

Ponikowska Irena (1), Adamczyk Przemysław (2), Kupis Zbigniew(3)

## **Balneoterapia w stymulowaniu odporności na zakażenia- potencjał uzdrowiskowy mało wykorzystany w okresie pandemii**

### **Balneotherapy in stimulating immunity- significance of the termalism potential in the COVID19 pandemia**

1. Kujawska Szkoła Wyższa we Włocławku
2. Balneoklinika St. George w Ciechocinku
3. Angiomedicus, Centrum Flebologii i Laseroterapii w Lublinie

#### **Streszczenie**

Układ immunologiczny człowieka, aby prawidłowo funkcjonował musi być odpowiednio stymulowany. Pobudzenie aktywności immunologicznej następuje w wyniku stosowania szczepionek, jak również narażenia organizmu na infekcje. Tego typu stymulacja powoduje jedynie zwiększenie odporności swoistej, humoralnej, która cechuje się stosunkowo krótkim czasem trwania i ukierunkowana jest na ściśle określony antygen. W przypadku wirusa SARS-COV19 komórki pamięci immunologicznej utrzymują się do jednego roku. Równoległe ze stymulacją swoistą konieczne jest rozwijanie odporności nieswoistej. Stanowi ona pierwszą linię obrony organizmu przed infekcją, dotyczy wielu drobnoustrojów i wspiera odporność swoistą. Odporność tę możemy rozwijać i wzmacniać poprzez stosownie metod niefarmakologicznych, w skład których wchodzi balneoterapia, aktywność fizyczna i odpowiednia dieta. Istnieje obecnie dużo dowodów naukowych wskazujących na skuteczność balneoterapii w usprawnianiu odporności nieswoistej. W badaniach in vitro i in vivo o dużej wiarygodności naukowej, wykazano następujące efekty działania balneoterapii na układ immunologiczny: pobudzenie proliferacji limfocytów T (w tym przede wszystkim CD-4), normalizacja proporcji między limfocytami o różnym działaniu cytotoksycznym i przeciwwzapalnym, zwiększenie liczby granulocytów i pobudzenie aktywności fagocytarnej granulocytów i makrofagów, obniżenie stężenia cytokin prozapalnych i pobudzenie wydzielania cytokin przeciwwzapalnych, CRP, prostaglandyn PGE2 oraz działanie i antyoksydacyjne i neurohormonalne. Wśród zabiegów balneologicznych o działaniu balneo-immunostymulacyjnym należy wyróżnić przede wszystkim kąpiele siarczkowo-siarkowodorowe, okłady peloidowe, kąpiele solankowe, zabiegi radonowe oraz kąpiele gorące. Zabiegi te stosowane są głównie w ramach leczenia uzdrowiskowego. W Polsce leczenie uzdrowiskowe reprezentuje duży potencjał zdrowotny, niestety jest on niezwykle skromnie wykorzystywany w działaniach skierowanych na poprawę odporności polskiego społeczeństwa. Leczenie to najlepiej byłoby powiązać u pacjentów po zaszczepieniu oraz w pewny okresie przed zaszczepieniem, co znacznie zwiększyłoby efektywność szczepień profilaktycznych

## **Wstęp,**

Człowiek żyje w środowisku o wielu zagrożeniach i szkodliwościach. Bakterie, grzyby, wirusy i inne drobnoustroje, które stale znajdują się wokół ludzi, na ogół nie powodują chorób, dzięki dobrze wykształconemu systemowi obronno-immunologicznemu. Osoby o silnie wykształconym i sprawnym układzie immunologicznym, rzadko chorują na infekcje bakteryjne, wirusowe czy grzybicze. Podobnie jak dbać należy o układ sercowo-naczyniowy, kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, poziom glikemii czy lipidów we krwi, konieczne jest również kontrolowanie układu immunologicznego. Jeżeli nie jest on stymulowany jego funkcje zanikają lub ulegają znacznemu osłabieniu. Układ immunologiczny uaktywnia się w czasie zakażeń drobnoustrojami, po zaszczepieniu oraz podczas hartowania i odpowiedniego stosowania innych bodźców leczniczych. System immunologiczny spełnia następujące najważniejsze funkcje: rozpoznaje obcy antygen, rozpoczyna produkcję komórek wykonawczych, wytwarza przeciwciała i niszczy patogeny oraz wytwarza komórki pamięci immunologicznej[1]

Układ immunologiczny składa się z części centralnej i obwodowej. W skład jego części centralnej wchodzi szpik i grasica, a część obwodową stanowi układ limfatyczny, węzły chłonne, śledziona i krążące limfocyty i leukocyty. Główną częścią układu obwodowego są limfocyty, na które składa się krążąca populacja limfocytów T (pochodząca z grasicy) i limfocytów B (ze szpiku kostnego). Limfocyty T posiadają w swym składzie subpopulacje wyspecjalizowane w wykonywaniu określonych czynności są to m.in. limfocyty CD4, CD8, T-reg.

