

Wpływ wysiłku fizycznego na mechanizmy odpornościowe u koni

WIESŁAW KRUMRYCH

Zakład Fizjopatologii Rozrodu i Gruczołu Mlekowego Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – PIB w Puławach, Oddział w Bydgoszczy, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz

Krumrych W.

Influence of exercise on mechanisms of immunity in horses

Summary

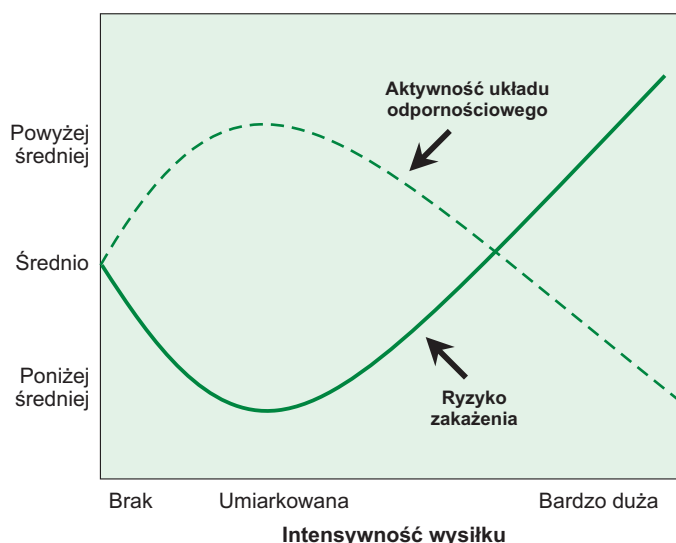
This paper summarizes the current state of knowledge regarding the influence of physical exercise on immunity mechanisms in horses. Results of many studies indicate that exercise has an immunomodulating effect on horses. The immunological reaction depended on the intensity of physical exercise. It was found that moderate (single or cyclical) physical exercise stimulated the immunological system (increased the number and activity of immunological cells), while exhausting physical exercise decreased the efficiency of the innate and adaptive mechanisms of immunity. Epidemiological data confirm that the intensive exercise can increase the incidence of respiratory tract infections in horses, whereas moderate exercise presumably decreases the hazard of infection. In order to minimize the exercise-induced risk of infection, regular vaccinations, monitored training, control and supplementation of diet, reducing the environmental stress and, if necessary, chemo- and immunotherapy were recommended.

Keywords: exercise, immunity, horses

Początek zainteresowania wysiłkiem fizycznym jako czynnikiem immunomodulacyjnym datuje się na rok 1901, kiedy to Larrabee (cyt. 31) wykazał u czterech losowo wybranych uczestników bostońskiego biegu maratońskiego powysiłkowe zmiany liczby krwinek białych, a zwłaszcza neutrofilii. Jego zdaniem, przypominały one stan zapalny i były podobne do reakcji obserwowanych w przebiegu wielu chorób. Trzydzieści lat później Baetjer (cyt. 31) jako pierwsza wyraziła przypuszczenie, że zmęczenie mięśni może powodować spadek odporności i stanowić czynnik predysponujący dla chorób zakaźnych, a zwłaszcza zakażeń dróg oddechowych. Stało się to impulsem dla wielu późniejszych badań, tym bardziej, że liczne obserwacje epidemiologiczne potwierdzały większą częstość zachorowań na infekcje górnych dróg oddechowych (upper respiratory tract infection – URTI) wśród sportowców poddanych intensywnym i wyczerpującym programom treningowym (15, 22, 36). Przekonujących wyników dostarczyli, między innymi, Nieman i wsp. (33), którzy wykazali wśród 2311 uczestników maratonu w Los Angeles wyraźnie większy udział przypadków zachorowań na URTI w okresie jednego tygodnia po starcie (12,9%) aniżeli w rówieśniczej grupie kontrolnej (2,2%). Z drugiej jednak strony, dobrze udokumentowano również pogląd, że aktywność fizyczna (zwłaszcza umiarkowana) może promować odporność przeciw tym infekcjom (25, 32, 41).

Przebieg krzywej zależności między wielkością obciążenia wysiłkowego a ryzykiem wystąpienia zakażenia dróg oddechowych (głównie wirusowego) przypomina literę „J” (30). Na ryc. 1 przedstawiono ją na tle powysiłkowej zmienności funkcji odpornościowych.

