

Fizjologia sem. II wykład 3 – 29.05.2026

Spis zagadnień

1. Płeć człowieka – definicja, poziomy i determinanty biologiczne
2. Różnicowanie płciowe w życiu płodowym – rola genu SRY i hormonów
3. Cechy płciowe pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe
4. Cykl miesięczny – fazy, hormony i mechanizmy regulacyjne
5. Regulacja hormonalna u mężczyzn – oś podwzgórze–przysadka–gonady
6. Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej
7. Komórki układu odpornościowego – granulocyty, agranulocyty, limfocyty
8. Przeciwciała, układ dopełniacza i główny układ zgodności tkankowej (MHC/HLA)
9. Alergia – mechanizm reakcji nadwrażliwości typu I
10. Psychoneuroimmunologia – powiązania układu nerwowego, hormonalnego i odpornościowego
11. Stres – definicja, rodzaje, skala Holmesa i Rahe oraz choroby stresozależne
12. Wpływ stresu na układ odpornościowy – mechanizmy i dowody badawcze
13. Warunkowanie układu odpornościowego i rola emocji w regulacji odporności

1. Płeć człowieka – definicja, poziomy i determinanty biologiczne

Definicja płci

Płeć to złożona cecha biologiczna i psychologiczna, obejmująca różnice zarówno w budowie i funkcjonowaniu organizmu, jak i w sferze psychicznej. Oficjalna definicja podkreśla wielowymiarowość tego pojęcia, wskazując na pociąg płciowy, poczucie tożsamości oraz zachowania seksualne jako kluczowe elementy sfery psychicznej. Kształtowanie się cech płciowych rozpoczyna się już na etapie życia płodowego i przebiega wieloetapowo przez całe życie człowieka.

Poziomy determinacji płci

Płeć człowieka można rozpatrywać na kilku wzajemnie powiązanych poziomach:

Płeć genetyczna – określona przez zestaw chromosomów płciowych. Powszechnie przyjmuje się, że zestaw **XX** odpowiada płci żeńskiej, a **XY** płci męskiej. Jednak kluczowym elementem nie jest sam chromosom Y, lecz jeden niewielki gen – **gen SRY** (*sex-determining region Y*). Gen ten najczęściej zlokalizowany jest na chromosomie Y, ale zdarzają się przypadki, gdy jest on obecny na chromosomie X. Jeżeli gen SRY jest aktywny, niezależnie od zestawu chromosomów płciowych, rozwój przebiega w kierunku męskim.

Płeć gonadalna – rozwijająca się na podstawie płci genetycznej. Obejmuje wykształcenie jąder (u mężczyzn) lub jajników (u kobiet). To gonady są pierwszorzędowymi narządami płciowymi.

Płeć hormonalna – wyznaczana przez hormony produkowane przez gonady. Hormony te determinują różnicowanie się narządów płciowych i dalszy rozwój organizmu.

Płeć genitalna i fenotypowa – obejmuje wygląd zewnętrzny, takie cechy jak owłosienie, rozwój piersi, budowa ciała.

Płeć psychiczna – wewnętrzne poczucie przynależności do określonej płci, które może być niezależne od płci genetycznej czy gonadalnej.

Płeć społeczna – pełnione role płciowe w kontekście kulturowym i społecznym.

Rola genu SRY – szczegóły

Gen SRY jest kluczowym regulatorem różnicowania płciowego. Jego aktywność powoduje, że zawiązki gonad rozwijają się w kierunku jąder. Brak aktywności genu SRY (lub jego nieobecność) skutkuje rozwojem jajników. Co istotne, nie wystarczy sama obecność genu SRY – konieczna jest również obecność **receptorów dla testosteronu** w komórkach docelowych. Komórki muszą być zdolne do „odczytania” sygnału hormonalnego.

Przypadek kliniczny: zespół niewrażliwości na androgeny

Istnieją osoby, które posiadają aktywny gen SRY (a więc genetycznie są mężczyznami), jednak nie posiadają receptorów dla testosteronu. W takiej sytuacji komórki nie reagują na obecność testosteronu, a tkanki nie mogą różnicować się w kierunku męskim. Mogą natomiast odbierać sygnały estrogenowe płynące z nadnerczy (które wytwarzają estrogeny zarówno u płodów genetycznie męskich, jak i żeńskich). W rezultacie u takich osób

rozwijają się **żeńskie zewnętrzne narządy płciowe** – wyglądają one jak prawidłowo rozwinięte kobiety, jednak są bezpłodne, nie mają jajowodów ani macicy, a we wnętrzu ciała znajdują się jądra. Fakt bycia genetycznym mężczyzną ujawnia się zwykle dopiero wtedy, gdy dorastająca kobieta zgłasza się do lekarza z powodu braku miesiączki.

Zróźnicowanie płciowe mózgu

Struktury mózgowe również odmiennie kształtują się w trakcie rozwoju płciowego. Zróźnicowanie to rozpoczyna się około siódmego tygodnia życia płodowego. W przypadku płci męskiej poziom testosteronu w pierwszych miesiącach życia płodowego jest **około cztery razy wyższy** niż w całym dorosłym życiu – podobne stężenia odnotowuje się jedynie w okresie dojrzewania. Tak wysokie stężenia testosteronu powodują, że rozwój psychiczny przebiega w kierunku psychiki męskiej.

Jeśli embrión o płci genetycznej męskiej będzie pod wpływem zbyt małych stężeń testosteronu lub hormon ten nie będzie oddziaływał wystarczająco intensywnie, może nie dojść do męskiego ukierunkowania zmian w mózgu – mózg zachowa cechy żeńskie. Jest to główna przyczyna powstawania **transseksualizmu**. Zjawisko to jest szeroko opisywane w recenzowanej literaturze naukowej.

2. Różnicowanie płciowe w życiu płodowym – rola genu SRY i hormonów

Nieźróźnicowany układ rozrodczy płodu

Na początku życia płodowego zarodek posiada **nieźróźnicowany układ rozrodczy**, zawierający zawiązki zarówno narządów rozrodczych żeńskich, jak i męskich. Wyróżnia się dwa kluczowe układy przewodów:

- **Przewód śródnerczowy Wolffa** – zawiązek narządów rozrodczych męskich (oznaczany kolorem czerwonym na schematach anatomicznych)
- **Przewód okołośródnerczowy Müllera** – zawiązek narządów rozrodczych żeńskich (oznaczany kolorem niebieskim)

Mechanizm różnicowania płciowego u płodów męskich

Sekwencja zdarzeń u płodów z aktywnym genem SRY:

1. **Ekspresja genu SRY** → rozwój jąder z zawiązków gonad
2. **Produkcja testosteronu** przez rozwijające się jądra
3. Testosteron powoduje **przetwarzanie przewodów Wolffa** i ich przekształcenie w:
 - najądrza
 - nasieniowody
 - pęcherzyki nasienne
4. Równocześnie jądra produkują **substancję hamującą przewody Müllera** (AMH – hormon antymüllerowski), co powoduje zanik przewodów Müllera

Mechanizm różnicowania płciowego u płodów żeńskich

U płodów bez aktywnego genu SRY:

1. Zawiązki gonad przekształcają się w **jajniki**
2. **Brak testosteronu** powoduje zanik przewodów Wolffa
3. Przewody Müllera **przetwarzają** i przekształcają się w:
 - jajowody
 - macicę
 - pochwę
4. Zarodek pozostaje pod wpływem hormonów matki i rozwija się w kierunku żeńskim

Wieloetapowość i możliwe zaburzenia

Kształtowanie się płci jest procesem wieloetapowym, na który mogą wpływać różne czynniki:

- obecność lub brak genu SRY
- aktywność genu SRY
- poziom testosteronu
- obecność receptorów dla testosteronu w komórkach docelowych
- wpływ hormonów matki
- czynniki środowiskowe

Na każdym z tych etapów mogą pojawić się zaburzenia prowadzące do różnych stanów interseksualnych lub odmiennego kształtowania się tożsamości płciowej.