Limfocyty CD4 pełnią centralną rolę immunologiczną. Działają bezpośrednio na antygen oraz poprzez cytokiny. Limfocyty CD-8 mają działanie cytotoksyczne (Tc)- zabijają drobnoustroje oraz działają supresyjnie (Ts)- hamują odpowiedź immunologiczną. Limfocyty Treg regulują odpowiedź immunologiczną, wygaszają stan zapalny. Inną ciekawą grupą są limfocyty ILL (Innate –Like Lymphocytes), które biorą udział w odporności nieswoistej, zabijają drobnoustroje. Do nich należą limfocyty NKT, B1 i NK, nazywane „natural killers”. Poza limfocytami drugą grupą komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej są niektóre leukocyty, jak monocyty i granulocyty obojętnochłonne, które biorą udział w procesie fagocytozy. Następną grupą komórek aktywnych immunologicznie to komórki dendryczne, które znajdują się we wszystkich tkankach, a pochodzą ze szpiku. Mają one zdolności fagocytarne i transportują patogeny do węzłów chłonnych [1]

Komórki odpornościowe, a zwłaszcza makrofagi i komórki NK, produkują cytokiny prozapalne w momencie wtargnięcia patogenu do ustroju. Są one mediatorami procesu zapalnego i pobudzają wytwarzanie przeciwciał. Biorą więc aktywny udział w procesach immunologicznych. Cytokiny to szeroka rodzina białek regulatorowych produkowanych przede wszystkim przez makrofagi i monocyty oraz limfocyty. Mają działanie prozapalne ale niektóre z nich mają działanie przeciwzapalne, a poza tym sprzyjają lub niekiedy zapobiegają rozwojowi miażdżycy. Do głównych cytokin zaliczamy: czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF alfa), który bierze udział w procesie regulacyjnym układu immunologicznego, mitozie, zapaleniu oraz angiogenezie. Inną istotną cytokiną jest

Interleukina 6 (IL-6), która stymuluje procesy zapalne szczególnie w okresie ostrym zapalenia. Inne cytokiny biorące udział w procesach odpowiedzi immunologicznej to interleukiny :IL-1 , IL 8, IL-12, IL-22 i inne. Do przeciwzapalnych należą cytokiny: IL-2, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13

### **Odporność swoista i nieswoista**

Pod względem funkcjonalnym cały układ odpornościowy składa się z odporności swoistej oraz nieswoistej zwanej też wrodzoną lub ogólną. Ponadto wyróżniamy typ odporności humoralnej związanej głównie z odpornością swoistą i dominującym udziałem limfocytów B, oraz komórkowej związanej z odpornością nieswoistą i limfocytami T(1)

Odporność swoista ukierunkowana jest specyficznie tylko na dany antygen. Jej aktywacja prowadzi do powstawania przeciwciał produkowanych przez limfocyty B wspomagane przez układ dopełniacza. Układ ten spełnia ważną funkcję przygotowania, antygeny do całkowitego jego zniszczenia, w procesie fagocytozy. Najważniejszą rolę w odpowiedzi immunologicznej spełniają limfocyty B, cytokiny, układ dopełniacza i przeciwciała. Odpowiedź immunologiczna swoista rozwija się powoli , zwykle w ciągu 6 dni od zakażenia danym mikroorganizmem i jest ograniczona w czasie. Powstaje po szczepieniach oraz po przebytej infekcji u ozdowieńców.

Odporność nieswoista (wrodzona), stanowi najważniejszą broń w walce z infekcjami. Prawidłowo funkcjonująca odporność nieswoista powoduje, że mimo stałej ekspozycji na drobnoustroje chorobotwórcze, do objawowych infekcji dochodzi wyjątkowo, a nawet w okresie pandemii choruje jedynie część populacji. Odporność nieswoista stanowi pierwszą linię obrony i jest uruchamiana natychmiast po wtargnięciu patogenu do naszego ustroju. Ukierunkowana jest na różne patogeny i czynniki szkodliwe dla organizmu człowieka. Udział w niej biorą limfocyty ILL( *Innate-Like Lymphocytes*), monocyty, granulocyty, układ dopełniacza, komórki dendryczne, cytokiny. Odporność nieswoista ma charakter głównie komórkowy z przeważającym udziałem limfocytów T, w tym Tc i NK. Odporność tę możemy usprawniać i wzmacniać między innymi za pomocą metod balneoterapeutycznych czy hartowania organizmu oraz wzmożonej aktywności fizycznej.