Analiza przebiegu krzywej wskazuje, że średnim ryzykiem infekcji obarczone są osobniki pozbawione



Ryc. 1. Ryzyko zakażenia dróg oddechowych oraz sprawność mechanizmów immunologicznych w zależności od wielkości obciążenia wysiłkowego (wg 28)

regularnej aktywności fizycznej. Umiarkowany pod względem intensywności wysiłek wpływa na zmniejszenie tego zagrożenia, co koresponduje z równoczesną stymulacją mechanizmów odpornościowych organizmu. Z kolei immunosupresyjne oddziaływanie wyczerpującego wysiłku zwiększa ryzyko zakażenia. Wykazano, że zjawisko to, często nazywane tzw. efektem otwartego okna dla czynników infekcyjnych, utrzymuje się przez 3-72 godz. po zakończonym wysiłku (28).

Z przeglądu piśmiennictwa (6-8, 13, 23, 26, 42) poświęconego omawianej tematyce wynika, że zdecydowanie najwięcej badań przeprowadzono u sportowców oraz zwierząt laboratoryjnych. Stwierdzono, że wysiłkowo indukowana immunomodulacja pozostaje w związku z wielkością obciążenia fizycznego. Generalnie uważa się, że umiarkowany (jednorazowy lub regularny) wysiłek fizyczny może stymulować system odpornościowy organizmu (7, 26). Z kolei konsekwencją jednorazowego, intensywnego wysiłku, za który uznaje się u ludzi obciążenie trwające > 60 min., przy > 60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ (procent maksymalnej objętości pobieranego tlenu) oraz wyczerpującego, wielotygodniowego programu treningowego, jest zwykle upośledzenie aktywności czynnościowej komórek odpornościowych (13, 29). Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że skutkiem tej supresji była nie tylko zwiększona podatność na zapalenia dróg oddechowych, ale także większa śmiertelność w ich wyniku (6, 23). Nieliczne dowody wskazują również na większe ryzyko rozwoju nowotworów oraz ich przerzutów u osobników poddawanych wyczerpującym obciążeniom wysiłkowym (8, 42).

Obiektem zainteresowania badaczy były również konie, aczkolwiek liczba publikacji dotyczących wpływu zróżnicowanego wysiłku na ich odporność jest stosunkowo niewielka. Tymczasem zwierzęta te stanowią interesujący model w tego typu badaniach, bowiem główne formy użytkowania koni związane są z ich, często bardzo intensywną, aktywnością fizyczną. Relatywnie niewiele obserwacji poczyniono u koni poddawanych obciążeniom krótkotrwałym (< 30 min.) i umiarkowanym pod względem intensywności. Upoważniają one jednak do stwierdzenia, że obciążenia te mogą wywierać (podobnie jak u ludzi) efekt immunostymulujący. Potwierdzeniem tego był, między innymi, niewielki, powysiłkowy wzrost liczby leukocytów spowodowany słabą neutrofiliią i limfocytozą, a także wzrost aktywności fagocytarnej i bakteriobójczej neutrofilów (11, 20, 21, 38).

Znacznie więcej uwagi poświęcono koniom poddanym intensywnemu i wyczerpującemu wysiłkowi, zwłaszcza startującym w długodystansowych rajdach wytrzymałościowych. W następstwie tych obciążeń wykazywano na ogół wyraźną leukocytozę oraz tzw. leukogram stresowy charakteryzujący się wzrostem liczby neutrofilów oraz limfopenią uwarunkowaną głównie mniejszym udziałem komórek T CD4^+ oraz

