

če niso različne, niso vrste. (Vrste so pač tisto, kar je različno). A če se vrnemo k tematiki tega poglavja: To je bilo za smisel.

Pa še nekaj stavkov za lepoto napisanega, rečenega.

Če je izraz, beseda, nelogična, bo na nekoga, ki jezik čuti, delovala neprijetno; bo moteča, grda. Stavek: »Fosil devet metrov dolgega ... dinozavra *Brachylophosaurus canadensis* so odkrili ...«, res moti. Motečemu in nelogičnemu slovenskemu sklanjanju latinskih imen se lahko izognemo bodisi z dodatno slovensko oznako, ki jo brez škode sklanjamo (v tem primeru je bila ta sploh že dodana, a ne izrabljena!), ali pa s poslovenjenjem latinskega imena. Na primer: »Fosil ... dinozavra *Brachylophosaurus canadensis* so odkrili ...«, ali pa na primer: »Fosil ... kanadskega brahi-lofozavra (*Brachylophosaurus canadensis*) so odkrili ...«

Za povsod prisotno, pa zelo nadležno **dih jemajočo** naravo imamo prav uporabno in čisto čedno slovensko oznako – **je osupljiva**.

Ampak, seveda, *breathtaking* je pač tudi dih jemajoč.

... Pravijo: »blagodejno deluje na črevesno **mikrobioto**.« V resnici učinkuje na **mikrobiota**. Mikrobiota so skupek mikrobov, mikrobiontov, to je torej množina, srednji spol, tako kot so polja, morja ... in **skripta** (latinsko *scripta*). Slednja smo tudi bolj ali manj dokončno poženščili v »**skripto**«.

In za zaključek so tu **biološki odpadki**. Če upoštevamo, da je biologija znanost (!) o življenju, mora biti vsaj Ljubljana neverjetno naklonjena znanosti, ko celo znanstvene odpadke tako vestno zbiramo. Pa naslednja pripomba. Ko se je tale rokopis nekaj mesecev medil v urednikovem predalu, je akademska srenja opravila nekaj razprave o slovenščini. In »denisovci« so se pojavili. A to je naključje. Ta članek niti ni mogel vplivati na siceršnje dogajanje, niti ni mogel biti pod njegovim vplivom. Kako rad bi bralca zvalil še k branju bloga: **Kako nategujemo slovenščino ...**

Medicina • Škodljivi vplivi sodobnega načina življenja na človekov imunski sistem

## Škodljivi vplivi sodobnega načina življenja na človekov imunski sistem

Mina Pirih, Lučka Šetinc

Živimo v času, ko je neoporečnost prehrane vprašljiva, čedalje več ljudi pa je premalo telesno aktivnih in ima preveliko telesno težo. Zaradi višjih higienskih standardov smo kot otroci deležni manj stika z mikroorganizmi, v odrasli dobi pa veliko ljudi občuti posledice

psihičnega stresa in neustreznih spalnih navad. Gibamo se v okolju, ki je zaradi brezžične komunikacije (pre)nasičeno s sevanjem. Kljub temu živimo dlje – vprašanje pa je, ali v vseh pogledih bolj kakovostno in zdravo.

V članku bova predstavili vpliv omenjenih dejavnikov sodobnega načina življenja na imunski sistem, ki človeško telo varuje pred negativnimi zunanji vplivi. Ali nas sodobni način življenja dela torej bolj dovzete za imunске bolezni?

### Kako deluje imunski sistem – na hitro

Imunski sistem je glavni obrambni sistem, ki nas varuje pred vdorom patogenih mikroorganizmov iz okolja. Imunski odziv delimo na prirojeni in pridobljeni. Ključna značilnost imunskega sistema je sposobnost razločevanja med telesu lastnimi in tujimi molekulami, ki so izražene na površini celic, pri čemer v normalnih razmerah imunski odziv sprožijo le tuje. Če telesu lastne celice sprožijo imunski odziv, govorimo o avtoimunosti oziroma o **avtoimunih boleznih**.

Pomemben del imunosti predstavljajo bele krvničke oziroma levkociti, ki jih delimo v monocite, granulocite in limfocite. Prvi dve podskupini levkocitov (**monociti**, ki se v tkivih preobrazijo v **makrofage**, in **granulociti** – najštevilčnejši predstavniki granulocitov v krvi so **nevtrofilci**) zagotavljata proces **fagocitoze**, to je požiranje/odstranjevanje tujkov iz telesa. Med **fagociti** (celicami, ki opravljajo fagocitozo) moramo omeniti tudi **dendritične celice**, ki se nahajajo v tkivih, ki so v stiku z zunanjim okoljem – v koži, nosu, pljučih, črevesju. Te celice so del **prirojenega imunskega odziva**, za katerega je značilno, da se sproži takoj po stiku s patogenom, a deluje nespecifično in ne zagotavlja trajne zaščite.

Tretja podskupina belih krvničk so **limfociti**, ki sodelujejo pri **pridobljenem imunskem odzivu**. Delimo jih na **limfocite T** in **limfocite B**. Med prve sodijo celice T pomagalke, regulatorni limfociti T, citotoksični limfociti in spominski limfociti. **Limfociti B** pa so pomembni za nastanek **protiteles**, to so beljakovine (tako imenovani **imunoglobulini**), ki z vezavo na antigene onesposobijo tujke (zlasti mikrobo) ter sprožijo mehanizme za odstranitev tuj-

ka iz telesa. Nastanek in delovanje protiteles imenujemo humoralni imunski odziv. **Antigeni** so tarčne molekule, izražene na površini patogenih organizmov, ki sprožijo nastanek protiteles. Pridobljeni imunski odziv nastane šele čez nekaj tednov od vdora tujka v telo, njegov nastanek sproži predstavljanje v fagocitih razgrajenih tujkov celicam T pomagalcam. Pridobljeni imunski odziv je specifičen za določen patogen ter omogoča nastanek trajne zaščite proti patogenu oziroma imunski spomin. Posebna oblika limfocitov so **naravne celice ubijalke (celice NK)**, ki so sposobne prepoznati in ubiti gostiteljeve celice, ki so okužene s patogenom ali so tumorsko spremenjene. **Celice T pomagalke** so podvrsta limfocitov T, ki so dobile ime po tem, da spodbujajo limfocite B pri produkciji protiteles, hkrati pa sproščajo **citokine**, to so beljakovinski posredniki informacij med celicami imunskega sistema. Med najbolj pomembne citokine uvrščamo rastne faktorje, faktor tumorske nekroze (TNF), interferone, interleukine in kemokine. **Regulatorni limfociti T** ob koncu imunске reakcije zavirajo imunološko dejavnost organizma in preprečijo, da bi imunске celice ogrozile telesu lastne celice – preprečijo avtoimunske procese. **Citotoksični limfociti T (citotoksičnost** – strupenost za celice) uničujejo z virusi okužene in rakave celice, pomembne so pa tudi pri imunskem odzivu po presaditvi organov. Z receptorji se vežejo na specifične antigene, ki jih na površini izražajo te celice in jih uničijo. Citotoksični limfociti T med imunskim odzivom diferencirajo v **spominske limfocite**, ki po odstranitvi tujka še leta dolgo ostanejo v organizmu in se po ponovnem soočenju z istim tujkom zelo hitro aktivirajo (**imunski spomin**).