Oba rodzaje odporności współpracują ze sobą i co jest bardzo ważne- sprawnie działający układ odporności nieswoistej wspiera odporność swoistą. W praktyce oznacza to, że ogólna odporność po szczepieniach będzie lepsza u osób z dobrą odpornością nieswoistą. Poza tym udział obu typów odporności jest nieco inny przy różnych rodzajach zakażeń. W zakażeniach zewnątrzkomórkowych (zwykle są to zakażenia bakteryjne) stymulowana jest odpowiedź immunologiczna humoralna, natomiast w zakażeniach wewnątrzkomórkowych (zwykle wirusowych) dominuje odpowiedź nieswoista, ogólna(2)

Dalsza część artykułu poświęcona będzie problematyce odporności nieswoistej i znaczeniu balneoterapii w leczeniu i profilaktyce układu immunologicznego

### **Wpływ balneoterapii na zwiększenie odporności nieswoistej**

Zabiegi balneologiczne pod postacią kąpieeli mineralnych i okładów peloidowych wykazują korzystne działanie immunologiczne poprzez wpływ stymulacyjny na układ immunologiczny i system neuroendokryny. Powodują usprawnienie przede wszystkim odporności nieswoistej, komórkowej. Efekt immunologiczny wykazują zabiegi stosowane seryjnie na duże powierzchnie ciała oraz o stopniowanej intensywności działania. W wyniku bodźcowego działania balneoterapii o stopniowanej intensywności, następuje reakcja układu immunologicznego i po przyjęciu serii zabiegów, powstanie u pacjentów stanu adaptacji immunologicznej. Usprawniać więc można za pomocą tej metody odporność nieswoistą, i poprzez proces adaptacji immunologicznej chronić organizm przed infekcjami ([3]. W ostatnim czasie, zwłaszcza w okresie *pandemii COVID-19*, wzrosło zainteresowanie układem immunologicznym, w tym również w zakresie wykorzystania balneoterapii do jego stymulacji. Największa ilość przeprowadzonych ostatnio badań na temat wpływu balneoterapii na układ immunologiczny, to badania przedkliniczne (in vitro). Badania in vitro i in vivo (kliniczne) będące przedmiotem naszego szczególnego zainteresowania, opracowane zostały zgodnie z zasadami EBM, mają charakter kliniczno- kontrolny, meta-analiz oraz badań randomizowanych ze ślepą próbą. A więc są to badania o dużej wiarygodności naukowej. W literaturze można znaleźć badania laboratoryjne, na hodowlach komórkowych, wirusologicznych, wykonanych na zwierzętach i u ludzi (2). Badania te wskazują nie tylko na działanie poprawiające odporność organizmu przez balneoterapię, ale również podejmowane są próby wyjaśnienia mechanizmów tego działania. Nadal jednak nie całkowicie poznane są efekty i mechanizmy działania zabiegów balneologicznych na układ odpornościowy. W artykule tym przeanalizowano wybrane badania naukowe prowadzone in vitro i na pacjentach.

Dotychczasowe badania wykazały, że zabiegi balneologiczne wpływają korzystnie na układ limfocytów, leukocytów oraz cytokiny, a więc głównie na obwodowe centra układu odpornościowego. Stwierdzono następujące efekty działania zabiegów balneologicznych:

- Pobudzenie proliferacji limfocytów T, w tym przede wszystkim CD-4
- Normalizacja proporcji między limfocytami o różnym działaniu cytotoksycznym i przeciwwzapalnym
- Zwiększenie liczby granulocytów i pobudzenie ich aktywności fagocytarnej
- Obniżenie stężenia cytokin prozapalnych i pobudzenie wydzielania cytokin przeciwwzapalnych, CRP i prostaglandyn( PGE2)
- Działanie antyoksydacyjne i neurohormonalne