NK (18, 20, 40). Reakcjom tym towarzyszyły: osłabienie funkcji komórek odpornościowych, przejawiające się, między innymi, przejściowym obniżeniem aktywności fagocytarnej i bakteriobójczej neutrofilów, monocytów oraz makrofagów płucnych, niższe wartości indeksu chemotaktycznego neutrofilów, a także upośledzenie proliferacji limfocytów oraz aktywności cytotoksycznej komórek NK (11, 18, 20, 24, 27, 38, 40, 44, 45). Nie udało się natomiast jednoznacznie potwierdzić wpływu intensywnego wysiłku fizycznego koni na efektywność odpowiedzi humoralnej. Badania przeprowadzone przez Wong i wsp. (44) nie wykazały w jego następstwie istotnych zmian zawartości przeciwciał IgG, IgM oraz IgA w surowicy. Rezultat ten koresponduje z wynikami uzyskanymi przez Malinowską i wsp. (24), którzy nie wykazali istotnego wpływu wysiłku na wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie przeciw influenzy. Przeciwnych wyników dostarczyły jednak badania innych autorów (12, 19), wskazujące na niższe miana przeciwciał po szczepieniu przeprowadzonym bezpośrednio po intensywnym wysiłku.

Dotychczasowe badania wskazują, że efekt immunomodulacyjny występuje także w przebiegu wielomiesięcznych programów treningowych, przy czym jego charakter jest uzależniony od stosowanych obciążeń. Stwierdzono, że skutkiem racjonalnie prowadzonego, umiarkowanego programu treningowego jest, między innymi, wzrost spoczynkowej aktywności fagocytarnej i bakteriobójczej neutrofilów (10, 11), większy odsetek tych komórek zdolnych do wybuchu oddechowego oraz wyższy indeks proliferacyjny limfocytów (5). Z kolei w przypadku wyczerpujących, regularnych obciążeń fizycznych koni wykazano efekt immunosupresyjny ww. wskaźników (3, 12, 39).

Uważa się, że powysiłkowe zmiany w zakresie liczby oraz aktywności czynnościowej komórek odpornościowych uwarunkowane są przede wszystkim wzrostem zawartości czynników neurohormonalnych (kortyzol, katecholaminy, hormon wzrostu, β -endorfiny, steroidy płciowe), cytokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) oraz zmianami stężeń czynników metabolicznych (glutamina, glukoza, lipidy) w krwi (17, 35, 37). Szczególnie istotną rolę przypisuje się kortyzolowi, głównie z powodu dużego wzrostu stężenia tego hormonu w następstwie wysiłku intensywnego i długotrwałego, a także największej korelacji między jego stężeniem w krwi a wartościami wielu wskaźników immunologicznych. Wykazano, że podwyższone stężenie kortyzolu w krwi powoduje, między innymi: neutrofilie, limfopenię, monocytopenię i eozynopenię (blokowanie dojrzewania komórek docelowych), obniżenie aktywności fagocytarnej oraz wybuchu oddechowego neutrofilów, upośledzenie funkcji cytotoksycznej komórek NK, a także osłabienie aktywności proliferacyjnej i wydzielniczej limfocytów (20, 34). Należy przy tym podkreślić, że wielkość uwalnianego kortyzolu jest zależna od czasu trwania i intensywności wysiłku,

a także od zaawansowania treningowego zwierząt poddanych obciążeniom (43, 44).

Wydaje się, że upośledzenie efektywności mechanizmów odpornościowych w następstwie wyczerpującego wysiłku może skutkować (podobnie jak u ludzi) tzw. efektem otwartego okna dla drobnoustrojów, zwiększając tym samym zachorowalność koni. Zdają się to potwierdzać dane epidemiologiczne wskazujące na znacznie większą częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych wśród koni wyczynowych aniżeli użytkowanych rekreacyjnie (46). Zdaniem Hamlina i Hopkinsa (14), infekcje dróg oddechowych są przyczyną przerwania treningu około 12% angielskich koni wyścigowych. Autorzy ci podają przy tym, że zwierzęta objęte słabym lub bardzo intensywnym treningiem charakteryzują się większym odsetkiem infekcji i chorób (20-23%) niż zwierzęta objęte umiarkowanym programem treningowym (16%).

