



## Wzajemne oddziaływania pomiędzy układem odpornościowym a neuroendokrynnym\*

*Mutual interactions between the immune and neuroendocrine systems*

BARBARA PŁYTYCZ

Z Zakładu Immunobiologii Ewolucyjnej  
Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

**STRESZCZENIE.** *Cel:* ukazanie współczesnego stanu wiedzy o interakcjach układu odpornościowego z neuroendokrynnym. *Poglądy:* Na poziomie komórkowym i molekularnym, wzajemne interakcje tych układów homeostatycznych opierają się na wspólnocie receptorów i ich ligandów: cytokin (włączając tu endogenne opioidy), hormonów i neuroprzekaźników. Przedstawiono tu istotę funkcjonowania odporności wrodzonej (z udziałem fagocytów) i nabytej odporności adaptacyjnej (z udziałem limfocytów). Reakcji układu odpornościowego na stymulację antygenową towarzyszy aktywacja osi stresu (podwzgórze–przysadka–nadnercza), sympatycznego układu nerwowego i układu endogennych opioidów. Z drugiej strony, stresogenne czynniki fizyczne i psychiczne modyfikują reakcje odpornościowe, powodując – w zależności od licznych czynników dodatkowych – wzmocnienie lub osłabienie ich elementów składowych.

**SUMMARY.** *Aim:* to present the contemporary knowledge on interactions between the immune system and neuroendocrine system. *Review:* On the cellular and molecular levels, mutual interactions of these homeostatic systems are based on the existence of shared receptors and their ligands: cytokines (including endogenous opioids), hormones, and neurotransmitters. The nature of functioning of both the innate immunity (with participation of phagocytes) and acquired adaptive immunity (with participation of lymphocytes) is outlined. The immune system response to antigenic stimulation is accompanied by activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis, sympathetic nervous system, and of the endogenous opioid system. On the other hand, the immune reactions are modified by physical and psychological stressors, which results – depending on numerous additional factors – either in enhancement or inhibition of their components.

---

**Słowa kluczowe:** odporność wrodzona / odporność nabyta / cytokiny / stres / zespół chorobowy / immunoneuroendokrynologia / psychoneuroimmunologia

**Key words:** innate immunity / adaptive immunity / cytokines / stress / sickness behaviour / immunoneuroendocrinology / psychoneuroimmunology

---

Istnienie wielorakich oddziaływań między układem odpornościowym a neuroendokrynnym nie budzi obecnie żadnych wątpliwości i jest przedmiotem dynamicznie rozwijającej się interdyscyplinarnej dziedziny nauki – immunoneuroendokrynologii, natomiast oddziaływanie stanu psychicznego na stan zdrowia

stało się przedmiotem psychoneuroimmunologii. Są to nauki stosunkowo młode. Jeszcze w roku 1981, w przedmowie do książki *Psychoneuroimmunology* Good pisał, że wpływ umysłu na odporność organizmu przestał już być wyłącznie tematem anegdot. Stwierdził, że – jako immunolog – jest głęboko przekonany o tym, że konstruktywne nastawienie pacjenta może mieć korzystny wpływ na przebieg chorób zakaźnych, alergicznych,

---

\* Praca finansowana z grantu KBN Nr 6PO4C 047 21 oraz z funduszy DS/ZIE/IZ/UJ.

autoimmunizacyjnych i nowotworowych, podczas gdy zmartwienia i stany depresji nie sprzyjają wyzdrowieniu. Przyznawał jednak, że immunolodzy nie są jeszcze w stanie powiedzieć, jak to się odbywa i nie potrafią w sposób naukowy przewidzieć, kontrolować i wykorzystywać tych oddziaływań [1]. Dwaścieścia lat później jeden z twórców tych dyscyplin, Blalock, podsumowując aktualny wówczas stan wiedzy pisał, że już przynajmniej częściowo wiadomo, jak i dlaczego układ neurohormonalny współdziała z odpornościowym. Udowodniono bowiem, że układy te posługują się wspólnym językiem chemicznym, gdyż budujące je komórki wyposażone są w zestaw receptorów dla wspólnej puli przekaźników. Stwierdzono już ponad wszelką wątpliwość, że takie same cytokiny, hormony i neuroprzekaźniki oraz ich receptory są syntetyzowane i funkcjonują w komórkach układu neuroendokrynnego i odpornościowego [2]. Ten właśnie uczoney dokonał uprzednio ogromnego przełomu koncepcyjnego, nazywając układ odpornościowy naszym szóstym zmysłem, wyspecjalizowanym w rozpoznawaniu antygenów, nierozróżnialnych przez konwencjonalne zmysły [3, 4].