Učinkovitost imunskega odziva temelji na razmnoženih spominskih limfocitih, ki so usmerjeni proti tuji antigeni molekuli. Ponoven stik z enakim antigenom vzbudi specifični imunski odziv, ki je hitrejši in

močnejši od tistega, ki nastane pri prvem stiku z enakim antigenom (Kraigher, Ihan, Avčin, 2011; Wikipedia: Imunski sistem).

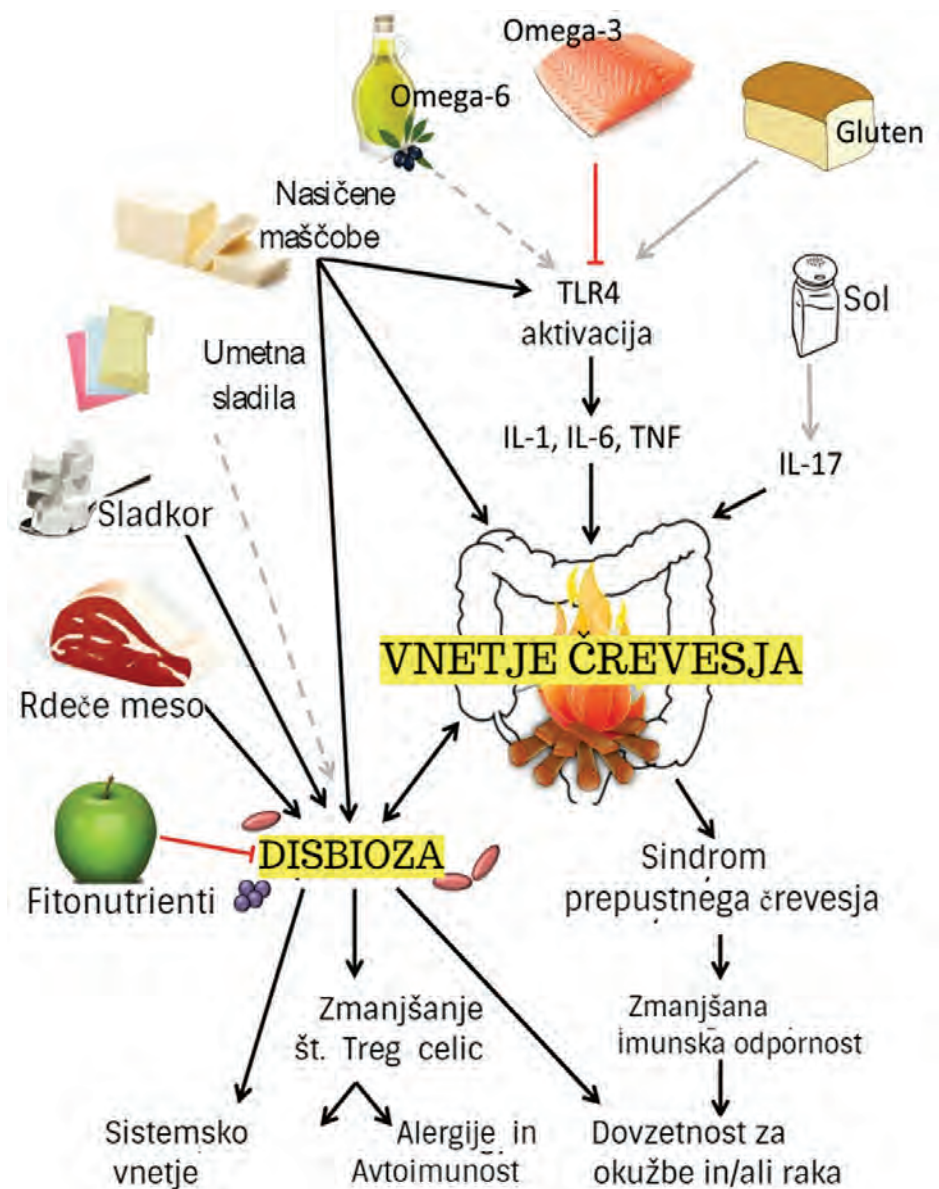
### **Sodobna prehrana prispeva k nastanku alergijskih in avtoimunskih bolezni**

Za sodobni način prehranjevanja v zahodnih državah je značilno vse večje uživanje hitro pripravljene hrane in čezmeren energijski vnos; povprečen človek tako zaužije preveč enostavnih sladkorjev, soli in nasičenih maščob ter premalo maščobnih kislin omega-3 in vlaknin. Vpliv visokokalorične in hitro pripravljene prehrane na razvoj kroničnih bolezni, zlasti srčno-žilnega sistema, je znan že desetletja, vedno več raziskav pa potrjuje tudi povezavo med tako imenovanim zahodnim načinom prehranjevanja in večjo pojavnostjo vnetnih in avtoimunskih bolezni (Thorburn, Macia, Mackay, 2014; Myles, 2014; Christ, Günther, Lauterbach, Duewell, Biswas, Pelka in sod., 2017; Corley, Schuppan, 2015).

Mehanizmi vpliva prehrane na človekov imunski sistem so številni in kompleksni, pri večini pa je v ospredju komenzalna bakterijska črevesna flora (Thorburn, Macia, Mackay, 2014; Myles, 2014; Noverr, Huffnagle, 2004; Rook, Martinelli, Brunet, 2003). Komenzalne bakterije so tiste, ki živijo v našem organizmu in imajo pri tem korist, a ne škodujejo – med pomembnejšima omenjamo *Bifidobacterium* spp. in *Bacterioides thetaiotaomicron*. Omogočajo ustrezno izločanje črevesne sluzi in s tem pripomorejo k integriteti črevesne bariere, dodatno pa lahko spodbujajo sekrecijo imunoglobulinov A iz črevesnih limfocitov B (Thorburn, Macia, Mackay, 2014). Sodobni način prehranjevanja lahko povzroči spremembe v številu in vrsti komenzalnih bakterij. To vodi v zmanjšano nastajanje nekaterih njihovih presnovkov, na primer acetata, kratkoverižnih maščobnih kislin in produktov triptofana, ki imajo ugoden učinek na sluznico prebavnega trakta. Moteno delovanje sluznične povrhnjice omogoča prehod bak-

terij in njihovih produktov iz črevesnega lumna v tkiva, posledici pa sta stimulacija celic imunskega sistema in vnetje (Thorburn, Macia, Mackay, 2014; Fukuda, Toh, Taylor, Ohno, Hattori, 2012). Za razvoj optimalne bakterijske črevesne flore je potreben zadosten vnos vlaknin, ki jih v sodobni prehrani pogosto primanjkuje. Vlaknine preko mehanizma tako imenovanega kompetitivnega izključevanja omogočajo razrast komenzalnih bakterij in tako patogenim bakterijam omejujejo dostop do črevesne povrhnjice (Thorburn, Macia, Mackay, 2014). Moteno funkcijo črevesne povrhnjice so med drugim povezali z nastankom sladkorne bolezni tipa 1 (Vaarala, Atkinson, Neu, 2008), prav tako pa vpliva na višjo pojavnost in težji potek astme (Boulet, 2013; Dixon, Holguin, Sood, Salome, Pratley, Beuther in sod., 2010; Jensen, Wood, Gibson, 2012). V zadnjih dveh desetletjih se je dvakrat povečala pogostost (prevalenca - število bolnikov z neko boleznijo v določeni populaciji v danem trenutku) alergij na prehranske antigene, ki znaša že od 3 do 7 odstotkov pri otrocih in od 1 do 3 odstotke pri odraslih; vzrok za to bi lahko bile spremembe v črevesnem mikrobiomu. Podobni mehanizmi bi lahko prispevali k porastu pojavnosti (incidence - število novih primerov določene bolezni v določenem obdobju v populaciji) celiakije in kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (Corley, Schuppan, 2015).