3. Cechy płciowe pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe

Definicja cech płciowych

Cechy płciowe to zespół właściwości morfologicznych, fizjologicznych i psychicznych, które różnicują płcie. Ze względu na moment ujawnienia się w rozwoju osobniczym oraz zależność od hormonów płciowych wyróżnia się trzy kategorie cech płciowych.

Cechy płciowe pierwszorzędowe

Są to **gonady** – narządy wytwarzające gamety i hormony płciowe. Różnicowanie zachodzi w życiu płodowym pod wpływem genu SRY. Gonady są obecne od urodzenia, ale pozostają **czynnościowo nieaktywne** aż do okresu dojrzewania. Dopiero w okresie pokwitania rozpoczynają produkcję gamet i hormonów płciowych.

Ważna uwaga: o płci decyduje nie cały chromosom Y, lecz gen SRY. Zdarzają się sytuacje, gdy chromosom Y jest obecny, ale gen SRY jest nieaktywny lub nieobecny – wówczas nie dochodzi do wykształcenia cech płci męskiej.

Cechy płciowe drugorzędowe

Obejmują **narządy rozrodcze** (inne niż gonady) oraz **cechy somatyczne** wynikające bezpośrednio z działania hormonów płciowych. Są obecne od urodzenia, ale w pełni rozwijają się pod wpływem hormonów w okresie dojrzewania.

U mężczyzn (pod wpływem testosteronu):

- najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne, prostata
- owłosienie typu męskiego
- mutacja głosu
- rozwój masy mięśniowej
- typowo męska sylwetka
- łysienie androgenowe

U kobiet (pod wpływem estrogenów):

- jajowody, macica, pochwa
- rozwój gruczołów sutkowych
- kobiecy typ owłosienia
- szersza miednica
- odkładanie tkanki tłuszczowej w okolicach bioder i ud
- wyższa barwa głosu

Cechy płciowe trzeciorzędowe

Obejmują głównie **różnice psychiczne, behawioralne i społeczne**, które decydują o tym, że możemy mówić o płci męskiej i żeńskiej w szerszym kontekście:

- sposób reagowania emocjonalnego
- role społeczne i kulturowe
- różnice w zachowaniach społecznych
- identyfikacja płciowa

Cechy trzeciorzędowe są kształtowane przez kombinację czynników biologicznych (hormony, budowa mózgu) i środowiskowych (kultura, wychowanie).

4. Cykl miesięczny – fazy, hormony i mechanizmy regulacyjne

Wprowadzenie do cyklu miesięcznego

Cykl miesięczny dotyczy wyłącznie kobiet i obejmuje cykliczne zmiany zachodzące zarówno w jajnikach (**cykl jajnikowy**), jak i w macicy (**cykl maciczny**). Powszechnie przyjmuje się, że cykl trwa 28 dni, jednak jest to długość charakterystyczna jedynie dla **25% populacji kobiet**. Cykle krótsze lub dłuższe są równie prawidłowe, pod warunkiem że są **cyklami owulacyjnymi**.

Fazy cyklu miesięcznego

Faza folikularna (wraz z menstruacją)

Pierwszym dniem nowego cyklu jest **pierwszy dzień menstruacji**. W tym momencie poziomy wszystkich hormonów są bardzo niskie (estrogeny, FSH, LH). Szczególnie wyraźne zmiany zachodzą w błonie śluzowej macicy, która ulega złuszczeniu, ponieważ nie doszło do implantacji.

Menstruacja trwa średnio **3–5 dni**.

W miarę jak kończy się krwawienie, rozpoczyna się właściwa faza folikularna. **Cała grupa pęcherzyków pierwotnych** rozpoczyna proces dojrzewania, jednak do dojrzałości dochodzi najczęściej **jeden pęcherzyk** – pęcherzyk dominujący (pęcherzyk Graafa). Do 12. dnia cyklu kilka pęcherzyków osiąga średnicę około 1 cm, ale owulacji ulega tylko największy z nich.

W miarę dojrzewania pęcherzyków wzrasta wydzielanie **estrogenów**, a samo dojrzewanie pozostaje pod silnym wpływem **FSH** (hormonu folikulotropowego), produkowanego przez przedni płat przysadki mózgowej.

Mechanizm dodatniego sprzężenia zwrotnego – charakterystyczny dla fazy folikularnej: rosnące stężenie estrogenów, zamiast hamować oś podwzgórzowo-przysadkową (jak w ujemnym sprzężeniu zwrotnym), **pobudza** podwzgórze do zwiększonego wydzielania gonadoliberyny (GnRH), a przysadkę do gwałtownego wyrzutu LH. Jest to zjawisko rzadkie i fizjologicznie celowe – ma doprowadzić do owulacji.

Owulacja

Owulacja jest bezpośrednio związana z **gwałtownym wzrostem stężenia LH** (pik LH) przy jednoczesnym wysokim poziomie FSH. Prowadzi to do pęknięcia pęcherzyka Graafa i uwolnienia komórki jajowej do bańki jajowodu. Owulacja trwa kilka godzin, ale umownie przypisuje się jej **jeden dzień**.

Jeżeli w tym miejscu znajdą się plemniki, najczęściej dochodzi do zapłodnienia.

Faza lutealna

Po owulacji komórki pękniętego pęcherzyka Graafa ulegają **luteinizacji** i przekształcają się w **ciałko żółte**. Jest to struktura produkująca **progesteron** – stąd najwyższe stężenie progesteronu pojawia się właśnie w fazie lutealnej.

- Jeżeli doszło do zapłodnienia → ciałko żółte przekształca się w **ciałko żółte ciążowe** i nadal produkuje progesteron
- Jeżeli nie doszło do zapłodnienia → ciałko żółte przekształca się w **ciałko białawe** i zanika

Faza lutealna jest **najbardziej stałą fazą** cyklu i trwa zwykle **13–14 dni**.

Po owulacji komórki warstwy ziarnistej zaczynają wydzielać **inhibinę**, która wraz z progesteronem i estradiolem **hamuje podwzgórze** – mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego przerywający cykl.