## ISTOTA DZIAŁANIA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Integralność wszystkich form żywych jest zagrożona ze strony organizmów pasożytniczych. Wirusy atakują zarówno organizmy wielo- jak i jednokomórkowe. Zwierzęta tkankowe są narażone ponadto na potencjalnie chorobotwórcze bakterie, pierwotniaki, grzyby i pasożyty wielokomórkowe. Wszystkie zwierzęta rozwinęły więc rozmaite mechanizmy wrodzonej odporności przeciwzakaźnej, chroniąc się przed intruzami przez bariery mechaniczne, liczne substancje rozpuszczalne oraz wyspecjalizowane komórki odpornościowe. Wspólną cechą takich komórek jest zdolność rozpoznawania prawidłowych struktur własnego organizmu (*self*)

od struktur obcych (*non-self*) lub własnych zmodyfikowanych, np. starych, zniszczonych lub zmienionych w kierunku nowotworowym. Komórki układu odpornościowego uczestniczą zatem nie tylko w usuwaniu czynników egzogennych (w tym zarazków), lecz także czuwają nad utrzymaniem prawidłowego składu komórek własnych, biorąc udział w gojeniu ran, a także uniemożliwiając fuzję sąsiadujących organizmów, zagrażającą realnie zwierzętom osiadłym i płodom rozwijającym się wewnątrz organizmów żyworodnych. We wszystkich zwierzęcych organizmach wielokomórkowych do pełnienia tych funkcji wyspecjalizowały się komórki o właściwościach fagocytarnych (zdolne do wchłonięcia i strawienia niebezpiecznego czynnika) i komórki cytotoksyczne (zdolne do zabicia komórek obcych i nieprawidłowych). U kręgowców pojawiły się ponadto limfocyty o bardzo wyspecjalizowanych receptorach dla antygeny, odpowiedzialne za tzw. odporność nabytą adaptacyjną, gdyż dzięki nim organizm stopniowo nabywa zdolności do sprawnej reakcji na zarazki powszechne w jego otoczeniu, adaptując się do środowiska [5].

W organizmie człowieka pierwszą linią obrony przed zarazkami, którym udało się pokonać bariery fizykochemiczne, są makrofagi i spokrewnione z nimi komórki dendrytyczne, strategicznie rozlokowane w rozmaitych tkankach i narządach. Jednym z największych osiągnięć immunologii ostatnich lat jest odkrycie receptorów umożliwiających tym komórkom odróżnienie prawidłowych elementów własnego organizmu od struktur obcych. Decydującą rolę odgrywają tu tzw. receptory TLR (*Toll-like receptors*), podobne do białek Toll uczestniczących w rozwoju embrionalnym muszki owocowej *Drosophila*. Do roku 2003 zidentyfikowano u myszy 11 takich receptorów i udało się już wyjaśnić sposób ich funkcjonowania. Okazało się, że każdy TLR rozpoznaje pewien ograniczony zestaw cząsteczek produkowanych przez mikroby, co indukuje w komórce syntezę cytokin uczestniczących w alarmowaniu innych komórek układu odpornościowego

i neuroendokrynnego o zagrożeniu ze strony drobnoustroju [6, 7, 8].

