

MONIKA KRZYSIK, JADWIGA BIERNAT, HALINA GRAJETA

Wpływ wybranych składników odżywczych pożywienia na funkcjonowanie układu odpornościowego Cz. II. Immunomodulacyjne działanie witamin i pierwiastków śladowych na organizm człowieka

The influence of Chosen Nutrients on Immune System Functioning Part II. Immunomodulatory Effects of Vitamins and Trace Elements on the Human Body

Katedra i Zakład Bromatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Niedobory witamin, karotenoidów i pierwiastków śladowych w diecie mogą zaburzać odpowiedź immunologiczną organizmu. Oddziaływanie mikroelementów i witamin na układ odpornościowy jest wielokierunkowe. Niedostateczna podaż witaminy A z pożywieniem może prowadzić do dysfunkcji limfocytów, suplementacja karotenoidami natomiast może wpływać na wzrost aktywności komórek NK (natural killers) i stymulować do działania cząsteczki sygnałowe. Niedobory witaminy C i E w organizmie skutkują zmniejszoną odpornością na infekcje, co przejawia się upośledzeniem aktywności fagocytów. Witamina E ma działanie przede wszystkim antyoksydacyjne i stabilizuje błony komórkowe, natomiast witamina C zwiększa liczbę limfocytów CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej oraz stymuluje migrację makrofagów. Z immunosupresyjnym działaniem witaminy D₃ są związane pozytywne, w fazie eksperymentalnej, wyniki leczenia chorób o podłożu autoimmunologicznym. Przy niedostatecznej podaży z dietą pirydoksyny, kwasu pantotenowego i foliowego może dojść do upośledzenia odporności komórkowej i humoralnej. Pierwiastki śladowe wywierające wpływ na układ immunologiczny to przede wszystkim cynk, selen i żelazo. Cynk jako kofaktor tymuliny wpływa bezpośrednio na produkcję, dojrzewanie i aktywność leukocytów (*Adv Clin Exp Med* 2007, 16, 1, 123–133).

Słowa kluczowe: witaminy, cynk, selen, żelazo, układ immunologiczny.

Abstract

Deficiency of vitamins, carotenoids and trace elements in diet may impair the immunological responsiveness of organism. Micronutrients effect on immune system in multiple ways. Inadequate supply of vitamin A with diet may lead to lymphocyte dysfunction, whereas carotenoids supplementation may enhance the activity of natural killer cells and stimulate the production of various cytokines. Deficiencies of C and E vitamins in organism decrease inflammatory response and cause the phagocyte activity dysfunction. Vitamin E provides important antioxidants protection of cell membranes, vitamin C increases the number of CD4+ and CD8+ lymphocyte subpopulations in peripheral blood and stimulates macrophage migration. The research on immunosuppressing activity of vitamin D₃ gives, in experimental phase, positive results in treatment of autoimmune diseases. Insufficient vitamin B supplementation in diet may impair humoral and cell-mediated immunity. Zinc, iron and selenium deficiencies may also impair immune response and lead to frequent infections. Zinc, for example, as a thymulin cofactor, directly effects the production, maturation and function of leucocytes (*Adv Clin Exp Med* 2007, 16, 1, 123–133).

Key words: vitamins, zinc, selenium, ferrum, immune system.

Niedożywienie organizmu wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie układu odpornościowego. Skutki niedoborów pokarmowych mogą być odle-

głe i najczęściej ujawniają się w podeszłym wieku. Badania nad wpływem składników pokarmowych na układ immunologiczny prowadzone są przez

ostatnie 30 lat, a więc jest to stosunkowo młoda dziedzina nauki. Przybliżenie problemów związanych z niedoborami witamin i mikroelementów w organizmie i dysfunkcją układu immunologicznego wymaga przeprowadzenia wielu badań. Ze względu na złożoność procesów immunologicznych pojedyncze badanie nie potwierdza wiarygodności zachodzenia interakcji między stanem odżywienia organizmu a odpornością. Badania nad ludzkim układem odpornościowym przeprowadza się z reguły na komórkach układu immunologicznego krwi obwodowej, które stanowią zaledwie 1% ogólnej liczby komórek układu immunologicznego. Doświadczenia *in vitro* nad wpływem składników diety na układ immunologiczny polegają na oszacowaniu liczby komórek układu immunologicznego krążących we krwi oraz na pomiarze ich funkcji życiowych, czyli wzrostu, produkcji przeciwciał i cytokin, fagocytozy oraz cytotoksyczności. Przy zastosowaniu technik oceny stanu układu immunologicznego możliwe jest ujawnienie wystąpienia niedoborów pokarmowych zanim staną się one wykrywalne za pomocą standardowych badań biochemicznych [1].