Hormony cyklu miesięcznego – zestawienie

Hormon	Szczyt wydzielania	Główna funkcja
FSH	Faza folikularna + owulacja	Dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych
LH	Owulacja (pik)	Wywołanie owulacji, luteinizacja
Estradiol	Faza folikularna + owulacja	Proliferacja endometrium, dodatnie sprzężenie zwrotne
Progesteron	Faza lutealna	Przygotowanie endometrium do implantacji
Inhibina	Faza lutealna	Hamowanie FSH i podwzgórza

Funkcje progesteronu

Progesteron pełni wiele istotnych funkcji:

- **przygotowuje błonę śluzową macicy** do implantacji zapłodnionego jaja
- **hamuje skurcze macicy**
- **zwiększa wydzielanie gruczołów endometrialnych**
- **hamuje produkcję śluzu szyjkowego**
- **stymuluje wzrost pęcherzyków gruczołów sutkowych**

Co ciekawe, progesteron może być produkowany nie tylko przez ciałko żółte, ale również w **ośrodkowym układzie nerwowym** – w neuronach, astrocytach i oligodendrocytach. Progesteron oddziałuje na receptory GABA-A, wywierając działanie **uspokajające, przeciwdrgawkowe i przeciwłękowe**. Jest to ważny przykład

powiązania układu hormonalnego z układem nerwowym.

Długość poszczególnych faz – obliczenia

Dla cyklu 28-dniowego:

- menstruacja: 5 dni
- owulacja: 1 dzień
- faza lutealna: 14 dni
- faza folikularna (bez menstruacji): $28 - 5 - 1 - 14 = 8$ dni
- owulacja następuje w **14. dniu** cyklu

Dla cyklu 33-dniowego:

- menstruacja: 5 dni
- owulacja: 1 dzień
- faza lutealna: 14 dni (stała)
- faza folikularna (bez menstruacji): $33 - 5 - 1 - 14 = 13$ dni
- owulacja następuje w **19. dniu** cyklu

Wniosek: Najbardziej zmienną fazą cyklu miesięcznego jest **faza folikularna**, która podlega wpływom ośrodkowego układu nerwowego, układu odpornościowego, infekcji, stresu, zmiany strefy czasowej itp. Faza lutealna jest względnie stała.

5. Regulacja hormonalna u mężczyzn – oś podwzgórze–przysadka–gonady

Gonadotropiny u mężczyzn

Hormony LH i FSH działają również u mężczyzn, choć bez wyraźnej cykliczności charakterystycznej dla kobiet.

- **LH** (hormon luteinizujący) → oddziałuje na **komórki śródmiąższowe Leydiga** → stymuluje produkcję **testosteronu**
- **FSH** (hormon folikulotropowy) → oddziałuje na **komórki podporowe Sertoliego** → bierze udział w produkcji plemników (**spermatogenezie**)

Testosteron jest również ważnym czynnikiem stymulującym spermatogenezę – działa synergistycznie z FSH.

Inhibina u mężczyzn

U mężczyzn **inhibina** jest produkowana przez komórki Sertoliego. Pomaga w lokalnej regulacji spermatogenezy i jest **głównym czynnikiem hamującym wydzielanie FSH** z przysadki mózgowej. Jest to mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Inne hormony wpływające na funkcje rozrodcze u mężczyzn

- **Prolaktyna** – nasila procesy steroidogenezy, czyli produkcji testosteronu
- **GH (hormon wzrostu)** – szczególnie w okresie pokwitania wpływa na procesy produkcji plemników

Oś podwzgórze–przysadka–gonady – schemat ogólny

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn funkcjonuje ta sama oś regulacyjna:

1. **Podwzgórze** wydziela **gonadoliberynę (GnRH)** → drogą krążenia wrotnego dociera do przedniego płata przysadki
2. **Przysadka** wydziela **LH i FSH** → działają na gonady
3. **Gonady** produkują hormony płciowe (testosteron u mężczyzn, estradiol u kobiet)
4. Hormony płciowe **hamują** podwzgórze i przysadkę (ujemne sprzężenie zwrotne)

Różnica między płciami: U mężczyzn dominuje ujemne sprzężenie zwrotne. U kobiet w środkowej fazie cyklu pojawia się wyjątkowe **dodatnie sprzężenie zwrotne** – wysokie stężenie estradiolu utrzymujące się przez odpowiednio długi czas pobudza podwzgórze i przysadkę do gwałtownego wyrzutu LH, co prowadzi do owulacji. To sprzężenie jest krótkotrwałe i fizjologicznie celowe.

6. Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej

Definicja odpowiedzi immunologicznej

Odpowiedź immunologiczna to całokształt zmian, jakie zachodzą w organizmie pod wpływem kontaktu z antygenem. Jest to zdolność organizmu do rozpoznawania tego, co obce, i odróżniania go od tego, co należy do własnego organizmu.

Antygen to substancja wywołująca przeciwko sobie odpowiedź odpornościową. Charakteryzuje się:

- **immunogennością** – zdolnością do wywoływania odpowiedzi immunologicznej
- **antygenowością** – zdolnością do reagowania z konkretnymi przeciwciałami

Mechanizmy nieswoiste (wrodzone, niespecyficzne)

Cechy mechanizmów nieswoistych:

- są **mniej precyzyjne**
- reagują **bardzo szybko**
- są obecne od urodzenia – nie wymagają wcześniejszego kontaktu z antygenem

Składowe mechanizmów nieswoistych:

- **naturalne bariery ochronne**: skóra, błony śluzowe, kwas solny w żołądku (HCl), lizozym w ślinie
- **komórki żerne (fagocytarne)**: makrofagi, granulocyty
- **układ dopełniacza** – grupa ponad 40 białek, które „dopełniają” funkcję przeciwciał
- **odruchy obronne**: kaszel, kichanie, wymioty, biegunka

Mechanizmy swoiste (nabyte, specyficzne)

Cechy mechanizmów swoistych:

- są **precyzyjne** – nakierowane na określony typ antygeny
- działają **wolniej** (przynajmniej przy pierwszym kontakcie)
- cechuje je **pamięć immunologiczna** – szybka reakcja przy ponownym kontakcie z tym samym antygenem
- związane z produkcją **przeciwciał** przez limfocyty B

Odporność bierna i czynna

Rodzaj odporności	Naturalna	Sztuczna
Bierna	Przeciwciała od matki przez łożysko lub mleko	Surowica odpornościowa (np. przeciwżółcowa)
Czynna	Po przebyciu choroby	Po szczepieniu ochronnym

Odporność bierna działa szybko, ale utrzymuje się krótko. Odporność czynna jest długotrwała i wiąże się z wytworzeniem pamięci immunologicznej.

Typy odpowiedzi immunologicznej

Odpowiedź typu komórkowego:

- z antygenem reagują bezpośrednio **limfocyty T**
- wydzielają **cytokiny**, które wciągają do odpowiedzi granulocyty i makrofagi

Odpowiedź typu humoralnego:

- biorą udział wolne **przeciwciała** obecne we krwi, limfie i płynach tkankowych
- wytwarzane są przez **limfocyty B** po kooperacji z limfocytami T
- przeciwciała obecne są m.in. w wydzielinach śluzowo-surowiczych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego

W każdej odpowiedzi immunologicznej obecne są oba składniki – komórkowy i humoralny.

