co więcej, sportowcy często chorujący na infekcje układu oddechowego mieli istotnie mniejsze stężenie CC16 w porównaniu z pozostałymi sportowcami, a zmniejszone stężenie CC16 w surowicy (poniżej 5 ng/ml) było związane z ponad dwukrotnie zwiększonym ryzykiem występowania częstych infekcji układu oddechowego. Dalsze badania powinny pozwolić na potwierdzenie znaczenia CC16 jako biomarkera podatności na infekcje oraz ewentualne odkrycie nowych biomarkerów.

Podsumowanie

Wiele aspektów wpływu wysiłku zarówno intensywnego i krótkotrwałego, jak i regularnego o umiarkowanym natężeniu na czynność układu odpornościowego pozostaje wciąż niezbadane. Badania nad wpływem powysiłkowych zmian odpowiadzi nieswoistej na podatność na infekcje wirusowe znaj-

dują się w stadium początkowym. Niewiele wiadomo również na temat wpływu wysiłku na migracje komórek immunokompetentnych i na ewentualne zmiany w podatności na infekcje. Regularny wysiłek fizyczny wywiera efekt przeciwzapalny [65], jednak dokładne mechanizmy leżące u podstaw tego zjawiska pozostają wciąż przedmiotem badań [1]. Zagadnienia związane z immunologią wysiłku fizycznego budzą coraz większe zainteresowanie zarówno naukowców, jak i lekarzy praktyków oraz innych osób związanych pośrednio lub bezpośrednio ze sportem uprawianym zarówno na poziomie wyczynowym, jak i amatorskim. Ze względu na masowe uprawianie rekreacyjnego wysiłku fizycznego, jak i duże emocje, jakie powszechnie wywołuje rywalizacja sportowców wyczynowych, wpływ wysiłku na stan odporności zasługuje na szerokie zainteresowanie badaczy. Wpływ wysiłku na układ oddechowy w kontekście nadreaktywności, objawów astmy oraz podatności na infekcje zasługuje natomiast na szczególną uwagę ze względu na możliwy istotny wpływ na osiągnięte wyniki sportowe.

Piśmiennictwo

- Walsh N, Gleeson M, Shephard R i wsp. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17: 6-63.
- Shephard R. Development of the discipline of exercise immunology. *Exerc Immunol Rev* 2010; 16: 194-222.
- Walsh N, Gleeson M, Pyne D i wsp. Position statement. Part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17: 64-103.
- Peake J. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol Rev* 2002; 8: 49-100.
- Peake J, Suzuki K. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise induced oxidative stress. *Exerc Immunol Rev* 2004; 10: 129-41.
- Robson P, Blannin A, Walsh N i wsp. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med* 1999; 20: 128-35.
- Steppich B, Dayyani F, Gruber R i wsp. Selective mobilization of CD14(+)/CD16(+) monocytes by exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C578-C86.
- Hong S, Mills P. Effects of an exercise challenge on mobilization and surface marker expression of monocyte subsets in individuals with normal vs. elevated blood pressure. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 590-9.
- Edwards A, Bacon T, Elms C i wsp. Changes in the populations of lymphoid cells in human peripheral blood following physical exercise. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 420-7.
- Ho C, Lopez J, Vuckovic S i wsp. Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts. *Blood* 2001; 98: 140-5.
- Suchánek O, Podrazil M, Fischerová B i wsp. Intensive physical activity increases peripheral blood dendritic cells. *Cell Immunol* 2010; 266: 40-5.
- Timmons B, Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exerc Immunol Rev* 2008; 14: 8-23.
- Shephard R, Shek P. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med* 1999; 28: 177-95.
- Timmons B, Tarnopolsky M, Bar-Or O. Sex-based effects on the distribution of NK cell subsets in response to exercise and carbohydrate intake in adolescents. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1513-9.
- Gannon G, Shek P, Shephard R. Natural killer cells: modulation by intensity and duration of exercise. *Exerc Immunol Rev* 1995; 1: 26-48.
- Woods J, Evans J, Wolters B i wsp. Effects of maximal exercise on natural killer (NK) cell cytotoxicity and responsiveness to interferon-alpha in the young and old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53: B430-B7.
- Gleeson M, Bishop N. The T cell and NK cell immune response to exercise. *Ann Transplant* 2005; 10: 43-8.
- Michishita R, Shono N, Inoue T i wsp. Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women. *Am J Med Sci* 2010; 339: 152-6.
- Hack V, Strobel G, Weiss M, Weicker H. PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on training period. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1731-5.
- Pyne D, Baker M, Fricker P i wsp. Effects of an intensive 12-wk training program by elite swimmers on neutrophil oxidative activity. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 536-42.
- Liao H, Chiang L, Yen C i wsp. Effect of a periodized exercise training and active recovery program on antitumor activity and development of dendritic cells. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46: 307-14.
- Chiang L, Chen Y, Chiang J i wsp. Modulation of dendritic cells by endurance training. *Int J Sports Med* 2007; 28: 798-803.
- Campbell P, Wener M, Sorensen B i wsp. Effect of exercise on in vitro immune function: a 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 104: 1648-55.
- Fairey A, Courneya K, Field C i wsp. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1534-40.
- Nieman D. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 128-39.
- Nieman D, Johanssen L, Lee J. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sports Med Phys Fitness* 1989; 29: 289-96.
- Peters E, Bateman E. Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. An epidemiological survey. *S Afr Med J* 1983; 64: 582-4.
- Robson-Ansley P, Howatson G, Tallent J i wsp. Prevalence of allergy and upper respiratory tract symptoms in runners of London Marathon. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 999-1004.