Dużą trudność sprawia zdefiniowanie progu obciążenia fizycznego, powyżej którego pojawia się osłabienie mechanizmów odpornościowych. Jakkolwiek Horohov i wsp. (16) uważają, że efekt ten wyzwała wysiłek powodujący wzrost liczby uderzeń serca $> 200/\text{min.}$ i wzrost stężenia kwasu mlekowego w surowicy $> 4 \text{ mmol/l}$, to jednak osobnicze uwarunkowania w tym względzie są wieloczynnikowe. Do najważniejszych, oprócz stopnia adaptacji organizmu do wysiłku (wytrenowanie), zalicza się wiek koni. Wskazują na to m.in. badania, w których wykazano, że konie stare (ok. 25 lat) odznaczają się istotnie słabszą, spoczynkową reakcją proliferacyjną limfocytów (zjawisko tzw. immunologicznego starzenia się) w porównaniu z młodszymi zwierzętami – ok. 7,5 lat (16). Jednak tylko u koni młodszych stwierdzono powysiłkową supresję w zakresie tego wskaźnika, czemu towarzyszył wyraźny wzrost zawartości kortyzolu do poziomu ok. 84 ng/ml w osoczu krwi. Wydaje się zatem, że zwierzęta starsze, mimo zredukowanych funkcji immunologicznych, są bardziej odporne na wysiłkową immunosupresję aniżeli konie młode. Potwierdzają to wyniki wskazujące na większą częstość występowania zapaleń dróg oddechowych u koni młodych w porównaniu ze starszymi (46).

Nieodłącznym elementem wysiłku fizycznego, zwłaszcza podczas zawodów sportowych, jest stres emocjonalny. Wydaje się, że czynnik ten może potęgować wysiłkowo indukowaną supresję funkcji odpornościowych, bowiem również powoduje uwalnianie wielu hormonów i neurotransmiterów (np. kortyzol, katecholaminy) do krwi obwodowej (2, 9). Skutkiem tego jest, między innymi, osłabienie aktywności fagocytarnej i bakterioobójczej neutrofilów oraz obniżenie liczby i aktywności czynnościowej komórek NK (2). Dane te korespondują z sugerowanym związkiem między stresem emocjonalnym a większą wrażliwością na zakażenia dróg oddechowych oraz wolniejsze zdrowienie (4).

Dotychczasowe obserwacje z zakresu immunologii wysiłku koni wskazują zatem, że szczególnie narażone na wysiłkowo indukowaną supresję funkcji immunologicznych, a co za tym idzie – większe ryzyko infekcji dróg oddechowych, są osobniki młode, poddawane często nadmiernym, wyczynowym obciążeniom treningowym. Zagrożenie to potęgują, między innymi: przebywanie koni w zamkniętych boksach, czynniki żywieniowe (sucha pasza i koncentraty, niedostatek glutaminy, wolnych kwasów tłuszczowych, witamin E i C oraz Zn, Fe, Cu i Se w diecie), zmienna temperatura otoczenia, transport na duże odległości (tzw. stres transportowy) oraz udział w zawodach sportowych – duża koncentracja zwierząt, stres emocjonalny (1).

Zalecenia mające na celu minimalizację immunosupresyjnego wpływu wyczerpującego wysiłku mają charakter kompleksowy i sprowadzają się do: ograniczenia wpływu czynników potencjalnie patogennych (szczepienia), okresowego monitoringu treningu w celu uniknięcia przetrenowania i chronicznego zmęczenia, kontroli diety i, w razie potrzeby, jej suplementacji, ograniczenia wpływu stresu emocjonalnego oraz – w razie potrzeby – zastosowania chemo- i immunoterapii.

Przypuszczać należy, że obecne zainteresowanie immunologią wysiłku u koni przyczyni się do lepszego poznania mechanizmów i dalszych konsekwencji wysiłkowej modulacji mechanizmów odpornościowych. Rezultaty dotychczasowych oraz przyszłych badań mogą być przydatne nie tylko w pracy treningowej lub programach szczepień koni sportowych, ale również w ochronie zdrowia i dobrostanie tych zwierząt.