Poleg lokalnih ima neustrezna prehrana tudi sistemske učinke na imunski sistem. Po eni strani gre za zmanjšano količino za delovanje imunskega sistema pomembnih metabolitov, na primer kratkoverižnih maščobnih kislin, ki ugodno vplivajo na funkcijo makrofagov in dendritičnih celic v bezgavkah in kostnem mozgu. Hkrati lahko škodljivi presnovki, ki nastanejo kot posledica energetske (preveč) bogate hrane, okrnijo funkcijo nevtrofilcev in regulacijskih limfocitov T ter tako vplivajo na periferni imunski odziv v različnih organih, zlasti na primer v



Slika 1:  
Grafična ponazoritev mehanizmov vpliva sestavin moderne prehrane na dovzetnost za okužbe, alergije in avtoimunost.

Razlaga kratic:  
Omega-3 – omega-3-maščobne kisline;  
Omega-6 – omega-6-maščobne kisline,  
TLR4 – Toll-Like Receptor 4 (tolični receptor 4);  
IL-1- interlevkin 1;  
IL-6 – interlevkin 6;  
IL-17 – interlevkin 17;  
TNF – faktor tumorske nekroze;  
Treg – celice – regulatorni limfociti T.

Slika povzeta iz članka: Myles, I., 2014: Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutrition Journal*, 13: 61.

pljučih (Thorburn, Macia, Mackay, 2014). Posamezni mehanizmi, preko katerih prehranski metaboliti vplivajo na delovanje imunskega sistema, se razlikujejo glede na vrsto vnešenega hranila. Prevelik vnos enostavnih sladkorjev na primer zmanjša učinkovitost fagocitoze in poveča tvorbo provnetnih citokinov. Podobno velja za nasičene maščobe, ki vnetje spodbujajo neposredno preko receptorjev na celicah prirojenega imunskega sistema, dodatno pa lahko čezmerni energijski vnos povzroči sproščanje provnetnih citokinov iz maščobnih celic. Nekatero raziskavo so pokazale, da bi povečan vnos soli preko tvorbe interleukina-17 lahko poslabšal potek nekaterih avtoimunih bolezni (Myles, 2014). Prehranski metaboliti lahko na imunski sistem vplivajo tudi dolgotrajno preko sprememb v izražanju genov organizma (Thorburn, Macia, Mackay, 2014).

Vse več raziskav torej dokazuje povezavo med sodobnim načinom prehranjevanja ter alergijskimi in avtoimunimi boleznimi in kroničnimi vnetnimi boleznimi črevesa (Thorburn, Macia, Mackay, 2014; Myles, 2014; Christ, Günther, Lauterbach, Duwell, Biswas, Pelka in sod., 2017; Corley, Schuppan, 2015).

### **Debelost je nov dejavnik tveganja za okužbe**

Debelost postaja čedalje večji javnozdravstveni problem. Maščobno tkivo ni le skladišče energije, ampak aktivni endokrini organ, ki izloča adipokine (citokine maščobnega tkiva). Najprepoznavnejši adipokin je leptin, ki predstavlja ključno povezavo med nevroendokrinim in imunskim sistemom. Ko se veže na leptinski receptor v hipotalamusu, povzroča občutek sitosti, a leptinski receptorji so precej izraženi tudi na celicah imunskega sistema. Povečana vsebnost leptina v krvi, ki je značilna za debele osebe, povzroča odpornost tkiv proti leptinu. Učinek slednje na imunski sistem je bil predmet številnih raziskav, ki so jih opravljali na

miših, ki so imele zaradi genskega programiranja nefunkcionalne leptinske receptorje (ekivalentne odpornosti tkiv proti leptinu, ki se pojavi pri debelih). V primerjavi s kontrolno skupino so miši z nefunkcionalnimi leptinskimi receptorji imele višjo stopnjo umrljivosti po okužbi z virusom gripe, pogostejša vnetja dihal, opazno atrofijo priželjca in znižano koncentracijo limfocitov T in B (Francisco, Pino, Campos-Cabaleiro, Ruiz-Fernandez, Mera, Gonzales-Gay, Gomez, Gualillo, 2018).

Vpliv leptina na prirojeni imunski sistem se kaže kot večja citotoksičnost naravnih celic ubijalk ter kot aktivacija granulocitov, makrofagov in dendritičnih celic. Leptin vpliva tudi na regulatorne limfocite T, ki so potencialni zaviralci avtoimunih obolenj, kot je na primer revmatoidni artritis. V kliničnih raziskavah so potrdili, da znižanje vrednosti leptina v krvi s hujšanjem izboljša simptome te bolezni (Francisco, Pino, Campos-Cabaleiro, Ruiz-Fernandez, Mera, Gonzales-Gay, Gomez, Gualillo, 2018).

Debelost zaradi zavore imunskega sistema postaja dejavnik tveganja za nalezljive bolezni. Ena najpogostejših nalezljivih bolezni v današnjem času je gripa, ki vsako leto prizadene milijone ljudi na svetu. Po prvi pandemiji gripe v enaindvajsetem stoletju (prašičja gripa, H1N1, leta 2009) so v Združenih državah Amerike opravili klinično raziskavo, ki je preučevala 534 obolelih odraslih za gripo. Kar 51 odstotkov obolelih za gripo je imelo preveliko telesno težo (indeks telesne teže, ITM  $\geq 30$  kilogramov na kvadratni meter) in 61 odstotkov od umrlih zaradi gripe v isti raziskovalni skupini pa je bilo pretežkih (Louie in sodelavci, 2011). Da je debelost dejavnik tveganja za gripo, so potrdile tudi raziskave na miših. Debele miši so med drugim imele nižje vrednosti limfocitov B, ki so ključni za tvorjenje protiteles, zanimivo pa je, da se smrtnost zaradi gripe pri debelih miših ni zmanjšala niti po predhodnem cepljenju proti gripi. Podobno so ugotovili v kliničnih raziskavah,



kjer so v krvi preiskovancev trideset dni po tem, ko so jih cepili proti gripi, ugotovili, da je odziv na cepljenje primeren v vzorcih obeh skupin – ustrezno in čezmerno prehranjenih. Vendar se je leto dni po cepljenju v serumu čezmerno prehranjenih močno znižala količina zaščitnih protiteles (Green, Beck, 2017). Med letoma 2013 in 2015 so v raziskavi, ki je zajela 1.022 obolelih za gripo, ugotovili, da imajo cepljeni pretežki odrasli kar dvakrat večje tveganje za klinično izraženo gripo kot cepljeni odrasli s primerno telesno težo, in to kljub enaki tvorbi zaščitnih protiteles proti gripi po cepljenju v obeh primerjalnih skupinah (Neidich, Green, Rebeles in sodelavci, 2017).