Strategicznie rozlokowanym makrofagom towarzyszą zazwyczaj komórki tuczne (mastocyty), będące również źródłem licznych cytokin i czynników chemotaktycznych [9, 10]. Wtargnięcia zarazka do ustroju aktywuje te komórki, a także komórki śródbłonna naczyń krwionośnych i białka osocza krwi, co inicjuje kaskadę wydarzeń znaną każdemu jako odczyn zapalny. Już w I wieku naszej ery został on zdefiniowany jako *rubor et tumor cum calore et dolore*, czyli zaczerwienienie i obrzęk, któremu towarzyszy ciepłota i ból, powodujący natychmiastową reakcję behawioralną na czynnik zagrażający ustrojowi, np. cofnięcie zranionej ręki lub stopy. W groźniejszych przypadkach, dodatkowym objawem zapalenia jest *functio laesa*, czyli upośledzenie funkcji np. skaleczonej stopy. Objawy te wiążą się z lokalnym spowolnieniem przepływu krwi i napływem do ogniska zapalnego komórek odpornościowych, najpierw neutrofilów, a w dalszej kolejności monocytów i limfocytów krwi obwodowej, reagujących na wysyłane stąd sygnały. Komórki te są źródłem kolejnych cytokin, związków, które cechuje plejotropowość i redundancja [9]. Ta pierwsza cecha sprawia, że niektóre cytokiny, np. interleukina 1 (IL-1), działają nie tylko lokalnie, lecz docierają do centralnego układu nerwowego, gdzie są odpowiedzialne za uruchomienie dalszych etapów reakcji, m.in. za wystąpienie gorączki. Redundancja natomiast zabezpiecza prawidłowy przebieg procesu nawet w przypadku defektu któregoś z czynników zaangażowanych w zapalenie.

Mówiąc w ogromnym uproszczeniu, po fali inicjujących reakcję cytokin prozapalnych pojawia się zespół cytokin z rodziny interleukiny 6 (IL-6) odpowiedzialnych za uruchomienie tzw. białek ostrej fazy, produkowanych głównie w wątrobie. Tak więc reakcja na lokalne wtargnięcie zarazków (np. towarzyszące skaleczeniu stopy na ostrym przedmiocie) rozprzestrzenia się. Jest więc oczywiste, że ważne dla organizmu jest nie tylko szybkie

uruchomienie odczynu zapalnego, lecz również sprawne jego wygaszenie. Uczestniczy w tym między innymi zespół cytokin przeciwzapalnych uwalnianych zarówno przez komórki zaangażowane w odporność, jak i przez komórki neuroendokrynną [11].

Optymalne dla organizmu byłoby sprawne usunięcie czynnika prozapalnego podczas ostrego odczynu zapalnego i zagojenie rany. Przewlekły odczyn zapalny, mający miejsce np. podczas reumatoidalnego zapalenia stawów czy podczas stwardnienia rozsianego, jest bowiem zgubny w skutkach [12].

Część obcych białek (antygenów zarazka), wolnych lub wychwyconych przez komórki dendrytyczne, trafia z ogniska zapalnego do lokalnych węzłów chłonnych (np. podkolanowych podczas zapalenia stopy), gdzie mogą zostać rozpoznane przez przemieszczające się w obrębie węzła limfocyty. Te ostatnie komórki wyposażone są w wyspecjalizowane receptory dla antygenów, których geny zostają uformowane dopiero w somatycznych komórkach będących prekursorami limfocytów, na drodze unikatowego mechanizmu somatycznych rearanżacji kilkuset genów *v(d)j*. Proces ten warunkuje wyposażenie każdego klonu limfocytów w unikatowe miejsca wiążące antygen, przy czym liczba możliwych różnych klonów limfocytów człowieka jest szacowana na  $10^{18}$ . Tak ogromna różnorodność limfocytów potencjalnie umożliwia im rozpoznanie wszelkich możliwych ugrupowań chemicznych, co stwarza groźbę reakcji immunologicznych skierowanych przeciwko prawidłowym elementom własnego organizmu (co zdarza się w przypadku chorób autoimmunizacyjnych) lub przeciwko nieszkodliwym elementom egzogennym (np. pyłkom traw, co pojawia się u alergików). Stosunkowo rzadkie występowanie autoimmunizacji i alergii zawdzięczamy wielorakim mechanizmom kontrolnym nadzorującym odporność z udziałem limfocytów. Należy tu usuwanie limfocytów potencjalnie autoreaktywnych w obrębie centralnych narządów limfatycznych, w których odbywa się dojrzewanie