Piśmiennictwo

1. Art T., Lekeux P.: Exercise-induced physiological adjustments to stressful conditions in sports horses. *Livestock Prod. Sci.* 2005, 92, 101-111.
2. Atanackovic D., Brunner-Weinzierl M. C., Kroger H., Serke S., Deter H. C.: Acute psychological stress simultaneously alters hormone levels, recruitment of lymphocyte subsets, and production of reactive oxygen species. *Immunol. Invest.* 2002, 31, 73-91.
3. Buschmann H., Baumann M.: Alterations of cellular immune response during intensive training of event horses. *J. Vet. Med. A* 1991, 38, 90-94.
4. Cohen S., Manuck S. B.: Stress, reactivity and disease. *Psychosom. Med.* 1995, 57, 423-426.
5. Cywińska A., Wyszynska Z., Górecka R., Szarska E., Witkowski L., Winnicka A., Schollenberger A.: Wpływ treningu na wskaźniki odporności u koni – badania wstępne. *Mat. Nauk. VIII Konf. „Biologia molekularna w diagnostyce chorób zakaźnych i biotechnologii”*, SGGW, Warszawa 2005, s. 163-168.
6. Davis J. M., Kohut M. L., Colbert L. H., Jackson D. A., Ghaffar A., Mayer E. P.: Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. *J. Appl. Physiol.* 1997, 83, 1461-1466.
7. Davis J. M., Murphy E. A., Brown A. S., Carmichael M. D., Ghaffar A., Mayer E. P.: Effects of moderate exercise and oat β -glucan on innate immune function and susceptibility to respiratory infection. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004, 286, 366-372.
8. Demarzo M. M. P., Garcia S. B.: Exhaustive physical exercise increases the number of colonic preneoplastic lesions in untrained rats treated with a chemical carcinogen. *Cancer Lett.* 2004, 216, 31-34.
9. Dhabhar F. S.: Stress-induced augmentation of immune function – the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines. *Brain Behav. Immun.* 2002, 16, 785-798.
10. Escribano B. M., Agüera E. I., Vivo R., Santisteban R., Castejón F. M., Rubio M. D.: Benefits of moderate training to the nonspecific immune response of colts. *Equine Vet. J.* 2002, 34 (Suppl.), 182-185.