Te ugotovitve izzivajo trenutno veljavne standarde za zaščito pred okužbami, zlasti ker se število pretežkih oseb povečuje in debelost postaja resen javnozdravstveni problem po vsem svetu. Poleg do sedaj znanih skupin ljudi s povečanim tveganjem za težji potek gripe, kamor uvrščamo starejše, otroke in bolnike z oslabeledim imunskim sistemom, bomo morali v prihodnje uvrstiti tudi osebe s preveliko telesno težo in jim ponuditi ustrezne preventivne programe (Green, Beck, 2017).

### **Sedeči življenjski slog povzroča kronično sistemsko vnetje**

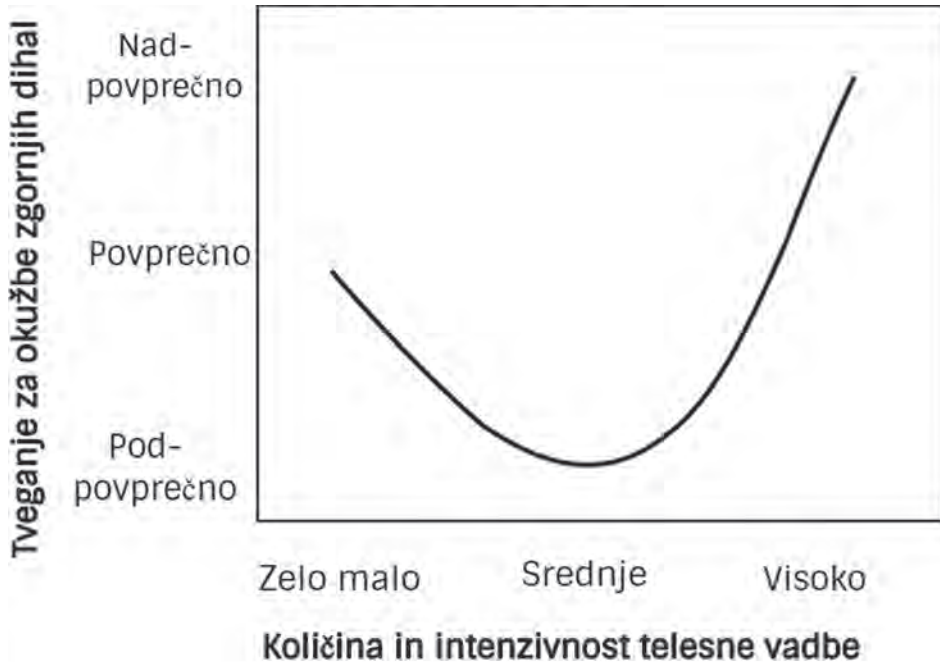
Za delovno aktivno prebivalstvo sta čedalje bolj značilna sedeči način življenja in zmanjšana telesna aktivnost, kar negativno vpliva na imunski sistem. Povezava med telesno vadbo in dovzetnostjo za okužbe zgornjih dihalnih poti (ki so najpogostejša nalezljiva bolezen ljudi sploh) ima tako imenovano obliko J-krivulje, kar pomeni, da zmerno telesno aktivni zaradi ojačanja imunske odpornosti proti patogenom prebolevajo manj okužb kot tisti s pretežno sedečim življenjskim slogom. Število dni s simptomi okužb zgornjih dihalnih poti se zmanjša za 25 do 50 odstotkov, če je oseba od 12 do 15 tednov vsakodnevno zmerno telesno aktivna. Nasprotno pa dolgotrajna visoko intenzivna

vadba, kot je na primer maratonski tek, začasno zmanjša učinkovitost imunske obrambe in poveča pojavnost prehladnih obolenj (Gleeson, 2007).

Med telesno vadbo se v krvi zviša koncentracija ključnih igralcev imunskega sistema, kot so levkociti, nevtrofilci, protitelesa, vnetni citokini in C-reaktivni protein (CRP). Bolj kot je vadba intenzivna, višje so vrednosti teh označevalcev v krvi, povišane vrednosti pa vztrajajo še tri ure po vadbi. Prav tako telesna aktivnost poveča protitelesni odziv na cepljenje (Nieman, 2012).

Čeprav med telesno vadbo krvni označevalci vnetja porastejo nad referenčne vrednosti, pa med mirovanjem pri telesno aktivnih ljudeh v povprečju izmerimo bistveno nižje vrednosti teh označevalcev kot pri ljudeh, ki so čezmerno prehranjeni in/ali imajo pretežno sedeči način življenja. Na primer vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) pri odraslem rednem tekaču lahko v mirovanju padejo pod 0,5 miligrama na liter, medtem ko pri čezmerno prehranjeni postmenopavzni ženski pričakujemo vrednost, višja od 4 miligramov na liter. V krvi ljudi s pretežno sedečim življenjskim slogom torej opazimo stalno povišane vrednosti vnetnih označevalcev, kar imenujemo kronično sistemsko vnetje. Slednje je povezano z večjo pojavnostjo srčno-žilnih bolezni, rakavih obolenj, bolezni presnove (sladkorna bolezen tipa 2, ostoporoza), depresije in demence (Nieman, 2012).

Dejstvu, da telesna vadba pozitivno vpliva na imunsko odpornost, nasprotuje dejstvo, da so športniki po pretečenem maratonskem teku bolj ogroženi za prehladna obolenja. Daljša visoko intenzivna telesna vadba namreč zavira izražanje receptorjev na monocitih, ki so odgovorni za prepoznavo patogenov, kar pomeni, da ob okužbi ne pride do ustreznega imunskega odgovora. A dolgoročno ima ta začasna imunska pomanjkljivost po intenzivni športni vadbi pozitiven učinek. Manjše izražanje teh receptorjev povzroči zmanjšano vnetno kapaciteto levkoci-



*Slika 2: J-krivulja, ki ponazarja povezavo med stopnjo telesne aktivnosti in tveganjem za okužbe zgornjih dihalnih poti.*

*Slika povzeta po internetnem viru: [https://www.researchgate.net/figure/J-curve-model-depicting-the-risks-of-developing-URTI-based-on-the-volume-and-intensity\\_fig1\\_328673046](https://www.researchgate.net/figure/J-curve-model-depicting-the-risks-of-developing-URTI-based-on-the-volume-and-intensity_fig1_328673046).*

*Pridobljeno 26. maja 2019.*

tov v krvi vrhunskih športnikov, ki na dolgi rok zmanjša tveganje za kronična sistemska vnetna obolenja (Gleeson, 2007).