limfocytów T (grasica) lub B (szpik kostny), dzięki czemu większość limfocytów na obwodzie wyposażona jest w receptory specyficzne dla antygenów obcych. Nadal podlegają one jednak wielorakiemu nadzorowi. Wśród limfocytów B, potencjalnie zdolnych do przekształcania się w komórki plazmatyczne uwalniające przeciwciała, subpopulacja B2 wymaga sygnałów ze strony limfocytów T pomocniczych (*helper*) Th2. Z kolei większość limfocytów T z reguły wymaga zaprezentowania im krótkich peptydów antygenowych odpowiednio uchwyconych przez cząsteczki zgodności tkankowej MHC (*major histocompatibility complex*) klasy I (limfocyty T cytotoksyczne, Tc) lub klasy II (w przypadku limfocytów Th) oraz dodatkowych sygnałów w postaci wzajemnego rozpoznania się cząsteczek powierzchniowych komórek i/lub związania cytokin z ich receptorami [5]. Ostatnio okazało się, że uruchomienie tych dodatkowych sygnałów musi być poprzedzone związaniem receptorów TLR na komórkach prezentujących antygen z ich ligandami, pochodzącymi z zarazków i/lub uszkodzonych tkanek [8]. Rodzaj tych dodatkowych sygnałów, a w tym lokalny zespół cytokin, decyduje o przewadze odporności humoralnej (z udziałem limfocytów B i Th2) lub komórkowej (z udziałem makrofagów, limfocytów Th1 i Tc). Większość komórek efektorowych reakcji odpornościowych (w tym neutrofile i komórki plazmatyczne) ginie śmiercią apoptotyczną po wykonaniu swych funkcji, co również należy do mechanizmu autokontroli układu odpornościowego [5].

Pojawienie się limfocytów wykonawczych (Th, Tc lub B) wymaga czasu i dużych nakładów energii, gdyż musi być poprzedzone proliferacją limfocytu odpowiednio pobudzonego przez napotkanie swoistego antygeny i odebranie dodatkowych sygnałów. Dopiero w klonie komórek potomnych różnicują się limfocyty wykonawcze i tzw. limfocyty pamięci immunologicznej, zdolne do szybkiej i wydajnej reakcji po kolejnym wtargnięciu takiego samego zarazka, dzięki czemu na wiele chorób zapadamy tylko raz

w życiu. Odporność z udziałem limfocytów jest więc powolna i kosztowna, a ponadto – pomimo różnorodnych mechanizmów zapobiegawczych – może prowadzić do autoimmunizacji lub alergii. Z punktu widzenia medycznego, te ujemne strony kompensuje pamięć immunologiczna, wykorzystywana przy szczepieniach ochronnych. Dzięki limfocytom układ odpornościowy „zapamiętuje” zarazki, z którymi się zetknął i uczy się na nie sprawnie reagować, toteż kolejna walka układu odpornościowego ze znanymi już zarazkami przebiega sprawnie i szybko. Natomiast przy masywnej inwazji zarazków, pierwsze ich wniknięcie do organizmu z reguły wywołuje objawy choroby [5].

## WPŁYW REAKCJI ODPORNOSCIOWYCH NA UKŁAD NEUROENDOKRYNNY

Poszczególne zarazki atakują różne tkanki i narządy, co indukuje wystąpienie symptomów charakterystycznych dla danego schorzenia, umożliwiających jego rozpoznanie. Jednak różnym chorobom towarzyszą znane wszystkim wspólne objawy niespecyficzne, mianowicie gorączka, osłabienie, senność, apatia, określane łącznie jako zespół chorobowy. Po raz pierwszy zwrócił na to uwagę początkujący wówczas student medycyny, Hans Selye, który następnie poparł te obserwacje licznymi doświadczeniami. Doprowadziły go one do stworzenia pojęcia stresu, jako reakcji organizmu na rozmaite zagrożenia [12, 13, 14]. Obecnie wiemy, że za zespół chorobowy odpowiedzialne są właśnie cytokiny uwalniane podczas toczących się reakcji odpornościowych. Jak już wspomniano, część z nich dociera do centralnego układu nerwowego i/lub pośrednio indukuje w nim syntezę kolejnych cytokin, co powoduje gorączkę oraz uruchamia oś stresu: podwzgórze–przysadka–nadnercza, prowadząc w efekcie do uwalniania kortykosterydów modulujących reakcje odpornościowe, a także aktywuje zaangażowany w stres współczulny układ nerwowy [15, 16].