Cytokiny – hormony układu odpornościowego

Cytokiny to glikoproteiny o stosunkowo niewielkiej masie cząsteczkowej, pełniące funkcje regulacyjne w układzie odpornościowym. Mogą być produkowane przez różne typy leukocytów, a także przez komórki śródbłonna. Dzielą się na pięć grup:

- **interleukiny** – najliczniejsza i najważniejsza grupa
- **interferony** – szczególne działanie przeciwwirusowe
- **czynniki martwicy nowotworów (TNF)**
- **czynniki stymulujące wzrost kolonii**
- **chemokiny** – regulują różnicowanie komórek i chemotaksję

Cytokiny wpływają na procesy zapalne, hematopoezę, różnicowanie komórkowe i chemotaksję (przyciąganie komórek do miejsc zapalenia).

7. Komórki układu odpornościowego – granulocyty, agranulocyty, limfocyty

Immunofenotypowanie – markery CD

W latach osiemdziesiątych XX wieku wprowadzono oznaczenia **CD** (*cluster of differentiation* – gniazdo różnicowania). Są to antygeny różnicowania komórkowego – markery na powierzchni komórek, pozwalające klasyfikować leukocyty nie tylko morfologicznie, ale i czynnościowo.

Typ komórki	Markery CD
Komórka macierzysta	CD34+, CD31–
Granulocyty	CD45+, CD15+
Monocyty	CD45+, CD14+
Limfocyty T	CD45+, CD3+
Limfocyty Th	CD45+, CD3+, CD4+
Limfocyty Tc	CD45+, CD3+, CD8+
Limfocyty B	CD45+, CD19+ lub CD45+, CD20+
Trombocyty	CD45+, CD61+
Komórki NK	CD16+, CD56+, CD3–

Symbol „+” oznacza, że dana frakcja komórek wykazuje daną cząsteczkę CD na swojej powierzchni, „–” oznacza jej brak.

Granulocyty

Neutrofile (40–70% leukocytów)

Neutrofile, czyli **granulocyty obojętnochłonne**, są najliczniejszą grupą leukocytów. Ich właściwości:

- **fagocytoza** – pochłanianie i niszczenie antygenów
- **diapedeza** – zdolność do przechodzenia przez ściany naczyń do miejsc zapalenia (w odpowiedzi na chemokiny)
- **degranulacja** – uwalnianie enzymów z ziarnistości, niszczących antygeny
- **oddychanie wybuchowe (ROS)** – generowanie reaktywnych form tlenu, które niszczą błony komórkowe bakterii; neutrofile same giną w tym procesie

Eozynofile (0–4% leukocytów)

Granulocyty kwasochłonne. Ich właściwości:

- diapedeza, chemotaksja, fagocytoza
- w warunkach fizjologicznych **inaktywują substancje wywołujące stan zapalny**
- podczas rozwiniętego procesu patologicznego **nasilają stan zapalny** (mobilizacja układu odpornościowego)

Bazofile (0–1,8% leukocytów)

Granulocyty zasadochłonne. Ich właściwości:

- biorą udział w **nadwrażliwości typu I (anafilaksji)**
- zawierają w ziarnistościach **heparynę i histaminę**
- substancje te wydzielane są przez immunoglobuliny typu E (IgE) – poziom IgE wzrasta w reakcjach alergicznych

Agranulocyty

Monocyty

- uczestniczą w fagocytozie
- wydzielają cytokiny
- regulują syntezę przeciwciał (immunoglobulin)

Limfocyty

Limfocyty stanowią niejednorodną grupę. Wyróżnia się trzy główne populacje:

Limfocyty T (70% limfocytów) – grasiczozależne:

- **Limfocyty Th (helper, CD4) – 40%:** wydzielają cytokiny, aktywują limfocyty B i inne limfocyty T. Dzielą się na subpopulacje:
 - **Th1** – odpowiadają za odporność komórkową; aktywują komórki NK i makrofagi wobec mikroorganizmów i komórek nowotworowych; produkują IL-2 i IFN- γ
 - **Th2** – kierują odpornością humoralną; stymulują produkcję przeciwciał przez limfocyty B; produkują IL-4 i IL-10
 - **Th3 (limfocyty regulatorowe, Treg)** – hamują aktywność zarówno Th1, jak i Th2; pełnią funkcję regulacyjną; ważne w tolerancji immunologicznej (np. w ciąży)
- **Limfocyty Tc (cytotoksyczne, CD8) – 30%:** niszczą komórki zawierające antygeny; hamują aktywację limfocytów B

Równowaga Th1/Th2:

- Prawidłowo: równowaga między Th1 a Th2
- Przesunięcie w kierunku Th1: przewlekłe nawracające zapalenia, choroby autoimmunologiczne
- Przesunięcie w kierunku Th2: choroby alergiczne, astma, wyprysk alergiczny, nieżyt nosa, choroby nowotworowe, zespół przewlekłego zmęczenia

Limfocyty B (15% limfocytów) – szpikozależne:

- marker CD19
- rozpoznają antygeny i wytwarzają przeciwciała
- w strefie podtorebkowej węzłów chłonnych przekształcają się w **komórki plazmatyczne** syntezujące przeciwciała

Komórki NK (15% limfocytów) – naturalni zabójcy:

- marker CD16
- zdolne do **spontanycznego zabijania** komórek nowotworowych i zakażonych wirusami – bez wcześniejszej sensytyzacji
- produkują **perforyny** – białka uszkodzające błonę obcych komórek (powodują ich perforację i wylew cytoplazmy)

8. Przeciwciała, układ dopełniacza i główny układ zgodności tkankowej (MHC/HLA)

Klasy przeciwciał (immunoglobulin)

IgG (70–80% wszystkich Ig w surowicy)

- podstawowa klasa w odporności
- większość antybakteryjnych i antywirusowych przeciwciał
- **przechodzą przez łożysko** – zapewniają dziecku odporność bierną
- długotrwała odporność

IgM (6–10%)

- **immunoglobuliny pierwszego rzutu** – wydzielane we wczesnych stadiach odpowiedzi immunologicznej
- eliminują patogen, zanim zostaną wyprodukowane wystarczające ilości IgG
- większość to przeciwciała aglutynujące i wiążące dopełniacz
- diagnostycznie: wysoki poziom IgM świadczy o świeżej infekcji; wysoki poziom IgG – o dłuższej ekspozycji lub przebytej chorobie

IgA (10–20%)

- **immunoglobuliny wydzielnicze** – składnik śliny, łez, wydzielin śluzowych
- odgrywają rolę w mechanizmach odpornościowych błon śluzowych: przewodu pokarmowego, dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego
- zapobiegają kolonizacji patogenów

IgD (0,2%)

- receptory na komórkach B dla antygenów

IgE (< 0,01%)

- odpowiedzialne za **reakcje alergiczne**
- odgrywają rolę w zwalczaniu pasożytów

Układ dopełniacza

Układ dopełniacza to grupa ponad 40 białek, które „dopełniają” funkcję przeciwciał. Jego aktywacja następuje poprzez wiązanie przeciwciał do antygenów znajdujących się na powierzchni obcej komórki.