Działanie zabiegów balneologicznych ukierunkowane na stymulację proliferacji limfocytów T wykazali *Piao i wsp.2021 [4]*. Autorzy stosowali gorące kąpiele radonowe u ludzi zdrowych, które powodowały istotny wzrost proliferacji limfocytów T (zwłaszcza CD4) oraz limfocytów B. Wykazano również wpływ zabiegów balneologicznych na regulację proporcji między różnymi grupami funkcyjnymi limfocytów (w tym Th1, Th2, Th17 i Treg

CD-4) [4]. *Rinald i wsp, 2006* badali wpływ kąpieeli siarczkowo siarkowodorowych na układ immunologiczny u pacjentów, wykazując m.in. wzmożenie proliferacji limfocytów oraz granulocytów obojętnochłonnych i ich aktywności u chorych ze zmianami

zwyrodnieniowymi stawów (5). *Miller i wsp.*, 2012 wykazali w badaniach na myszach kąpanych w wodzie mineralnej wzrost liczby limfocytów T w surowicy i zwiększenie ich aktywności [6]. *Cucu i wsp.*, 2017 przeprowadzili badania u pacjentów przyjmujących zabiegi o niskiej dawce radonu przez 3 tygodnie, w których stwierdzili wzrost ilości jedynie komórek Treg a nie Th -17, których ilość nie zmieniała się [7].

*Galves i wsp.* 2018 wykazali u chorych poddanych działaniu kąpiele mineralnych i peloidów zwiększenie aktywności komórek obojętnochłonnych, przekładającą się na zwiększenie ich zdolności fagocytarnej. Ponadto wykazano obniżenie się w badanej grupie chorych stężenia cytokin prozapalnych i zwiększenia produkcji przeciwzapalnych IGF-1 [8].

Ważną rolę w procesach immunologicznych, a zwłaszcza zapalnych odgrywają cytokiny. Wykazano, że u chorych na łuszczycę pod wpływem kąpiele w wodzie mineralnej następuje istotne obniżenie sekrecji cytokin IL-6, IL-8, TNF alfa [9]. Podobne efekty uzyskali inni autorzy wykazujący istotne obniżenie stężenia cytokin zapalnych u chorych leczonych zabiegami balneologicznymi [10,11, 12, 13, 14, 15]. *Prandelli i wsp.* 2013 stosowali wodę mineralną bogatą w NaHS na hodowlę keratynocytów pobranych od chorych na łuszczycę i stwierdzili, że po zastosowaniu wody mineralnej nasilenie stanu zapalnego który towarzyszył łuszczycy uległo znacznemu zmniejszeniu. Autorzy tłumaczą te efekty obserwowanym zmniejszeniem stężenia cytokin zapalnych IL-8, IL-17 i IL-22 [16]. *Fiorovanti i wsp.*, w rozdziale zawartym w Wielkiej Księdze Balneologii Medycyny Fizykalnej i Uzdrowiskowej przytacza badania własne działania wód siarczkowych na układ immunologiczny. Autorzy wykazali, że zabiegi balneologiczne hamowały tworzenie się cytokin zapalnych w tym głównie IL-2, produkowanej przede wszystkim przez limfocyty CD4, stąd autorzy przypuszczają, że komórki T pamięci immunologicznej mogą być stymulowane przez wody siarczkowe (17)

Obok wód mineralnych niezwykle cenną metodą balneologiczną jest peloidoterapia, a w tym działanie kwasów humusowych zawartych w peloidach organicznych (biolity). Kwasy te powodują pobudzenie aktywności limfocytów T oraz stymulują ważną cytokinę przeciwzapalną- interferon [18]. *Bellometti i wsp.* badali w 2 grupach chorych z osteoporozą wpływ zabiegów peloidowych (12 okładów) o temperaturze 40 stopni przez 20 min i kąpiele w zwykłej wodzie o temperaturze 37- 38 stopni przez 10- 12 min. Autorzy stwierdzili istotny wzrost IGF-1 (insulinowy czynnik wzrostu) i obniżenie TNF alfa w surowicy w grupie badanej, w stosunku do grupy kontrolnej [19]. W innych badaniach in vitro wykazano, że kwasy humusowe zawarte w peloidach hamują wytwarzanie cytokin prozapalnych- TNF alfa, IL-1, IL-6. Poza tym działanie kwasów humusowych zostało potwierdzone przez autorów w badaniach układu antyoksydacyjnego w mitochondriach wątroby. Kwasy te stymulowały system obrony przeciwutleniającej poprzez wychwyt wolnych rodników tlenowych oraz wzmocnienie mechanizmów antyoksydacyjnych organizmu [20]. *Ortega i wsp.*, 2017 przeprowadzi badania kliniczne u chorych z osteoartrozą po 10 dniowym cyklu peloidoterapii. Obok korzystnych wyników klinicznych autorzy uzyskali istotne obniżenie cytokin prozapalnych TNF alfa, IL-8, IL-6, IL-10, TGF beta, a poza tym istotnie wzrastało stężenie endokrynnego markera stresu- kortyzolu [21]. Zmiany poziomu kortyzolu sugerują że kąpiele mineralne mogą modulować aktywność osi przysadkowo-nadnerczowej indukując