oraz uruchamia system endogennych opioidów, traktowanych obecnie jako jedna z grup cytokin [17, 18]. W świetle tej wiedzy możemy traktować bodziec antygenowy jako stresor indukujący kaskadę reakcji umożliwiających przywrócenie homeostazy ustroju naruszonej przez wtargnięcie patogenu [14, 19]. Z naszych badań wynika, na przykład, że odczyn zapalny otrzewnej powoduje długotrwałe zmiany w układzie endogennych opioidów myszy [20].

Jak wiadomo, komórki układu odpornościowego posiadają receptory dla hormonów i neuroprzekazników uwalnianych podczas reakcji stresowych oraz są zdolne do ich produkcji [2, 21]. Udowodniono to ostatnio w odniesieniu do peptydów opioidowych [22, 23, 24]. Wykazano ponadto, że te same geny kodują endogenne opioidy i białka antybakteryjne, co jeszcze bardziej podkreśla integralność układu odpornościowego z neuroendokrynnym [25]. Co więcej, taką wspólnotę receptorów i ich ligandów wykryto nie tylko u ssaków, lecz też u przedstawicieli niższych kręgowców i zwierząt bezkręgowych, pozbawionych charakterystycznych dla kręgowców wyspecjalizowanych ośrodków neurohormonalnych i narządów limfatycznych. Potwierdza to ogromne znaczeniem przystosowawcze współdziałania różnych komórek zaangażowanych w utrzymanie homeostazy organizmu [26, 27]. Stwierdzono ponadto, że podanie wysokiej dawki morfiny wraz z czynnikiem prozapalnym u większości przebadanych szczepów myszy i u ryb osłabia odczyn zapalny otrzewnej [28, 29, 30, 31]. Zjawiska tego nie udało się wywołać u przebadanych gatunków płazów [32], być może w związku z obecnością w ich organizmie wysokich stężeń opioidów endogennych [33].

## WPLYW STRESU NA ODPORNOŚĆ

Wspólnota receptorów i ligandów układu odpornościowego i neurohormonalnego implikuje istnienie wpływu klasycznych reakcji stresowych na odporność. Liczne doświad-

czenia dowodzą, że tak jest w istocie [34, 35, 36]. Bada się to w odniesieniu do stresu indukowanego przez bodźce psychiczne (np. ból po stracie kogoś bliskiego, stres związany z utratą pracy lub sesją egzaminacyjną, w przypadku myszy laboratoryjnych sam zapach zwierząt poddanych stresowi) lub fizyczne (np. zagrożenie przez drapieżnika, nadmierne zagęszczenie, szok elektryczny, wymuszone pływanie w zimnej wodzie, przemieszczanie zwierząt laboratoryjnych, a nawet sterylne zastrzyki soli fizjologicznej lub rutynowe przytrzymywanie zwierząt w ręce eksperymentatora) [14]. Na obecnym etapie wiedzy trudno jest jednak przewidzieć, jaki będzie wpływ danego stresora na badany składnik reakcji odpornościowych, gdyż rozmaite czynniki (np. wiek i płeć zwierząt, stan ich odżywienia, komfort życia w warunkach laboratoryjnych, sezon i pora dnia) modyfikują te interakcje [14, 37, 38].