### **Višja higiena okolja in manjša izpostavljenost mikroorganizmom vodita v porast alergijskih in avtoimunih bolezni**

Nižjo obolevnost zaradi nalezljivih bolezni v zahodnem svetu spremlja porast bolezni imunskega sistema: gre za temelj tako imenovane higienske hipoteze, ki predpostavlja, da okužbe varujejo pred nastankom alergij-

skih in avtoimunskih bolezni oziroma da se pojavnost (incidenca) teh bolezni povečuje sorazmerno z izboljšanjem higienskega standarda (Okada, Kuhn, Feillet, Bach, 2010; Stiemsma, Reynolds, Turvey, Finlay, 2015). Strachanova higienska hipoteza iz leta 1989 v veliki meri izvira iz epidemioloških podatkov. Statistične analize v zadnjih desetletjih so namreč pokazale, da so se (zlasti v zahodnem svetu) zmanjšale predvsem okužbe z virusom hepatitisa A, s povzročitelji virusnih drisk in s paraziti, hkrati pa se je v območjih, ki so doživela najhujši upad teh okužb, izrazito povečala pojavnost alergijskih bolezni, sladkorne bolezni tipa 1, multiple skleroze in kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (Okada, Kuhn, Feillet, Bach, 2010; Stiemsma, Reynolds, Turvey, Finlay, 2015; Bach, 2018). Hipotezo dodatno podpirajo še podatki o večji pojavnosti alergijskih in avtoimunskih bolezni pri otrocih ljudi, ki so se naprimer iz Azije preselili v Evropo

ali Združene države Amerike: kot primer lahko omenimo višjo pojavnost sladkorne bolezni pri Pakistancih v Veliki Britaniji in višjo pojavnost multiple skleroze pri Azijcih, živečih v Združenih državah Amerike. Dodatno je znotraj Evrope in Združenih držav Amerike opazen tudi trend naraščanja pojavnosti bolezni imunskega sistema od juga proti severu: na severu je obolevnost za alergijskimi in avtoimunskimi boleznimi višja, česar ne moremo povsem pojasniti zgolj z razlikami v genetski zasnovi (Okada, Kuhn, Feillet, Bach, 2010).

Naslednje zanimivo opažanje, ki podpira higiensko hipotezo, je dejstvo, da je pojavnost bolezni imunskega sistema obratno sorazmerna s številom starejših bratov in sester; mlajši otroci v družini imajo torej manjšo verjetnost, da zbolijo za alergijskimi ali avtoimunskimi boleznimi. Z drugimi besedami: več kot ima otrok starejših bratov/sester, manjša je verjetnost za imunske bolezni (Stiemsma, Reynolds, Turvey, Finlay, 2015). Bolezni, pri katerih je bila omenjena povezava potrjena z raziskavami, so diabetes tipa 1, multipla skleroza, alergijski rinitis in astma (Okada, Kuhn, Feillet, Bach, 2010). Pojavnost zadnjih dveh je bila manjša tudi pri otrocih, ki so v prvih šestih mesecih življenja obiskovali skupinsko varstvo (Ball, Castro-Rodriguez, Griffith, Holberg, Martinez, Wright, 2000). Možno je torej, da bi mikroorganizmi, ki so jim otroci v takih okoliščinah neizogibno izpostavljeni, lahko prispevali k zaščiti pred nastankom bolezni imunskega sistema (Okada, Kuhn, Feillet, Bach, 2010).

Da bi potrdili vpliv infekcijskih agensov na imunski sistem, je bilo izpeljanih več raziskav na živalih: te so pri miših na primer dokazale povezavo med znižanim infekcijskim bremenom in posledično višjo pojavnostjo sladkorne bolezni tipa 1 (Like, Guberski, Butler, 1991) ter obratno sorazmerno povezavo med okužbo z mikobakterijami in pojavnostjo (incidenca) alergijske astme (Hopfenspirger, Parr, Hopp, Townley,

Agrawal, 2001). Raziskave so pokazale tudi, da okužbe s paraziti pri živalih preprečujejo senzibilizacijo (povečano občutljivost) na alergene: pri miših, okužene s paraziti *Heligmosomoides polygyrus*, *Shistosoma mansoni* in *Ancylostoma ceylanicum*, je bila pojavnost alergijskih in vnetnih bolezni nižja (Kitagaki, K., Businga, T., Racila, D., Elliott, D., Weinstock, J., Kline, J., 2006; Zaccone, Fehrevari, Jones, Sidobre, Kronenberg, Dunne, Cooke, 2003; Cancado, Fiuzza, Lemos, Gazzinelli-Guimaraes, Martins, Bartholomeu in sod., 2011). Nekaj raziskav je celo dokazalo učinkovitost zdravljenja kroničnih vnetnih črevesnih bolezni pri ljudeh z jajčeci parazita *Trichuris suis*, vendar več drugih raziskav učinkovitosti tovrstnega zdravljenja ni moglo potrditi (Stiemsma, Reynolds, Turvey, Finlay, 2015; Summers, Elliott, Urban, Thompson, Weinstock, 2005).

Obstajajo tudi raziskave, ki so se večinoma osredotočale na vpliv probiotikov na zdravljenje ali zaščito pred določenimi boleznimi. Čeprav so dokazi nasprotujoči, bi jemanje probiotikov med nosečnostjo lahko imelo pozitiven vpliv na zmanjšanje pojavnosti atopijskega dermatitisa pri dojenčkih (Kalliomäki, Salminen, Arvilommi, Kero, Koskinen, Isolauri, 2001). Zanimive so tudi ugotovitve leta 2009 izpeljane raziskave (Miele in sod.), ki so na sicer majhnem vzorcu otrok z ulceroznim kolitisom dokazali znatno povečanje števila začasnega izboljšanja (remisij) bolezni pri otrocih, ki so jemali probiotike (Miele, Pascarella, Giannetti, Quaglietta, Baldassano, Staiano, 2009).

Kljub obširnim raziskavam na tem področju pa imunološki mehanizmi za higiensko hipotezo še vedno niso jasni. Predpostavka, da pomanjkanje izpostavljenosti mikroorganizmom spremeni razmerje med celicami T pomagalkami tipa 1 in tipa 2 v korist zadnjih, ki imajo pomembno vlogo v senzibilizaciji na alergene, se je v zadnjih letih pokazala za nepopolno, saj na primer parazitne



okužbe paradoksnost povečujejo število celic T pomagalke tipa 2 ob hkratnem zmanjšanju verjetnosti za nastanek alergij. Zanimiva je tudi hipoteza o tekmovanju antigenov (angleško *antigen competition*), ki predpostavlja, da bi razvoj imunskega odziva proti »močnim« antigenom na površini mikroorganizmov lahko preko kompleksnih povezav med celicami imunskega sistema zavrl imunski odziv proti podobnim, vendar »šibkim« antigenom, kot so avtoantigeni in alergeni. Pri zmanjšanju vnetnega odziva pod vplivom nekaterih okužb pa bi lahko imeli vlogo tudi regulatorni limfociti T, celice, ki sodelujejo pri nadzoru aktivnosti imunskega odziva. Higijenska hipoteza – če drži – odpira mnoge nove možnosti za zdravljenje ter morda tudi preprečevanje bolezni imunskega sistema (Okada, Kuhn, Feillet, Bach, 2010; Stiemsma, Reynolds, Turvey, Finlay, 2015).