Funkcje układu dopełniacza:

- **opsonizacja mikroorganizmów** – opłaszczanie drobnoustrojów, ułatwiające fagocytozę
- **chemotaksja** – przyciąganie komórek żernych do miejsca zapalenia
- **bezpośrednia liza** komórek bakteryjnych i wirusów
- **inicjowanie reakcji zapalnej**

Mechanizm działania: niezależnie od drogi aktywacji (klasyczna, alternatywna, lektynowa), zawsze powstaje **MAC** (*membrane attack complex* – kompleks atakujący błonę). MAC tworzy kanał w błonie komórkowej patogenu, przez który napływa płyn zewnątrzkomórkowy, co skutkuje **lizą** (rozerwaniem) komórki drobnoustroju.

Główny układ zgodności tkankowej (MHC/HLA)

MHC (*major histocompatibility complex*) to zespół białek odpowiedzialnych za prezentację antygenów limfocytom T. Odpowiadają za zgodność tkanek dawcy i biorcy.

MHC klasy I:

- obecne na **wszystkich jądrzastych komórkach organizmu** (brak na dojrzałych erytrocytach)
- prezentują antygeny pochodzące z **wewnątrz komórki** (białka wirusów, białka nowotworowe, nieprawidłowe białka komórkowe)
- rozpoznawane przez **limfocyty cytotoksyczne CD8**
- jeśli limfocyt CD8 zauważy obcy antygen → uznaje komórkę za zakażoną lub nowotworową → niszczy ją

MHC klasy II:

- obecne tylko na **wyspecjalizowanych komórkach prezentujących antygen (APC)**: komórkach dendrytycznych, makrofagach, limfocytach B
- prezentują antygeny pochodzące z **zewnątrz** (bakterie, toksyny, fragmenty pasożytów)
- rozpoznawane przez **limfocyty pomocnicze CD4**
- kluczowe dla uruchamiania całej odpowiedzi odpornościowej

MHC klasy III:

- cząsteczki niezwiązane bezpośrednio z prezentacją antygenu
- kodują białka odpornościowe: składniki układu dopełniacza, cytokiny, białka stanu zapalnego
- uczestniczą w nasilaniu stanu zapalnego i aktywacji odporności

HLA (*human leukocyte antigens* – ludzkie antygeny leukocytarne) to ludzkie odpowiedniki MHC. Mają duże znaczenie kliniczne:

- w **transplantologii** – zgodność HLA zmniejsza ryzyko odrzucenia przeszczepu
- niektóre typy HLA związane są ze zwiększoną predyspozycją do **chorób autoimmunologicznych**

Pierwotna odpowiedź immunologiczna – schemat

1. **Komórka żerna** fagocytuje antygen
2. Komórka żerna transportuje unieczyniony antygen do **węzłów chłonnych**
3. Makrofag przekształca się w **APC** (komórkę prezentującą antygen)
4. APC prezentuje antygen **limfocytom T CD4** (nieaktywnym)
5. Limfocyty T CD4 aktywują się → produkują **cytokiny**
6. Cytokiny aktywują **limfocyty B** → przekształcają się w **komórki plazmatyczne**
7. Komórki plazmatyczne produkują **przeciwciała (Ig)** → krążą we krwi → unieczyniają antygeny

Wtórna odpowiedź immunologiczna (przy ponownym kontakcie z tym samym antygenem) jest **bardzo szybka**, ponieważ limfocyty B mają już swoiste immunoglobuliny na powierzchni i nie wymagają przejścia przez cały wcześniejszy etap.

9. Alergia – mechanizm reakcji nadwrażliwości typu I

Definicja alergii

Alergia to nadmierna reakcja układu odpornościowego na zwykle nieszkodliwy czynnik – **alergen**. Organizm błędnie rozpoznaje nieszkodliwą substancję (np. orzeszki ziemne, pyłki, sierść kota, jad owada, lek) jako zagrożenie i uruchamia reakcję obronną.

Mechanizm uczulenia i reakcji alergicznej – etapy

Etap 1: Pierwszy kontakt z alergenem (uczulenie)

- Nie wywołuje żadnych objawów
- Układ odpornościowy rozpoznaje alergen i błędnie uznaje go za zagrożenie
- Aktywowane są **limfocyty B**
- Powstają **przeciwciała klasy IgE** swoiste dla danego alergenu

Etap 2: Przyłączenie IgE do mastocytów

- Wytworzone IgE przyłączają się do **komórek tucznych (mastocytów)** obecnych w błonach śluzowych, skórze, drogach oddechowych
- IgE mogą się też przyłączać do **bazofilów** we krwi
- Organizm zostaje **uczulony** – nie ma jeszcze objawów, ale jest gotowy do gwałtownej reakcji

Etap 3: Ponowny kontakt z alergenem

- Alergen łączy się z IgE przyłączonymi do mastocytów
- Następuje **gwałtowna degranulacja mastocytów** – uwolnienie zawartości ziarnistości

Etap 4: Uwolnienie mediatorów

- **Histamina** (uwalniana niemal natychmiast):
 - rozszerzenie naczyń krwionośnych
 - zaczerwienienie skóry
 - świąd
 - obrzęk
 - zwiększone wydzielanie śluzu
- **Leukotrieny** (działają nieco wolniej, ale silniej):
 - skurcz oskrzeli
 - duszność
 - zwiększenie produkcji śluzu
- podtrzymanie stanu zapalnego (szczególnie ważne w astmie alergicznej)
- **Prostaglandyny**:
 - wzmacniają reakcję zapalną
 - rozszerzenie naczyń
 - obrzęk
 - ból
 - nasilenie stanu zapalnego

Etap 5: Objawy

Sekwencja narastania objawów: świąd → pokrzywka → obrzęk → duszność → **anafilaksja**

Anafilaksja to gwałtowna, uogólniona reakcja alergiczna typu I, mogąca prowadzić do zagrożenia życia. Może być wywołana przez składniki pokarmowe, leki, jad owadów.

Kliniczne znaczenie

Alergia jest przykładem sytuacji, w której układ odpornościowy reaguje nadmiernie i nieadekwatnie. Pierwszy kontakt z alergenem jest zwykle bezobjawowy – groźny jest dopiero kolejny kontakt, gdy IgE są już przyłączone do mastocytów. Leki antyhistaminowe blokują receptory dla histaminy, łagodząc objawy alergii.

10. Psychoneuroimmunologia – powiązania układu nerwowego, hormonalnego i odpornościowego

Triada regulacyjna organizmu

Przez wiele lat uważano, że układ odpornościowy jest stosunkowo niezależny i aktywuje się wyłącznie w kontakcie z antygenami. Okazało się jednak, że układ odpornościowy **ściśle współpracuje** zarówno z układem dokrewnym, jak i z układem nerwowym. Komunikacja ma charakter **chemiczny i dwukierunkowy**:

- **Układ odpornościowy** → wydziela **cytokiny** → oddziałuje na układ dokrewny i nerwowy
- **Układ dokrewny** → produkuje **hormony** → oddziałuje na układ odpornościowy

- **Układ nerwowy** → wydziela **neuroprzekaźniki i neurohormony** → wpływa na układ dokrewny i odpornościowy

W latach osiemdziesiątych XX wieku rozwinęła się nowa dziedzina wiedzy – **psychoneuroimmunologia**, badająca wzajemne oddziaływania między tymi układami na poziomie molekularnym i komórkowym, a także wpływ psychiki na funkcjonowanie układu odpornościowego.