wzrost stężenia ACTH [22]. Hipotetycznie można stwierdzić, że zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi po zabiegach balneoterapii może wspierać stymulację aktywności fagocytów obojętnochłonnych [21]). Galvez i wsp., 2018 i inni autorzy badali ilość limfocytów regulacyjnych Treg i efekt przeciwzapalny po zastosowaniu peloidoterapii u chorych w wieku starszym ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów. Badanie wykonano u 36 pacjentów, a okłady peloidowe całkowite o temperaturze 40 – 42 stopni C stosowano w ciągu 10 dni. Uzyskano korzystny efekt kliniczny oraz obniżenie stężenia w surowicy IL-8 i TGF-beta, co korelowało z poprawą kliniczną. Poza tym obserwowano, obniżenie procentowej wartości CD4-T, podczas gdy ilość limfocytów CD-8 T regulacyjne wzrastała, zwiększała się przy tym aktywność komórek obojętnochłonnych. Ponadto autorzy wykazali, że CRP które wzrasta w stanach zapalnych ulegało istotnemu obniżeniu po zabiegach balneologicznych[8]

Poza tym badano wpływ hipertermii ogólnoustrojowej na cytokiny oraz proliferację limfocytów. Tarner i wsp.2009 badali wpływ hipertemii ogólnoustrojowej, u chorych z ZZSK i jej wpływ na stężenie cytokin prozapalnych. Autorzy stosowali 9 seansów hipertermii ogólnoustrojowej u 12 chorych z ZZSK i 12 osób zdrowych, którzy stanowili grupę kontrolną. U chorych, pod wpływem hipertermii, istotnie obniżały się stężenia wszystkich cytokin (o 40-50%), głównie TNF-alfa, IL-1 i IL-1beta i IL-6, czego nie obserwowano w grupie kontrolnej[23]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy( 24). Poza tym badano wpływ gorących kąpiei mineralnych na sekrecję hormonów oraz liczbę limfocytów w krwi obwodowej uzyskując istotny wzrost zarówno ogólnej liczby limfocytów jak i frakcji CD-4+, co może świadczyć o wzmożonej aktywności proliferacyjnej limfocytów T i B[25]

Badano również wpływ zabiegów radonowych na immunologiczną odpowiedź komórkową. Wykazano niewielki ale długotrwały wzrost liczby monocytów u chorych przyjmujących kąpiele radonowe[26]. Ardic i wsp, 2007 wykazali w randomizowanych badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych u chorych na fibromię, korzystny wpływ kąpiei mineralnych na stężenie cytokin. Kąpiele stosowane były przez 3 tygodnie, po których uzyskano istotne obniżenie mediatorów zapalenia i bólu- PGE2 IL-1 i LTB4(12). Yamaoko K. wsp.2004, wykazali w badaniach kliniczno kontrolnych istotny wpływ radonoterapii (kąpiele i inhalacje) na limfocyty. Autorzy wykazali istotny wzrost ilości CD4+ oraz obniżenie ilości CD8+ już po 5- 10 zabiegach radonowych, czego nie obserwowano w grupie kontrolnej[27]

Pośrednio na układ immunologiczny mają wpływ również zmiany hormonalne, a szczególnie zmiany w wydzielaniu hormonów przysadkowo-nadnerczowych. Wykazano, że zmiany w ich stężeniu zachodzą pod wpływem zabiegów balneologicznych. Gorące kąpiele mineralne stymulują wzrost ACTH, kortyzolu, prolaktyny i hormonu wzrostu, co ma związek z działaniem przeciwzapalnym poprzez endokrynną stymulację kortykosteroidów [28]