### Stres vpliva na odpornost

Ena od glavnih negativnih posledic sodobnega načina življenja je psihološki stres, ki mu je izpostavljenih vse več ljudi, zlasti v delovno aktivni populaciji. Stres je zelo širok pojem in na človeka deluje različno, odvisno od intenzitete in časa delovanja stresorjev. Akutni stres, ki traja nekaj minut, deluje pozitivno na imunski sistem in nas obvaruje pred poškodbo ali okužbo. S sproščanjem stresnih hormonov (naprimer kortizola), ki povečajo število belih krvničk v krvi, omogoči zamejitev okužbe na tarčnem mestu. Pri akutnem stresu je krvna koncentracija stresnih hormonov mejno povišana in levkociti so nakopičeni v tarčnem tkivu in območnih bezgavkah (Morey in sod., 2015; Miele, Pascarella, Giannetti, Quaglietta, Baldassano, Staiano, 2009; McGregor, Murphy, Albano, Ceballos, 2016).

Pri kroničnem stresu, ki traja vsaj nekaj ur na dan več tednov zapored, pa je vrednost kortizola v krvi tako visoka, da povzroči apoptozo prekurzorjev limfocitov B. Posledica tega je slabši protitelesni odziv na različne antigene (tudi na cepljenje). Poleg

nižje proliferacije (razmnoževanja) limfocitov kronični stres povzroča večjo pojavnost reaktivacije latentnih virusov (neaktivnih, spečih virusov v telesu, ki se običajno aktivirajo ob padcu imunske odpornosti) (na primer pasavec) ter daljše celjenje ran. Dolgotrajni psihološki stres zavira imunsko obrambo ter s tem poveča dovzetnost za okužbe in rakava obolenja, paradoksnost pa tudi poslabša alergijske, avtoimune ter kronične sistemske vnetne bolezni. Dolgotrajna izpostavljenost visoki vrednosti kortizola namreč povzroči odpornost oziroma neobčutljivost receptorjev imunskih celic za stresne hormone. Zavrt uravnavalen učinek kortizola vodi v razmah sistemskega vnetja, ki je vzrok za različna obolenja (Morey in sod., 2015; Dhabhar, 2008; McGregor, Murphy, Albano, Ceballos, 2016).

### Pomanjkanje spanja slabi imunski odziv

Vse več ljudi pomanjkanje časa rešuje z zmanjšanjem števila ur, ki si jih vsakodnevno privoščijo za spanje. Medtem ko so kratkotrajni učinki pomanjkanja spanja očitni in vsem dobro znani – utrujenost, razdražljivost, pomanjkanje motivacije –, pa je manj razširjeno zavedanje o škodljivem vplivu pomanjkanja spanja na imunski sistem.

Neprespanost povečuje tveganje za že povsem običajne okužbe, kot je navadni prehlad (Basedowski, Lange, Born, 2012). Slabša funkcija imunskega odziva je posledica več celičnih mehanizmov, kot so motena proliferacija limfocitov, spremenjena funkcija imunskih celic in znižano izražanje za imunski sistem pomembnih genov (Basedowski, Lange, Born, 2012). Začetne faze spalnega cikla v splošnem lahko označimo kot provnetne: poveča se koncentracija imunskih celic v krvi in bezgavkah, hkrati pa povezave med imunskimi celicami postanejo bolj aktivne zaradi večjega sproščanja nekaterih molekul, kot so faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) in interleukina 1 in 12 (Basedowski, Lange, Born, 2012). Naštete

spremembe v aktivnosti imunskega odziva nastanejo pod vplivom nekaterih hormonov, ki se v povečani koncentraciji izločajo med spanjem, in sicer ravnega hormona, prolaktina, melatonina in leptina (Ibarra-Coronado, Pantaleon-Martinez, Velazquez-Moctezuma, Prospero-Garcia, Mendez-Diaz, Perez-Tapia, 2015). Hkrati se aktivnost imunskega odziva med spanjem poveča tudi zaradi lokalnih sprememb v celicah in tkivih; poskusi *in vitro* (to so poskusi, ki jih delajo v umetnem okolju, na primer v epruveti) so pokazali, da imajo makrofagi kot ključne celice v imunskem odzivu nekakšno notranjo uro, ki jim omogoča periodično povečevanje in zmanjševanje svoje aktivnosti (Keller, Mazuch, Abraham, Eom, Herzog, Volk, 2009). Poskusi na živalih so pokazali, da bi tudi zmanjšana simpatična aktivnost živčnega sistema med spanjem lahko prispevala k močnejšemu imunskemu odzivu (Cardinali, Della Maggiore, Selgas, Esquifino, 1996). Zadostna količina spanja je ključnega pomena za ustrezno obrambo pred okužbami, pa tudi za nastanek ustreznega imunskega spomina: tvorjenje protiteles po cepljenju je dokazano učinkovitejše, če se po cepljenju primerno naspimo (Basedowski, Lange, Born, 2012; Ibarra-Coronado, Pantaleon-Martinez, Velazquez-Moctezuma, Prospero-Garcia, Mendez-Diaz, Perez-Tapia, 2015).

Po drugi strani dolgotrajna neprespanost – v raziskavah običajno od štiri do deset dni – paradoksnno poveča imunsko aktivnost organizma, saj se v periferni krvi poveča koncentracija označevalcev vnetja (Meier-Ewert, Ridker, Rifai, Regan, Price, Dinges, Mullington, 2004). Pomanjkanje spanja tako vodi v provnetno stanje, ki za razliko od normalno delujočega imunskega odziva ni zaželeno. Ta navidezni paradoks lahko razložimo s spremenjenim razmerjem med vrstami spodbujenih imunskih celic, ki se v primeru dolgotrajnega pomanjkanja spanja pomakne v smer nespecifičnih celic naravnega imunskega odziva: ob dolgotrajnem pomanjkanju spanja naj bi torej imunski odziv postal moč-

nejši, vendar manj specifičen in s tem neustrezen. Pomanjkanje spanca torej povečuje verjetnost tako za okužbe kot za sistemske vnetne bolezni (Basedowski, Lange, Born, 2012; Ibarra-Coronado, Pantaleon-Martinez, Velazquez-Moctezuma, Prospero-Garcia, Mendez-Diaz, Perez-Tapia, 2015).

### Staranje prebivalstva povzroča imunosenescentco

Svetovno prebivalstvo se stara in posledično se stara tudi človekov imunski sistem. Ta pojav imenujemo imunosenescentca. Starostne spremembe imunskega sistema nastanejo zaradi genetike in vplivov okolja, kot so izpostavljenost virusom, neustrezni življenjski slog (premalo telesne aktivnosti, nezdrava prehrana) ter dolgotrajni psihološki stres. Prva znaka imunosenescentce sta atrofija priželjca in zmanjšanje primarne limfopoeze. Zmanjša se število limfocitov B in T, tvorba protiteles upade in s starostjo se slabša protitelesni odziv na nove antigene (Sellami in sod., 2018). Starejši ljudje imajo višjo koncentracijo faktorja tumorske nekroze in interleukinov v serumu, kar povzroča kronično vnetje brez izraženih simptomov ter povečano tvorbo avtoprotiteles, zato so pri njih avtoimune bolezni pogostejše. Imunosenescentca povzroča slabši ter kratkotrajnejši protitelesni odziv starejših oseb na cepljenje. Količina protiteles po cepljenju pri starejših upada hitreje kot pri mlajših, zato je za zagotovitev primerne imunskega spomina pomembna zlasti ustrezna osnovna precepljenost v mladosti. Pri starejših od petinšestdeset let priporočajo cepljenje proti gripi, pnevmokoknim okužbam, pasavcu, klopnemu meningoencefalitisu ter pozitivne odmerke proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (Vidovič, Simonovič, Turk, Vuzem, 2017).