Receptory hormonalne na komórkach układu odpornościowego

Leukocyty posiadają receptory dla hormonów płciowych i neuropeptydów. Znanych jest kilkadziesiąt takich receptorów na samych limfocytach.

Receptory estrogenowe (ER) obecne są na:

- limfocytach B
- limfocytach Th i Tc
- komórkach NK
- monocytach
- makrofagach
- komórkach dendrytycznych

Receptory androgenowe obecne są na:

- limfocytach B i T
- monocytach/makrofagach
- neutrofilach
- komórkach dendrytycznych

Neuropeptydy (ACTH, kortykotropina, somatotropina, prolaktyna, substancja P, wazopresyna, VIP i inne) mogą **hamować lub pobudzać** poszczególne populacje komórek odpornościowych.

Wpływ estrogenów na odporność

Działanie estradiolu zależy silnie od jego **stężenia**:

Niskie stężenia estradiolu (u mężczyzn, u kobiet podczas menstruacji lub menopauzy):

- stymulacja i produkcja cytokin prozapalnych
- wzmocnienie odpowiedzi komórkowej
- u kobiet podczas menopauzy: obniżenie Th2 i B, wzrost aktywności limfocytów cytotoksycznych

Wysokie stężenia estradiolu (owulacja, ciąża):

- zwiększenie produkcji przeciwciał
- wzmocnienie odpowiedzi humoralnej (zależnej od Th2)
- zwiększenie wydzielania limfocytów regulatorowych (Treg)
- estrogeny obniżają liczbę NK i napływ neutrofilów/monocytów → ochrona przed długotrwałym stanem zapalnym

Wpływ testosteronu na odporność

Testosteron generalnie **hamuje** komórki układu odpornościowego – zmniejsza ich liczbę i wrażliwość na komórki zmienione nowotworowo. Tym tłumaczy się częstsze występowanie niektórych nowotworów u mężczyzn. Estrogeny mają silne działanie ochronne w tym zakresie.

Zmiany odporności w ciąży

W ciąży konieczne jest **wyciszenie układu odpornościowego**, aby nie atakował zarodka (który jest w połowie genetycznie obcy – zawiera geny ojca). Główne mechanizmy:

- **Przesunięcie równowagi Th1 → Th2** – zmniejszenie liczby limfocytów Th1, nasilenie odpowiedzi humoralnej
- Dzięki temu organizm toleruje rozwijający się zarodek i płód
- Konsekwencja: **remisja chorób autoimmunologicznych** zależnych od Th1 (reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane) w czasie ciąży
- Konsekwencja negatywna: **zwiększona podatność na infekcje wirusowe**

Zmiany immunologiczne zaczynają się już w **fazie lutealnej** (przed zajściem w ciążę) – wzrost Th1 i cytokin prozapalnych jest potrzebny do prawidłowej implantacji zarodka. Następnie, gdy wzrastają stężenia gonadotropiny kosmówkowej i progesteronu, nasilana jest produkcja cytokin przeciwzapalnych.

Niepłodność immunologiczna

Coraz więcej uwagi poświęca się **niepłodności immunologicznej**. Ważne aspekty:

- zbyt mała liczba lub dysfunkcja **limfocytów Treg** → brak kontroli nad odpowiedzią immunologiczną → nadmierna reakcja zapalna → ryzyko utraty ciąży
- nadaktywne **komórki NK** mogą atakować zarodek
- **przeciwciała antyfosfolipidowe i antykardiolipinowe** mogą atakować fosfolipidy w błonach komórkowych zarodka

11. Stres – definicja, rodzaje, skala Holmesa i Rahe oraz choroby stresozależne

Definicja stresu według Hansa Hugona Selyego

Hans Hugon Selye (1907–1982), zwany „doktorem stresem”, jako pierwszy wprowadził pojęcie stresu do literatury naukowej w latach 50. XX wieku. Był wielokrotnie nominowany do Nagrody Nobla.

Selye definiował stres jako **nieswoistą reakcję organizmu na wszelkie stawiane mu żądania**. Niezależnie od rodzaju stresora, zawsze powoduje trzy zmiany:

1. **powiększenie gruczołów nadnerczy** (produkcja katecholamin i kortykosteroidów)
2. **zmniejszenie grasicy**
3. **powstanie wrzodów** w błonie śluzowej żołądka

Definicja była krytykowana za użycie słowa „nieswoista” – późniejsze badania wykazały, że wiele reakcji na stres ma charakter swoisty, zależny od charakteru stresora. Zaslugą Selyego było jednak zwrócenie uwagi, że wiele chorób człowieka jest skutkiem niezdolności do radzenia sobie ze stresem.

Eustres i dystres

- **Eustres** – stres pozytywny, krótkotrwały; motywuje, pobudza, poprawia wydajność; jest potrzebny do rozwoju organizmu
- **Dystres** – stres zbyt silny (przekraczający możliwości adaptacyjne) lub zbyt długotrwały; prowadzi do wyczerpania organizmu

Życie bez stresu jest również stresem – izolacja i brak bodźców mogą być silnym stresorem.

Stres psychologiczny – trzy ujęcia

1. **Stres jako bodziec** – sytuacje w otoczeniu mające naturalną zdolność do wywoływania napięcia i silnych emocji
2. **Stres jako reakcja** – zarówno fizjologiczna, jak i psychologiczna odpowiedź na działanie stresorów
3. **Stres jako proces lub transakcja** – relacja między jednostką a otoczeniem; stres pojawia się zarówno przy obiektywnej, jak i subiektywnie spostrzeganej rozbieżności między wymaganiami otoczenia a możliwościami jednostki

Skala stresu Holmesa i Rahe (SRSS)

W 1967 roku psychiatrzy **Holmes i Rahe** przeprowadzili badania na 5000 osób (zdrowych i chorych). Stworzyli kwestionariusz z 43 zdarzeniami losowymi, którym przypisano wartości punktowe. Badani zaznaczali stresory z ostatniego roku życia i sumowali punkty.

Wyniki pokazały, że im wyższy wynik, tym większe ryzyko zachorowania w ciągu kolejnych dwóch lat.

Przykładowe stresory i ich wartości punktowe:

- śmierć współmałżonka: **100 punktów**
- rozwód: **75 punktów**
- zwolnienie z pracy: **47 punktów**
- zawarcie małżeństwa: **50 punktów**
- ciąża: **40 punktów**
- nowy członek rodziny: **39 punktów**
- przejście na emeryturę: **45 punktów**
- duża pożyczka na dom: **31 punktów**
- zmiana stanowiska pracy: **36 punktów**
- kłopoty z szefem: **23 punkty**
- zmiana godzin lub warunków pracy: **20 punktów**
- święta Bożego Narodzenia: punktowane (stres nawet przy przyjemnych zdarzeniach)
- urlop: punktowany

Interpretacja: Ponad 300 punktów → ryzyko zachorowania bliskie 80% w ciągu 2 lat. Skala ma wartość edukacyjną – uświadamia poziom stresu i skłania do szukania pomocy.