29. Fahlman M, Engels H. Mucosal IgA and URTI in American college football players: a year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 374-80.
30. Gleeson M, McDonald W, Pyne D i wsp. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 67-73.
31. Gleeson M, McDonald W, Cripps A i wsp. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 210-6.
32. Neville V, Gleeson M, Folland J. Salivary IgA as a risk factor for upper respiratory infections in elite professional athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1228-36.
33. Carins J, Booth C. Salivary immunoglobulin-A as a marker of stress during strenuous physical training. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 1203-7.
34. Tiollier E, Gomez-Merino D, Burnat P i wsp. Intense training: mucosal immunity and incidence of respiratory infections. *Eur J Appl Physiol* 2005; 93: 421-8.
35. Whitham M, Laing S, Dorrington M i wsp. The influence of an arduous military training program on immune function and upper respiratory tract infection incidence. *Mil Med* 2006; 171: 703-9.
36. Oliver S, Laing S, Wilson S i wsp. Salivary immunoglobulinA response at rest and after exercise following a 48 h period of fluid and/or energy restriction. *Br J Nutr* 2007; 97: 1109-16.
37. Bishop N, Gleeson M. Acute and chronic effects of exercise on markers of mucosal immunity. *Front Biosci* 2009; 14: 4444-56.
38. Akimoto T, Kumai Y, Akama T i wsp. Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. *Br J Sports Med* 2003; 37: 76-9.
39. Klentrou P, Cieslak T, MacNeil M i wsp. Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87: 153-8.
40. McKune A, Smith L, Semple S, Wadde A. Influence of ultra-endurance exercise on immunoglobulin isotypes and subclasses. *Br J Sports Med* 2005; 39: 665-70.
41. Petibois C, Cazorla G, Deleris G. The biological and metabolic adaptations to 12 months training in elite rowers. *Int J Sports Med* 2003; 24: 36-42.
42. Poortmans J. Serum protein determination during short exhaustive physical activity. *J Appl Physiol* 1971; 30: 190-2.
43. Poortmans J, Haralambie G. Biochemical changes in a 100 km run: proteins in serum and urine. *Eur J Physiol* 1979; 40: 245-54.
44. Hejazi K, Hosseini S. Influence of selected exercise on serum immunoglobulin, testosterone and cortisol in semi-endurance elite runners. *Asian J Sports Med* 2012; 3: 185-92.
45. Israel S, Buhl B, Neumann G. Die Konzentration der Immunglobuline A, G und M im Serum bei trainierten und untrainierten sowie nach verschiedenen sportlichen Ausdauerleistungen. *Med Sport (Berlin)* 1982; 22: 225-31.
46. Mashiko T, Umeda T, Nakaji S, Sugawara K. Effects of exercise on the physical condition of college rugby players during summer training camp. *Br J Sports Med* 2004; 38: 186-90.
47. Nehlsen-Cannarella S, Nieman D, Jessen J i wsp. The effects of acute moderate exercise on lymphocyte function and serum immunoglobulin levels. *Int J Sports Med* 1991; 12: 391-8.
48. Nieman D, Nehlsen-Cannarella S. The effects of acute and chronic exercise and immunoglobulins. *Sports Med* 1991; 11: 183-201.
49. Starkie R, Ostrowski S, Jauffred S i wsp. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003; 17: 884-6.
50. Pedersen B, Fischer C. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 152-6.
51. Nielsen A, Pedersen B. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 833-9.
52. Nieman D, Dumke C, Henson D i wsp. Immune and oxidative changes during and following the Western States Endurance Run. *Int J Sports Med* 2003; 24: 541-7.
53. Nieman D, Henson D, Smith L i wsp. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol* 2001; 91: 109-14.
54. Cox A, Pyne D, Saunders P i wsp. Cytokine responses to treadmill running in healthy and illness-prone athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1918-26.
55. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M i wsp. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev* 2002; 8: 6-48.
56. Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 659-65.
57. Lancaster G, Halson S, Khan Q i wsp. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev* 2004; 10: 91-106.
58. Moreira A, Delgado L, Moreira P, Haahtela T. Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections? *Br Med Bull* 2009; 90: 111-31.
59. Spence L, Brown W, Pyne D i wsp. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. 2007; 39: 577-86.
60. Nieman D, Nehlsen-Cannarella S. Exercise and Infection. In: Watson R, Eisinger M, eds. *Exercise and Disease*. Boca Raton: CRC Press; 1992: 121-48.
61. Gleeson M. (red.) *Immune Function in Sport and Exercise*. Edinburgh: Elsevier; 2006.
62. Bermon S. Airway inflammation and upper respiratory tract infection in athletes: is there a link? *Exerc Immunol Rev* 2007; 13: 6-14.
63. Mathur N, Pedersen B. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm* 2008; doi:10.1155/2008/109502.
64. Kurowski M, Jurczyk J, Jarzębska M i wsp. Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. *Respir Res* 2014; 15: 45.
65. Petersen A, Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-62.