---

### Niektóre czynniki wpływające na zmiany odporności pod wpływem stresu

- rodzaj stresu – ostry, przewlekły
  - rodzaj i siła stymulacji antygenowej
  - badany składnik odporności – np. odporność typu Th1 lub Th2
  - organizm – gatunek, szczep; płeć, wiek, stan odżywienia; poprzednie reakcje
  - indywidualna umiejętność radzenia sobie ze stresem
  - czynniki środowiskowe – np. pora roku i dnia; życie w grupie lub samotności, skażenie środowiska
- 

Uczeni są na ogół zgodni, że organizm inaczej reaguje na stres pozytywny (eustres), mobilizujący organizm (np. starannie przygotowany referat publiczny), niż na stres negatywny (distres), powtarzający się lub długotrwały (np. obawa przed utratą pracy). Jedynym nasuwającym się uogólnieniem jest stwierdzenie, że krótkotrwały ostry stres może zmobilizować niektóre komponenty układu odpornościowego, natomiast długotrwały distres może być fatalny w skutkach [39, 40].

## PIŚMIENNICTWO

1. Good RA. Foreword: interactions of the body's major networks. W: Ader R, red. Psychoneuro-immunology. Orlando: Academic Press Inc; 1981: XVII–XIX.
2. Blalock JE. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock. *J Exp Med* 2002; 195: F25–8.
3. Blalock JE. The immune system as a sensory organ. *J Immunol* 1984; 132: 1067–70.
4. Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994; 15: 504–11.
5. Płytycz B, red. Immunologia porównawcza. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 1999.
6. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394–7.
7. Beutler B, Hoebe K, Du X, Ulevitch RJ. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 479–85.
8. Ptak W, Ptak M, Płytycz B. Co rozpoznaje układ immunologiczny? Na drodze do nowego paradygmatu. *Kosmos* 2003; 52: 149–56.
9. Majno G, Joris I. Cells, tissues, and disease. Principles of general pathology. Oxford: Blackwell Science; 1996.
10. Kołaczowska E, Seljelid R, Płytycz B. Role of mast cells in zymosan-induced peritoneal inflammation in Balb/c and mast cell-deficient WBB6F1 mice. *J Leukoc Biol* 2001b; 69: 33–42.
11. Koj A. Niektóre cytokiny przeciwzapalne: właściwości i mechanizmy działania. *Post Biol Kom* 2001; 28: 5–14.
12. Płytycz B, Seljelid R. From inflammation to sickness: historical perspective. *Arch Immun Therap Exp* 2003; 53: 105–9.
13. Selye H. The stress of life. New York: McGraw-Hill Book Co; 1978.
14. Płytycz B, Seljelid R. Stress and immunity: minireview. *Folia Biol (Kraków)* 2002; 50: 181–9.
15. Webster JI, Tonelli L, Stenberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Ann Rev Immunol* 2002; 20: 125–63.
16. Dubas-Ślemp H, Marmurowska-Michałowska H, Szuster-Ciesielska A, Kamińska T, Kandefer-Szerszeń M. Rola cytokin w depresji. *Psychiatr Pol* 2003; 27: 787–98.
17. Pańnik J. Endogenne peptydy opioidowe: nowe cytokiny. *Post Biol Kom* 1997; 24: 519–42.
18. Rogers TJ, Peterson PK. Opioid G protein-coupled receptors: signals at the crossroads of inflammation. *Trends Immunol* 2003; 24: 116–21.
19. Płytycz B, Seljelid R. Nonself as a stressor-inflammation as a stress reaction. *Immunol Today* 1995; 16: 110–1.
20. Płytycz B. Cytokiny u kręgowców zmienno-ciepłych. W: Materiały konferencji naukowej „Cytokiny, dobrzy i źli posłańcy”. Warszawa: Uniwersytet Warszawski; 2003: 10–4.
21. Józefowski SJ, Płytycz B. Characterization of beta-adrenergic receptors in fish and amphibian lymphoid organs. *Dev Comp Immunol* 1998; 22: 587–603.
22. Przewłocki R, Hassan AH, Lasoń W, Epplen C, Herz A, Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role in antinociception. *Neuroscience* 1992; 48: 491–500.
23. Chadzińska M, Maj M, Ścisłowska-Czarnecka A, Przewłocka B, Płytycz B. Expression of pro-enkephalin (PENK) mRNA in inflammatory leukocytes during experimental peritonitis in Swiss mice. *Pol J Pharmacol* 2001; 53: 715–8.
24. Chadzińska M, Ścisłowska-Czarnecka A, Pierzchała-Koziec K, Płytycz B. Inflammation-induced alternations in local and central Met-enkephalin in mice. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 467–70.
25. Salzet M, Tasiemski A. Involvement of pro-enkephalin-derived peptides in immunity. *Dev Comp Immunol* 2001; 25: 177–85.
26. Stefano GB, Salzet B, Fricchione GL. Enkefalin and opioid peptide association in invertebrates and vertebrates: immune activation and pain. *Immunol Today* 1998; 19: 265–8.
27. Salzet M. Neuropeptide precursors processing in immunocytes: involvement in the neuro-immune communication. *Mod Asp Immunobiol* 2001; 2: 43–7.
28. Chadzińska M, Józefowski S, Bigaj J, Płytycz B. Morphine modulation of thioglycollate-elicited peritoneal inflammation in the goldfish, *Carassius auratus*. *Arch Immunol Therap Exp (Warsz)* 1997; 45: 321–7.
29. Chadzińska M, Kołaczowska E, Seljelid R, Płytycz B. Morphine modulation of peritoneal