Choroby stresozależne

Na liście WHO umieszczono ponad 100 jednostek chorobowych uznawanych za stresozależne.

Powikłania somatyczne:

- otyłość
- cukrzyca typu II
- miażdżyca
- nadciśnienie samoistne
- zespoły metaboliczne
- zespół jelita nadwrażliwego
- zespół napięcia przedmiesiączkowego
- impotencja
- powikłania dermatologiczne (trądzik)

Powikłania dotyczące zdrowia psychicznego i zmian w mózgu:

- zaburzenia snu
- depresja
- zespół stresu pourazowego (PTSD)
- zespół zmęczenia przewlekłego
- anoreksja, bulimia
- zespoły neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona)

Podział ze względu na rolę stresu:

- **Czynnik sprawczy:** nerwice wegetatywne, napięciowe bóle głowy, bulimia, anoreksja, otyłość
- **Czynnik istotny:** choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, nadciśnienie tętnicze, choroby alergiczne
- **Czynnik zaostrzający:** gościec, cukrzyca

Antystres

Pojęcie **antystresu** wprowadzono do literatury naukowej w 2006 roku. Definiowane jest jako wrodzone i wyuczone mechanizmy radzenia sobie ze stresem. Obejmuje:

- działanie **oksytocyny** – obniża aktywność ciała migdałowatego, działa na oś PPN (podwzgórze–przysadka–nadnercza), obniża wydzielanie neurohormonów i neuroprzekaźników; działa stabilizująco i uspokajająco
- **hamujące działanie kory przedczołowej** – ośrodki sterujące zachowaniem, planowaniem, tłumieniem emocji; uruchamianie kory przedczołowej pozwala na racjonalną ocenę sytuacji stresowej i łagodzenie reakcji ciała migdałowatego
- **mózgowy system nagrody**
- **wyuczone strategie radzenia sobie ze stresem** (psychoterapia, techniki relaksacyjne)

12. Wpływ stresu na układ odpornościowy – mechanizmy i dowody badawcze

Cytokiny jako mediatory wpływu stresu

Stres wzbudza syntezę **cytokin zapalnych** (prozapalnych). W czasie stresu tworzą się też **reaktywne formy tlenu** (ROS), uszkadzające błony komórkowe. Aktywują się wewnątrzkomórkowe czynniki prozapalne. Stres długotrwały ma szczególnie negatywny wpływ na układ odpornościowy.

Cytokiny w mózgu – źródła i drogi dostępu

Cytokiny obwodowe mogą dostawać się do mózgu kilkoma drogami:

1. **Transport przez obszary pozbawione bariery krew–mózg** – tzw. narządy okołokomorowe (narząd podsklepieniowy, narząd naczyniowy blaszki krańcowej, wyniosłość pośrodkowa, szyszynka, półko najdalsze) – obszary wokół komór mózgowych
2. **Czynny transport przez barierę krew–mózg** – szczególnie interleukina 1 (IL-1) transportowana przez specjalne białka
3. **Pośrednie oddziaływanie** – cytokiny aktywują syntezę tlenu azotu i prostaglandyn w tkance mózgowej
4. **Produkcja cytokin w komórkach nerwowych i glikowych** – w niewielkich ilościach

Konsekwencje przedłużonego oddziaływania cytokin w mózgu

Wzrost poziomu cytokin mózgowych → **niespecyficzne symptomy choroby:**

- zmęczenie
- ból niewiadomego pochodzenia
- zmiany nastroju

W skrajnych przypadkach:

- anoreksja
- anhedonia (niemożność odczuwania przyjemności)
- kacheksja (wyniszczenie organizmu)

Stres → wzrost cytokin → obniżenie serotoniny → depresja

Depresja z kolei negatywnie wpływa na układ odpornościowy:

- obniżenie liczby limfocytów T i B
- odwrócenie stosunku CD4:CD8 (więcej cytotoksycznych niż pomocniczych)
- zmniejszenie liczby komórek NK → ryzyko nowotworów
- spadek stężenia IL-1 i ekspresji receptorów dla IL-2 → predyspozycja do chorób autoimmunologicznych

Dowody badawcze – stres a infekcje wirusowe

Badanie Cohena i wsp. (1991, New England Journal of Medicine):

- Ochotnicy z różnym poziomem stresu psychologicznego (indeks 1–12) byli ekspozowani na niegroźne wirusy (Rhinovirus typ 2, 9, 14; Coronavirus 229E; RSVB)
- Wynik: procent infekcji i odsetek osób z objawami choroby był **najwyższy u osób najsilniej zestresowanych** (indeks 9–12)
- Wniosek: stres zwiększa ryzyko infekcji wirusowych

Indeks stresu psychologicznego tworzą na podstawie trzech testów:

- skala Holmesa i Rahe (LCU – jednostki zmian życiowych)
- skala odczuwanego stresu (PSS)
- skala do pomiaru emocji w określonych przedziałach czasu (PANAS)

Dowody badawcze – stres egzaminacyjny a cytokiny

Badanie na studentach – pomiar poziomu cytokin 4 tygodnie przed egzaminem i 48 godzin po egzaminie:

- **Interferon gamma (IFN-γ):** wysoki przed egzaminem → **znacznie obniżony** po egzaminie (działanie przeciwwirusowe, aktywacja NK i makrofagów)
- **Interleukina 10 (IL-10):** niska przed egzaminem → **blisko dwukrotnie wyższa** po egzaminie (hamuje odpowiedź komórkową i zapalną)
- Stosunek IFN-γ do IL-10 znacznie się obniżył na niekorzyść interferonu
- Wniosek: stres egzaminacyjny osłabia odpowiedź odpornościową

Trier Social Stress Test (TSST)

Test stresu społecznego Kirschbauma (1993) – stosowany do wywoływania umiarkowanego stresu w warunkach laboratoryjnych:

- uczestnik wchodzi przed komisję bez uprzedzenia
- przez 10 minut musi mówić na zadany temat (bez notatek)
- następnie wykonuje zadanie matematyczne (odejmowanie od 1031 wartości 17; przy błędzie wraca do początku)

Wyniki:

- **TNF-α** (działa cytotoksycznie na komórki nowotworowe i zakażone) – wyraźne zmiany stężenia
- **IL-6** (stymuluje różnicowanie B do plazmocytów, aktywuje T, pobudza krwiotworzenie, jest czynnikiem pirogennym, stymuluje produkcję białek ostrej fazy) – wyraźne zmiany
- **Adrenalina i noradrenalina** – wzrost w czasie testu, następnie powrót do normy
- **Kortyzol** – wzrost w czasie testu, wolniejszy powrót

Różnice między płciami w poziomie IL-6:

- mężczyźni: szybki wzrost IL-6 → powrót do normy po ~60 minutach
- kobiety: wzrost IL-6 dopiero 30 minut po zakończeniu testu → utrzymuje się przez dłuższy czas
- tym tłumaczy się większą tendencję kobiet do chorób zapalnych

Wpływ przewlekłego stresu na parametry układu odpornościowego

Przewlekły stres powoduje:

- obniżenie **IL-2** i **IFN-γ** (cytokiny Th1)
- wzrost **IL-4** i **IL-10** (cytokiny Th2)
- **przesunięcie równowagi Th1 → Th2**
- obniżenie liczby **komórek NK**
- zahamowanie odpowiedzi immunologicznej na infekcje

Oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN) w stresie

Stres długotrwały aktywuje oś PPN:

1. Bodziec stresowy → ciało migdałowe → podwzgórze
2. Podwzgórze wydziela **CRH** (kortykoliberynę)
3. CRH → przedni płat przysadki → wydzielanie **ACTH** (adrenokortykotropiny)
4. ACTH → kora nadnerczy → produkcja **kortyzolu**
5. Kortyzol → **hamowanie komórek układu odpornościowego** (immunosupresja)

Rola IL-1 w osi PPN: IL-1 może przechodzić do mózgu i bezpośrednio oddziaływać na podwzgórze i przysadkę, wzmacniając odpowiedź stresową.

Negatywne skutki nadmiaru kortyzolu:

- **otyłość brzuszna z insulinoopornością** (tłuszcz wisceralny wydziela substancje prozapalne i promiażdżycowe)
- **atrofia hipokampa** → problemy z pamięcią
- **immunosupresja** → podatność na infekcje
- **obniżenie serotoniny, dopaminy i noradrenaliny** → predyspozycja do depresji

Paradoks kortyzolu: kortyzol w swoim hamującym działaniu ma też pozytywny efekt – bez tego „hamulca” mogłoby dojść do nadmiernej aktywacji układu odpornościowego i chorób autoimmunizacyjnych. Problem pojawia się, gdy kortyzolu jest za dużo.

Oś współczulno-nadnerczowa w stresie krótkotrwałym

Stres krótkotrwały aktywuje oś współczulno-nadnerczową:

- ciało migdałowe → podwzgórze → pień mózgu → rdzeń nadnerczy
- wydzielanie **adrenaliny i noradrenaliny**
- efekt: mobilizacja organizmu do działania (reakcja „walcz lub uciekaj”)
- wpływ na układ odpornościowy: charakter **mobilizujący** – proliferacja komórek, wytwarzanie cytokin i przeciwciał; efekty krótkotrwałe

13. Warunkowanie układu odpornościowego i rola emocji w regulacji odporności

Odruchy warunkowe – podstawy

Warunkowanie to proces uczenia się, w którym organizm zaczyna reagować na bodziec obojętny, ponieważ kojarzy go z innym zdarzeniem. Klasycznym przykładem jest doświadczenie Pawłowa z psami:

- pies naturalnie ślini się na widok jedzenia (odruch bezwarunkowy)
- dzwonek (bodziec obojętny) był podawany przed jedzeniem
- po pewnym czasie pies ślinił się już na sam dźwięk dzwonka (odruch warunkowy)

Warunki tworzenia odruchu warunkowego:

- bodziec obojętny musi **wyprzedzać** działanie bodźca bezwarunkowego
- wymagany jest odpowiedni poziom pobudliwości ośrodka motywacyjnego

Początkowo dochodzi do **generalizacji procesu pobudzenia** (reakcje wywołują bodźce podobne do obojętnego), a następnie do **koncentracji procesu pobudzenia** (organizm uczy się reagować tylko na konkretny bodziec).

Warunkowanie układu odpornościowego – doświadczenie Cohena (1979)

Przełomowe doświadczenie przeprowadzone na świnkach morskich z wrodzoną chorobą immunologiczną:

- podawano **cyklofosfamid** (związek immunosupresyjny) łącznie z **sacharyną** (obojętna immunologicznie)

- po pewnym czasie podanie **samej sacharyny** wywołało podobne reakcje immunosupresyjne jak cyklofosfamid
- sacharyna stała się bodźcem warunkowym dla immunosupresji

Wniosek: Układ immunologiczny można warunkować – zarówno na bodźce chemiczne, jak i (w badaniach psychoneuroimmunologicznych) na bodźce pozytywne i negatywne.

Warunkowanie immunologiczne – znaczenie kliniczne

Mózg może wysyłać uwarunkowane (np. w procesie psychoterapeutycznym) bodźce modulujące układ immunologiczny. Praktyczne zastosowania:

- **Zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych** – warunkowanie pozwala wywołać odpowiedź immunosupresyjną za pomocą bodźców neutralnych (smak, zapach powiązany z lekiem), co ogranicza skutki uboczne
- **Terapie wspomagające w chorobach autoimmunologicznych i alergiach** – modulowanie odpowiedzi immunologicznej w sposób precyzyjny i mniej inwazyjny

Rola emocji i ciała migdałowatego

W sytuacjach strachu lub silnego lęku (nawet gdy zagrożenie jest tylko subiektywne) pojawiają się charakterystyczne reakcje: wstrząs, bezruch, gęsia skórka, bradykardia, następnie tachykardia, wzrost ciśnienia, zimny pot. Są one efektem aktywacji **ciała migdałowatego**.

Dwie drogi przetwarzania informacji stresowej:

1. **Droga niska (szybka):** wzgórze → ciało migdałowate (bez analizy kory mózgowej) → natychmiastowa reakcja emocjonalna i fizjologiczna → konsekwencje dla układu odpornościowego przy długotrwałym działaniu
1. **Droga wysoka (wolna):** wzgórze → kora mózgowa (kora przedczołowa) → analiza i interpretacja bodźca → nadanie znaczenia → ciało migdałowate reaguje inaczej (łagodniej) → brak lub mniejsze konsekwencje dla układu odpornościowego

Praktyczne znaczenie: Uruchamianie kory przedczołowej (racjonalna ocena sytuacji, wewnętrzny dialog, psychoterapia) pozwala łagodzić reakcję ciała migdałowatego i tym samym chronić układ odpornościowy przed negatywnymi skutkami stresu. Nie sama emocja wywołuje chorobę, ale **nieumiejętność radzenia sobie z nią** – ukrywanie, tłumienie, duszenie w sobie.

Podsumowanie powiązań funkcjonalnych

Schemat wzajemnych oddziaływań w psychoneuroimmunologii:

- **Stresory** → stres → reakcje behawioralne, neuroendokrynne i neuroimmunologiczne → choroby stresozależne (SRDs)
- **Antystres** (oksytocyna, kora czołowa, system nagrody, zasoby zdrowotne) → hamowanie przejścia od stresu do choroby

Układ odpornościowy nie jest autonomiczny – podlega wpływom układu nerwowego, hormonalnego i procesów uczenia się. Odporność zależy nie tylko od komórek immunologicznych, ale również od stanu psychofizycznego człowieka, poziomu hormonów, neuroprzekaźników i jakości relacji społecznych.

— KONIEC —