### Vpliv brezžičnih sistemov komunikacije na imunski sistem

Človek je že od nekdaj izpostavljen elektromagnetnemu sevanju iz naravnih virov, a v

sodobnem času zaradi hitrega tehnološkega razvoja in vzpostavljanja brezžičnih sistemov komunikacije intenziteta umetno ustvarjenih sevanj neustavljivo raste. Znanstveniki, politiki, zaposleni na vodilnih položajih telekomunikacijskih podjetij in splošna javnost že vrsto let iščejo odgovor na vprašanje: »Ali lahko človeški organizem brez posledic prenese vedno večje elektromagnetno sevanje v okolju, kjer biva?« (Johansson, 2009; Gajšek, Valič, 2014.)

Izsledki raziskav kažejo, da elektromagnetno sevanje povzroča spremembe v človeškem telesu že ob izpostavljenosti mnogo nižjim vrednostim, kot so v predpisih določene najvišje dovoljene sevalne obremenitve v okolju. Kot največjo nevarnost elektromagnetnega sevanja za zdravje se pogosto omenjajo rakava obolenja, zlasti otroška levkemija, a raziskave kažejo tudi na povečano tveganje za možganske tumorje, kot so akustični nevriinom, astrocitom in meningeom na tisti strani možganov, kjer posameznik drži mobilni telefon med pogovorom (Johansson, 2009). A naj se osredotočimo na vprašanje, kakšen vpliv ima brezžična komunikacija na imunski sistem, ki predstavlja »prvo bojno linijo« človeškega telesa pred potencialno škodljivimi zunanji vplivi. Medtem ko običajni antigeni vstopajo v telo skozi ena »vhodna vrata« – skozi kožo, prebavno sluznico ali dihala –, elektromagnetno sevanje prodira skozi celotno telo, zaradi česar bi bili lahko njegovi učinki toliko bolj škodljivi. Leta 2006 je Svetovna zdravstvena organizacija objavila članek o elektrohipersenzitivnosti, funkcionalnem stanju, ki povzroča simptome na koži obraza (srbečica, eritem), težave v koncentraciji in simptome motenega delovanja srčno-žilnega sistema, ki se pojavijo po izpostavitvi elektromagnetnemu sevanju. Sevanje pri nekaterih ljudeh namreč povzroča degranulacijo histamina iz mastocitov, ki se nahajajo v koži, možganih in srcu. Raziskave na miših, ki so jih izpostavili močnemu visokofrekvenčnemu elektromagnetnemu sevanju za dvajset minut, so pokazale upad

nevtrofilcev v krvi za petdeset odstotkov dve uri po izpostavitvi. Znižana vrednost nevtrofilcev je vztrajala še dan po izpostavitvi, normalna fagocitna funkcija nevtrofilcev pa se je povrnila po treh dneh. Leta 2001 je izšla študija, ki je potrdila, da visokofrekvenčno elektromagnetno sevanje zmanjša citotoksično aktivnost v periferni krvi človeka. Skupina odraslih žensk, ki je bila dve leti izpostavljena dvakrat večjemu elektromagnetnemu sevanju v okolju kot kontrolna skupina žensk, je pokazala statistično pomemben upad imunskih celic v krvi, prav tako je bila nižja produkcija interleukina-2 in interferona gama *in vitro* (Johansson, 2009).

Glede na do sedaj opravljene raziskave je moč sklepati, da visokofrekvenčno elektromagnetno sevanje negativno vpliva na imunski sistem in je lahko vzrok imunskih obolenj, alergijskih reakcij ter avtoimunih bolezni. Manj znani so učinki dolgotrajne izpostavljenosti nizkofrekvenčnim elektromagnetnim sevanjem ter netermični vplivi sevanja. To ostaja predmet nadaljnjih raziskav (Johansson, 2009; Gajšek, Valič, 2014).

### Zaključek

Sodobni način življenja vse prepogosto zaznamujejo nezdravi način prehranjevanja, veliko psihičnih obremenitev ter premalo gibanja in spanja. Vse naštetu pripomore ne le k nastanku bolezni srčno-žilnega sistema, ki so v zadnjih desetletjih najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti prebivalstva, temveč tudi k slabitvi imunskega sistema. V članku sva opisali, kako sodobni način življenja povečuje tveganje za nastanek alergijskih, avtoimunskih in sistemskih vnetnih bolezni. Bolezni, kot so atopijski dermatitis, alergijski rinitis, astma, diabetes tipa 1 in kronična vnetna črevesna bolezen, so tako pogostejše kot kadar koli prej, hkrati pa se, tudi zaradi starajočega se prebivalstva, povečuje število oseb z okrnjenim delovanjem imunskega sistema.

Čeprav na vse življenjske okoliščine ne

moremo vplivati, je pomembno, da se zavedamo vpliva našega načina življenja na zdravje in odpornost: zgolj tako bomo lahko boleznim sodobnega časa ne samo zdravili, temveč tudi preprečevali. Pri tem oblikovanje preprečevalnih ukrepov ne sme biti prepuščeno zgolj bolnišnicam in zdravstvenim domovom, saj ima prav vsak posameznik možnost, da v skladu s svojim znanjem prispeva k zdravju sebe in drugih.