Dużym zainteresowaniem w leczeniu i badaniach naukowych cieszy się w ostatnich latach siarkowódór (H<sub>2</sub>S). Badania nad działaniem H<sub>2</sub>S na procesy odpornościowe i zapalne były przedmiotem zainteresowań licznych autorów m. inn. Munteanu C. i wsp.oraz Vitale M. (29,30). H<sub>2</sub>S bierze udział w wielu fizjologicznych i patologicznych funkcjach organizmu

człowieka, a endogenna produkcja H<sub>2</sub>S jest regulowana biologicznie. Siarkowodor wykazuje działanie: cytoprotekcyjne, antyoksydacyjne, immunologiczne i przeciwzapalne. Korzystnie wpływa na granulocyty i makrofagi biorące udział w fagocytozie. Gaz ten jest najważniejszym składnikiem wód mineralnych siarczkowo-siarkowodorowych, stąd wody te mogą odgrywać szczególną rolę w procesach immunologicznych biorących udział w stymulacji odporności na bakterie i wirusy. Miller i wsp. 2012 [6,] wykazali w badaniach na zwierzętach, że egzogeny H<sub>2</sub>S powoduje aktywację komórek T, zmniejsza ich apoptozę oraz zwiększa ekspresję genów kodujących IL-2, CD-69 i CD-25.(6) Podobnie Yang i wsp. 2016 zwrócili uwagę na działanie stymulujące H<sub>2</sub>S na proliferację i aktywację limfocytów T, oraz uwalnianie cytokin prozapalnych przez komórki odpornościowe(31). Inni autorzy wykazali w badaniach in vitro używając hodowli bakteryjnej, że H<sub>2</sub>S przedłuża przeżycie granulocytów, co może mieć znaczenie przeciwzapalne [5]. Badania in vitro na monocytach ludzkich wykazały, że cząsteczka uwalniająca siarkę- siarczek sodu NaHS, skutecznie zwiększa uwalnianie cytokiny przeciwzapalnej IL-10 [16]. Wody siarczkowe wywołują silne działanie hamujące cytokiny prozapalne zwłaszcza IL-2 i interferon gamma. Ponieważ cytokiny te są produkowane głównie przez limfocyty CD4, można przypuszczać, że wody siarczkowe mogą oddziaływać na limfocyty T pamięci immunologicznej. Inni autorzy stwierdzili, że wody siarczkowe zmniejszają zdolność komórek pamięci do proliferacji i wytwarzania cytokin, wpływając w ten sposób modulująco na układ immunologiczny[32]. Wielu innych autorów zajmowało się w ostatnim okresie problematyką siarkowodoru z punktu widzenia fizjologii człowieka i wykorzystania do leczenia wielu chorób (5,6, 10,28,29, 30,33,34).

Poza wspomnianymi klasycznymi zabiegami balneologicznymi, również inne zabiegi uzdrowiskowe, jak gorące kąpiele, w tym sauna ([11,22,24,25] oraz krioterapia(35), mogą być wykorzystane do stymulacji immunologicznej. W badaniach własnych z użyciem cytometrii przepływowej wykazano, że u chorych na RZS następował wzrost całkowitej liczby obwodowych limfocytów oraz limfocytów CD4 po stosowaniu zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej, u chorych leczonych w warunkach uzdrowiskowych(35)

W stymulacji układu immunologicznego oraz działaniu przeciwzapalnym, mniejsze znaczenie mają zabiegi fizykoterapeutyczne niż balneologiczne. Ale ostatnio przeprowadzono badania nad zastosowaniem laseroterapii w zapaleniu płuc w przebiegu infekcji wirusowej Covid-19. Laser stymulacyjny zastosowany u chorych na zapalenie płuc w wyniku infekcji wirusowej covid-19 wykazywał działanie przeciwzapalne, obniżał cytokiny prozapalne, zwiększał limfocyty CD4 i CD8. Zabiegi laseroterapii mogą więc zmniejszać burzę cytokinową i stymulować gojenie tkanki płucnej u chorych na zapalenie płuc. Autorzy uzyskali dobre wyniki kliniczne, biochemiczne, immunologiczne,(36)

### **Podsumowanie**

Szeroko prowadzone badania in vitro, laboratoryjne, na zwierzętach oraz badania kliniczne na pacjentach wykazały, że zabiegi balneologiczne mają działanie immunostymulacyjne i przeciwzapalne. Stosowanie seryjnych zabiegów balneologicznych ze stopniowanym natężeniem bodźców leczniczych wywołuje efekt adaptacji