- inflammation in Atlantic salmon and CB6 mice. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 590–6.
30. Chadzińska M, Ścisłowska-Czarnecka A, Płytycz B. Inhibitory effects of morphine on some inflammation-related parameters in the goldfish *Carassius auratus* L. *Fish Shellfish Immunol* 2000; 10: 531–42.
  31. Płytycz B, Natorska J. Morphine attenuates pain and prevents inflammation in experimental peritonitis. *Trends Immunol* 2002; 23: 345–6.
  32. Kołaczowska E, Menaszek E, Seljelid R, Płytycz B. Experimental peritonitis in anuran amphibians is not suppressed by morphine treatment. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 323–6.
  33. Negri L, Melchiorri P, Lattanzi R. Pharmacology of amphibian opiate peptides. *Peptides* 2000; 21: 1639–47.
  34. Moynihan JA. Mechanisms of stress-induced modulation of immunity. *Brain Behav Immun* 2003; 17 (supl 1): S11–6.
  35. Ścisłowska-Czarnecka A, Chadzińska M, Pierzchała-Koziec K, Płytycz B. Long-lasting effects of social stress on peritoneal inflammation in some strains of mice. *Folia Biol (Kraków)* 2004; w druku.
  36. Natorska J, Chadzińska M, Ścisłowska-Czarnecka A, Płytycz B. Stress of saline injections or aseptic puncture modifies subsequent peritoneal inflammation. W: IV Konferencja „Biologia molekularna w diagnostyce chorób zakaźnych i biotechnologii”. Warszawa: Wydawnictwo SGGW; 2001: 142–4.
  37. Kołaczowska E, Chadzińska M, Seljelid R, Płytycz B. Strain differences in some immune parameters can be obscured by circadian variations and laboratory routines: Studies of male C57Bl/6J, Balb/c and CB6 F1 mice. *Lab Anim* 2001a; 35: 91–100.
  38. Skwarło-Sońta K, Majewski P, Markowska M, Jakubowska A, Waloch M. Bimodal effects of melatonin on the inflammatory reaction in young chickens. W: Haldar C, Singaravel M, Maitra SK, red. *Treatise on pineal gland and melatonin*. Enfield, Plymouth: Science Publishers Inc; 2002: 225–38.
  39. Kradin R, Benson H. Stress, the relaxation response and immunity. *Med Asp Immunobiol* 2000; 1: 110–3.
  40. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24: 444–8.

*Adres: Prof. Barbara Płytycz, Zakład Immunobiologii Ewolucyjnej Instytutu Zoologii  
Uniwersytetu Jagiellońskiego,  
ul. R. Ingardena 6, 30-060 Kraków, e-mail: plyt@zukunft.zoo.uj.edu.pl*