#### Literatura:

- Bach, J., 2018: *The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. Nature Reviews Immunology*, 18: 105–120.
- Ball, T., Castro-Rodriguez, J., Griffith, K., Holberg, C., Martinez, F., Wright, A., 2000: *Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. New England Journal of Medicine*, 343 (8): 538–543.
- Basedowski, L., Lange, T., Born, J., 2012: *Sleep and immune function. Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 463 (1): 121–137.
- Boulet, L., 2013: *Asthma and obesity. Clinical and Experimental Allergy*, 43: 8–21.
- Cancado, G., Fiuza, J., Lemos, L., Gazzinelli-Guimaraes, P., Martins, V., Bartholomeu, D., in sod., 2011: *Hookworm products ameliorate dextran sodium sulfate-induced colitis in BALB/c mice. Inflammatory Bowel Diseases*, 17 (11): 2275–2286.
- Cardinali, D., Della Maggiore, V., Selgas, L., Esquifino, A., 1996: *Diurnal rhythm in ornithine decarboxylase activity and noradrenergic and cholinergic markers in rat submaxillary lymph nodes. Brain Research*, 711 (1–2): 153–162.
- Christ, A., Günther, P., Lauterbach, M., Dueswell, P., Biswas, D., Pelka, K., in sod., 2017: *Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. Cell*, 172 (1): 162–175.
- Corley, D., Schuppan, D., 2015: *Introduction – Food, the Immune System, and the Gastrointestinal Tract. Gastroenterology*, 148 (6): 1083–1086.
- Dhahbar, F., 2008: *Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection versus Immunopathology. Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 4.
- Dixon, A., Holguin, F., Sood, A., Salome, C., Pratley, R., Beutner, D., in sod., 2010: *An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. Proceedings of the American Thoracic Society*, 7 (5): 325–335.
- Francisco, V., Pino, J., Campos-Cabaleiro, V., Ruiz-Fernandez, C., Mera, A., Gonzales-Gay, M. A., Gomez, R., Gualillo, O., 2018: *Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. Frontiers in Physiology*, (9): 640.
- Fukuda, S., Tob, H., Taylor, T., Ohno, H., Hattori, M., 2012: *Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. Gut Microbes*, 3 (5): 449–454.
- Gajšek, P., Valič, B., 2014: *Elektromagnetna sevanja – Brezžični sistemi in zdravje. (Publikacija.) Ljubljana: Forum EMS.*
- Garcia, O., Mendez-Diaz, M., Perez-Tapia, M., 2015: *The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. Journal of Immunology Research*: 678164.
- Gleeson, M., 2007: *Immune function in sport and exercise. Journal of Applied Physiology*, 103: 693–699.
- Green, W. D., Beck, M. A., 2017: *Obesity impairs the adaptive immune response to Influenza virus. North Carolina: Department of Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill.*
- Hopfenspirger, M., Parr, S., Hopp, R., Townley, R., Agrawal, D., 2001: *Mycobacterial antigens attenuate late phase response, airway hyperresponsiveness, and bronchoalveolar lavage eosinophilia in a mouse model of bronchial asthma. International Immunopharmacology*, 1 (9–10): 1743–1751.
- Ibarra-Coronado, E., Pantaleon-Martinez, A., Velazquez-Moctezuma, J., Prospero-Keller, M., Mazuch, J., Abraham, U., Eom, G., Herzog, E., Volk, H., 2009: *A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106 (50): 21407–21412.
- Jensen, M., Wood, L., Gibson, P., 2012: *Obesity and childhood asthma – mechanisms and manifestations. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 12 (2): 186–92.
- Johansson, O., 2009: *Disturbance of the immune system by electromagnetic fields – A potentially underlying cause for cellular damage and tissue repair reduction which could lead to disease and impairment. Pathophysiology*, 16: 157–177.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E., 2001: *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet*, 357 (9262): 1076–1079.
- Kitagaki, K., Businga, T., Racila, D., Elliott, D., Weinstock, J., Kline, J., 2006: *Intestinal helminths protect in a murine model of asthma. Journal of Immunology*, 177 (3): 1628–1635.
- Kraigher, A., Ihan, A., Avčin, T., 2011: *Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja. Univerzitetni učbenik za študente medicinske in zdravstvene fakultete. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije.*
- Like, A., Guberski, D., Butler, L., 1991: *Influence of environmental viral agents on frequency and tempo of diabetes mellitus in BB/Wor rats. Diabetes*, 40 (2): 259–262.
- Louie, J. K., in sod., 2011: *California Pandemic (H1N1) Working Group. A novel risk factor for a novel virus:*

obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clinical Infectious Diseases*, 52: 301–312.

McGregor, B. A., Murphy, K. M., Albano, D. L., Ceballos, R. M., 2016: *Stress, cortisol, and B*

*lymphocytes: a novel approach to understanding academic stress and immune function. Stress*, 2: 185–191.

Meier-Ewert, H., Ridker, P., Rifai, N., Regan, M., Price, N., Dinges, D., Mullington, J., 2004: *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. Journal of the American College of Cardiology*, 43 (4): 678–683.

Miele, E., Pascarella, F., Giannetti, E., Quaglietta, L., Baldassano, R., Staiano, A., 2009: *Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. American Journal of Gastroenterology*, 104 (2): 437–443.

Morey, J. N., in sod., 2015: *Current Directions in Stress and Human Immune Function. Current Opinion in Psychology*, 5: 13–17.

Myles, L., 2014: *Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. Nutrition Journal*, 13: 61.

Neidich, S. D., Green, W. D., Rebeles, J., in sod., 2017: *Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. International Journal of Obesity*, 41: 1324–1330.

Nieman, D. S., 2012: *Clinical implication of exercise immunology. Journal of Sport and Health Science*, 1: 12–17.

Noverr, M., Huffnagle, G., 2004: *Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? Trends in Microbiology*, 12 (12): 562–568.

Okada, H., Kubn, C., Feillet, H., Bach, J., 2010: *The »hygiene hypothesis« for autoimmune and allergic diseases: an update. Clinical and Experimental Immunology*, 160 (1): 1–9.

Rook, G., Martinelli, R., Brunet, L., 2003: *Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 3 (5): 337–342.

Sellami, M., in sod., 2018: *Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging? Frontiers in Immunology*, (9), članek 2187.

Stiemsma, L., Reynolds, L., Turvey, S., Finlay, B., 2015: *The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. ImmunoTargets and Therapy*, 4: 143–157.

Summers, R., Elliott, D., Urban, J., Thompson, R., Weinstock, J., 2005: *Trichuris suis therapy in Crohn's disease. Gut*, 4 (1): 87–90.

Thorburn, A., Macia, L., Mackay, C., 2014: *Diet, Metabolites, and »Western-Lifestyle«. Inflammatory Diseases. Immunity*, 40 (6): 833–842.

Vaarala, O., Atkinson, M., Neu, J., 2008: *The »perfect storm« for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal*

*immunity. Diabetes*, 57 (10): 2555–2562.

Vidovič, Š., Simonovič, Z., Turk, K., Vuzem, S., 2017: *Imunosenescenca in cepljenje starostnikov. Javno zdravje*, 1: 15–22.

Wikipedia: *Imunski sistem*, [https://sl.wikipedia.org/wiki/Imunski\\_sistem](https://sl.wikipedia.org/wiki/Imunski_sistem). (Dostop 30. 7. 2019.)

Zacone, P., Febrevari, Z., Jones, F., Sidobre, S., Kronenberg, M., Dunne, D., Cooke, A., 2003: *Schistosoma mansoni antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. European Journal of Immunology*, 33 (5): 1439–1449.

**Mina Pirih** je letos diplomirala na Medicinski fakulteti v Ljubljani in opravlja sekundariat v Splošni



bolnišnici Jesenice. Zanima jo specializacija iz družinske medicine, sicer pa jo veseliijo potovanja in pohodništvo, za katera kljub materinstvu še vedno najde čas.

**Lučka Šetinc** je absolventka Medicinske fakultete v Ljubljani in se trenutno izpopolnjuje na Oddelku za infektologijo in revmatologijo berlinske univerzitetne klinike Charité, saj jo v nadaljevanju kariere poti zanima specializacija iz infektologije. Prosti čas rada preživlja v naravi in ob športnih aktivnostih, zlasti plavanju in pohodništvu.