immunologicznej. Zgodnie z obserwacjami klinicznymi szczególnie istotną rolę odgrywają kąpiele siarczkowo siarkowodorowe, zabiegi radonowe, solankowe, kąpiele gorące oraz zabiegi borowinowe. Mechanizm działania immunostymulacyjnego balneoterapii jest mało poznany. Wiadomo, że działanie zabiegów balneologicznych wzmacnia odporność nieswoistą, komórkową oraz wspiera odporność swoistą. Dotychczasowe badania wskazują, że pod wpływem balneoterapii poprawa odporności komorowej nieswoistej następuje w wyniku pobudzenia proliferacji limfocytów przede wszystkim T, ale również B, regulacji proporcji między grupami funkcyjnymi układu limfatycznego, zwiększenia liczby granulocytów i ich aktywności fagocytarnej, obniżenia stężenia cytokin prozapalnych i wzrostu przeciwzapalnych, obniżenia czynników prozapalnych (CRP i prostaglandyn) oraz działania antyoksydacyjnego i neuroendokrynnego.

W związku z korzystnymi efektami balneoterapii na układ immunologiczny obserwuje się wzrost zainteresowania tymi metodami leczniczymi w literaturze światowej. Znaczenie ma w tym zapewne pandemia COVID19, jak również szersze spojrzenie na funkcje układu immunologicznego. Zabiegi balneologiczne, a szerzej uzdrowiskowe, mogą być wykorzystane w leczeniu przewlekłych powikłań po infekcji COVID19 (zespół pocovidowy-Long Covid), oraz w zapobieganiu infekcji poprzez wzmocnienie odporności nieswoistej oraz wzmocnienie efektów działania immunologicznego swoistego szczepionek

#### Piśmiennictwo

1. Ptak W., Ptak M., Szczepanik M. Podstawy Immunologii, Warszawa, PZWL, 2010
2. Masiero S ( editor): Health Resort Medicine and Human Immune Response, Padova, 2020
3. Masiero S, Maccaroni M.C, Magro G.: Balneotherapy and human immune function in the era of Covid-19, 2020, Published online
4. Piao C., Tian M. i wsp : Effect of radon from hot springs on lymphocyte subset in periferal blood. Dose- Reponze 2020, 18, (1)
5. Rinaldi L., Gobbi G i wsp: Hydrogen sulfide prevents apoptosis of human PMN via inhibition of p-38 and caspases 3. Lab.Investig, 2006, 86(4), 391- 397
6. Miller T.W i wsp.: Hydrogen sulfide is an endogenous potentiator of T cell activation. J.Biol. Chem. 2012,287,(6) 4211-21
7. Cucu A., Shreder K. i wsp: Decrease of markers related to bone erosion in serum of patients with musculoskeletal disorders after serial low dose radon Spa-therapy. Front. Immunol. 2017,25,(8), 882- 886
8. Galvez I, Torres-Piles S. i wsp. Balneotherapy immunosystem and stress: a hormetic strategy?. Int. J., Mol. Sci, 2018, 19(6), 1687
9. Lee H.P, Choi YJ i wsp: Effect of spa spring water on cytokine expression on human keratinocyte HaCaT cells and on differentiation of CD4+cells. Ann Dermatol, 2012,24,324- 336



10. Mirandola P. i wsp. Hydrogen sulfide inhibits IL-8 expression in human keratinocytes via MAP kinase signalling. *Lab. Invest*, 2011, 91, 1188- 94
11. Chiarini A. i wsp. Thermal water interferes with interleukin-6 production and secretion and with cytokine-16 expression by cultured human psoriatic keratinocytes: further potential mechanisms of its psoriatic action. *Int.J Mol, Med.*, 2006, 18(6) 1073- 1079
12. Ardic F, Ozgen M i wsp.: Effect of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*, 2007, 27, 441- 46
13. Kloesch B, Liszt M i wsp: H2S transiently blocks IL-6 expression in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovocytes and deactivates p44/42 mitogen-activated protein kinase. *Cell Biol Int*, 2010, 34(5) , 477-484
14. Dal Pra i wsp. : Thermal water interfere with tumor necrosis factor alfa expression and interleukine 8 –production and secretion by cultured human psoriatic keratinocytes: yet Rother mechanisms of its anti-psoriatic action. *Int.J Mol Med.*, 2007, 19(3) 373- 379
15. Karagulle M.Z i wsp: In vitro evaluation of natural thermal mineral water in human keratinocyte cells: preliminary study. *Int.J Biometeor*, 2018 Published on Line
16. Prandelli C. i wsp: Sulphurous thermal water increases the release of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and modulates antioxidant enzyme activity. *Int.J Immunopathol Pharmacol* 2013, 26,(3) 633- 646
17. Fioravanti A, Tentis S., Chelleschi S.( red. I. Ponikowska) Mechanizm działania balneoterapii w chorobach reumatycznych. *Wielka Księga Balneologii Medycyny Fizycznej i Uzdrawiskowej*, Warszawa, 2017 Aluna rozdz. 9 str. 168- 177
18. Vaskova J. i wsp. : Effect of humic acid in vitro. *In Vitro Cell Dev.Biol. Anim*, 2011, 47(506) 376- 82
19. Bellometti S., Galzigna L: Serum level of prostaglandyn and leukotriene after thermal mud pack therapy. *J. Invest.Med.*1998,46(4), 140 135
20. Rensburg C.E., Naude P.J.: Potassium humate inhibits complement activation and the production of inflammatory cytokines in vitro. *Inflammation*, 2009, 32(4) 270- 276
21. Ortega E., Galvez I i wsp: Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: Regulation of the altered inflammatory and stress feedback response. *Int.J. Biometeorol.*, 2017, 61(10) , 1777- 1785
22. Antonelli M., Donelli M.: Effects of balneotherapy and spa-therapy on levels of cortisol as a stress biomarker: a systematic review. *In J. Biometerol*, 2018, 62,(6) 913- 924
23. Turner IH, Miller-Ladner U.i wsp: The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF alfa and IL-1 Beta, IL-6 patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol*, 2009, 28, 397- 402