11. *Escribano B. M., Castejón F. M., Vivo R., Santisteban R., Agüera E. I., Rubio M. D.*: Effects of training on phagocytic and oxidative metabolism of peripheral neutrophils in horses exercised in the aerobic-anaerobic transition area. *Vet. Res. Commun.* 2005, 29, 149-158.
12. *Folsom R. W., Littlefield-Chabaud M. A., French D. D., Pourciau S. S., Mistic L., Horohov D. W.*: Exercise alters the immune response to equine influenza virus and increases susceptibility to infection. *Equine Vet. J.* 2001, 33, 664-669.
13. *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, 1731-1735.
14. *Hamlin M. J., Hopkins W. G.*: Retrospective trainer-reported incidence and predictors of health and training-related problems in Standardbred racehorses. *J. Equine Vet. Sci.* 2003, 23, 443-452.
15. *Health G. W., Ford E. S., Craven T. E., Macera T. E., Jackson K. L., Pate R. R.*: Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1991, 23, 152-157.
16. *Horohov D. W., Dimock A., Guirnalda P., Folsom R. W., McKeever K. H., Malinowski K.*: Effect of exercise on the immune response of young and old horses. *Am. J. Vet. Res.* 1999, 60, 643-647.
17. *Hyypä S.*: Endocrinal responses in exercising horses. *Livestock Prod. Sci.* 2005, 92, 113-121.
18. *Jensen-Waern M., Lindberg A., Johannisson A., Grondahl G., Lindgren J. A., Essen-Gustavsson B.*: The effects of an endurance ride on metabolism and neutrophil function. *Equine Vet. J.* 1999, 30 (Suppl.), 605-609.
19. *Keadle T. L., Pourciau S. S., Melrose P. A., Kammerling S. G., Horohov D. V.*: Acute exercise stress modulates immune function in unfit horses. *Equine Vet. Sci.* 1993, 8, 237-239.
20. *Korhonen P. A., Lilius E. M., Hyypä S., Räsänen L. A., Pösö A. R.*: Production of reactive oxygen species in neutrophils after repeated bouts of exercise in Standardbred trotters. *J. Vet. Med. A* 2000, 47, 565-573.
21. *Krumrych W.*: Effect of physical exercise on oxygen metabolism of neutrophils in horses. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2009, 53, 97-103.
22. *Linde F.*: Running and upper respiratory tract infections. *Scand. J. Sport Sci.* 1987, 9, 21-23.
23. *Lowder T., Padgett D. A., Woods J. A.*: Moderate exercise protects mice from death due to influenza virus. *Brain Behav. Immun.* 2005, 19, 377-380.
24. *Malinowski M., Kearns C. F., Guirnalda P. D., Roegner V., McKeever K. H.*: Effect of chronic clenbuterol administration and exercise training on immune function in horses. *J. Anim. Sci.* 2004, 82, 3500-3507.
25. *Matthews C. E., Ockene I. S., Freedson P. S., Rosal M. C., Merriam P. A., Herbert J. R.*: Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002, 34, 1242-1248.
26. *Nehlsen-Cannarella S. L., Nieman D. C., Jessen J., Chang L., Gusewitch G., Blix G. G., Ashley E.*: The effects of acute moderate exercise on lymphocyte function and serum immunoglobulins. *Int. J. Sports Med.* 1991, 12, 391-398.
27. *Nesse L. L., Johansen G. I., Blom A. K.*: Effects of racing on lymphocyte proliferation in horses. *Am. J. Vet. Res.* 2002, 63, 528-530.
28. *Nieman D. C.*: Does exercise alter immune function and respiratory infections? President's Council on Physical Fitness and Sports. *Research Digest* 2001, 3, 1-8.
29. *Nieman D. C.*: Exercise effects on systemic immunity. *Immunol. Cell Biol.* 2000, 78, 496-501.
30. *Nieman D. C.*: Exercise, infection, and immunity. *Int. J. Sports Med.* 1994, 15, 131-141.
31. *Nieman D. C.*: Immune response to heavy exertion. *J. Appl. Physiol.* 1997, 82, 1385-1394.
32. *Nieman D. C., Henson D. A., Gusewitch G., Warren B. J., Dotson R. C., Butterworth D. E., Nehlsen-Cannarella S. L.*: Physical activity and immune function in elderly women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993, 25, 823-831.
33. *Nieman D. C., Johanssen L. M., Lee J. W., Cermak J., Arabatzis K.*: Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 1990, 30, 316-328.
34. *Pedersen B. J., Toft A. D.*: Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br. J. Sports Med.* 2000, 34, 246-251.
35. *Pedersen B. K.*: Exercise and cytokines. *Immunol. Cell Biol.* 2000, 78, 532-535.
36. *Pedersen B. K., Bruunsgaard H.*: How physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Med.* 1995, 19, 393-400.
37. *Pedersen B. K., Hoffman-Goetz L.*: Exercise and the immune system: Regulation, integration, and adaptation. *Physiol. Rev.* 2000, 80, 1055-1081.
38. *Raidal S. L., Love D. N., Bailey G. D., Rose R. J.*: Effect of single bouts of moderate and high intensity exercise and training on equine peripheral blood neutrophil function. *Res. Vet. Sci.* 2000, 68, 141-146.
39. *Raidal S. L., Rose R. J., Love D. N.*: Effects of training on resting peripheral blood and BAL-derived leucocyte function in horses. *Equine Vet. J.* 2001, 33, 238-243.
40. *Robson P. J., Alston T. D., Myburgh K. H.*: Prolonged suppression of the innate immune system in the horse following an 80 km endurance race. *Equine Vet. J.* 2003, 35, 133-137.
41. *Shephard R. J., Kavanagh T., Mertens D. J., Qureshi S., Clark M.*: Personal health benefits of Masters athletics competition. *Br. J. Sports Med.* 1995, 29, 35-40.
42. *Shephard R. J., Shek P. N.*: Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a metaanalysis. *Sports Med.* 1999, 28, 177-195.
43. *Snow D. H., MacKenzie G.*: Some metabolic effects of maximal exercise in the horse and adaptations with training. *Equine Vet. J.* 1977, 9, 134-140.
44. *Wong C. W., Smith S., Thong Y. H., Opdebeeck J. P., Thornton J. R.*: Effects of exercise stress on various immune functions in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1992, 53, 1414-1417.
45. *Wong C. W., Thompson H. L., Thong Y. H., Thornton J. R.*: Effect of strenuous exercise stress on chemiluminescence response of equine alveolar macrophages. *Equine Vet. J.* 1990, 22, 33-35.
46. *Wood J. L. N., Newton J. R., Chanter N., Mumford J. A.*: Inflammatory airway disease, nasal discharge and respiratory infections in young British racehorses. *Equine Vet. J.* 2005, 37, 236-242.

Adres autora: doc. dr hab. Wiesław Krumrych, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz; e-mail: wierch@o2.pl