24. Galvez I., Torres-Piles S. i wsp.: Innate inflammatory biregulation and clinical effectiveness of whole-body hipertermia in elderly patients with osteoarthritis. In: J. Hiperthermia. 2016, 35(1), 340- 347
25. Blazickova S. Rovensky J i wsp: Effect of hypertemic water bath on parameters on cellular immunity. Int.J, Clin Pharmacol. Res 2000,20 (1-2) 41- 46
26. Ruhle PF., Wunderlich R i wsp. :Modulation of peripheral immune system after low-dose radon spa-therapy: detailed longitudinal immune monitoring of patients with RAD-ONO 1 study. Autoimmunity 2017, 50(2), 133- 140
27. Yamaoko K., Mitsunobu F I wsp. Biochemical comparison between radon effect and thermal effect on humans In radon hot spring therapy. J. Radiat Re, 2004, 45(1) 83- 88
28. Fioravanti A., i wsp. Efficacy of balneotherapy on pain, function and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee. Int.J. Biometeorol, 2011, 56, 583- 590
29. Munteanu C., Munteanu D, Onose B; Hydrogen sulfid(H<sub>2</sub>S)- therapeutic relevance in rehabilitation and balneotherapy. Systematic literature review and meta-analysis based in PRISMA paradigm. Balneo and PPR Research Journal 2021, 12, 176- 195
30. Vitale M: Sulphur balneotherapy and patients immunity: H<sub>2</sub>S effect on humans CD4+T cell polarisation to Th17 and Treg phenotype. Biol Soc Esp Hidrol Med., 2018, 33(1), 68- 69
31. Yang R., Liu Y., Shi S.: Hydrogen sulfide regulates homeostasis of mesenchymal stem cells and regulatory T cells. Dent.Res 2016, 95(13) 1445- 1451
32. (34)Ghersetich I., Freedman D., Lotti T: Immunologic aspects: immunology of mineral waters. Clin.Dermatol, 1996, 14, 63- 66
33. Ma S., Zhong D. wsp.: Exogenous hydrogen sulfide ameliorates diabetes-associated cognitive decline by regulating the mitochondria-mediated apoptotic pathway and IL-23/IL17 expression in db/dba mice. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(5), 18138- 50
34. Ping-HoChen, Yaw-Syan Fu. I wsp.: Hydrogen sulfide increases nitric oxide production and subsequent S-nitrosylation i endothelial cells. Scientific World Journal, 2014: 2014: 480387 ( Epub)
35. Oczachowska –Szafkowska S., Sobieska S, Ponikowska I i wsp; Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na subpopulacje limfocytów krwi obwodowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Acta Balneol. 2010, 52(3), 142-0 151
36. Ciortea V.M., Iliescu M.I. i wsp.: Effect of Lower laser therapy in rehabilitation of patients with covid-19 pneumonia. Balneo and PRM Rehabilitation Journal, 2021,12(4), 323- 326

Adres do korespondencji: Irena Ponikowska, 87-720 Ciechocinek e-mail:

[Ponikowska@poczta.onet.pl](mailto:Ponikowska@poczta.onet.pl), Tel 606 184 821