Z żywieniowego punktu widzenia odpowiednio zbilansowana dieta powinna korzystnie oddziaływać na układ immunologiczny. Nadal są prowadzone badania nad optymalną ilością spożywanych witamin i mikroelementów, które mogą korzystnie modyfikować odpowiedź immunologiczną. Langseth [1] stwierdził, że podawanie wysokich dawek witaminy A jako suplementu diety zmniejszało ryzyko powikłań u dzieci w przebiegu odry, natomiast regularna podaż witaminy C w pożywieniu i suplementach w ilości 1 g/dzień powodowała łagodniejszy przebieg przeziębienia w grupie podwyższonego ryzyka. Suplementacja diety witaminą E w dawce 1200 IU/dzień dziennie podnosiła odporność osób starszych i chroniła przed miażdżycą naczyń wieńcowych [2]. Cynk, który hamuje apoptozę komórek T i nasila proliferację limfocytów znalazł zastosowanie w terapii AIDS łącznie z zydowudyną [3, 4]. Bezpieczny poziom spożycia cynku, czyli 12–15 mg/dzień, nie wpływa u ludzi na funkcjonowanie układu immunologicznego, natomiast przekroczenie tej ilości wywołuje efekt immunosupresyjny [1].

Wpływ witaminy A na aktywność układu immunologicznego

Witamina A występuje w żywności jako: retinol, retinal, estry retinyli oraz karotenoidy, które dopiero w organizmie na skutek konwersji do

dwóch cząsteczek retinolu uzyskują aktywność retinolu. Podstawowym źródłem pokarmowym witaminy A są: masło, margaryny witalizowane, jaja, twaróg tłusty, podroby oraz ryby, zwłaszcza śledzie, sardynki i tuńczyk. Karotenoidy najobficiej występują w: marchwi, pomidorach, szpinaku, kapuście, morelach, pomarańczach, wiśniach [5]. Związki określane mianem witaminy A są niezbędne m.in. do prawidłowego przebiegu reakcji immunologicznych [1, 2, 6–8].

Organizm podlega stałemu oddziaływaniu wolnych rodników, które powstają w wielu przemianach metabolicznych. Układ immunologiczny jest szczególnie wrażliwy na stres oksydacyjny. U osób wielokrotnie narażonych na działanie promieniowania ultrafioletowego (UV) obserwuje się osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Badano zdolność β -karotenu do protekcji układu immunologicznego przed uszkodzeniem przez reaktywne formy tlenu indukowanym UV i okazało się, że β -karoten, a nie witamina A, ma działanie ochronne. Antyoksydacyjne działanie karotenoidów wynika z ich struktury polienowej, która umożliwia absorpcję światła i neutralizację wolnych rodników oraz tlenu singletowego. Witamina A nie ma zdolności tłumienia tlenu singletowego i wykazuje mniejszą aktywność antyoksydacyjną niż β -karoten [7–10].

Korzystny wpływ β -karotenu na układ odpornościowy wykazał Fuller et al. [11] w badaniu, w którym grupę młodych mężczyzn poddawano ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Na 28 dni przed planowanym badaniem część grupy otrzymywała dietę z niską zawartością karotenoidów (< 1 mg/dzień), a u pozostałych badanych udział karotenoidów w diecie zwiększono do 30 mg/dzień. Ekspozycja na promieniowanie UV spowodowała w pierwszej grupie zahamowanie reakcji nadwrażliwości typu późnego DTH (test *in vivo* odpowiedzi komórkowej). Mężczyźni, którzy otrzymywali β -karoten w dawce 30 mg/dzień nie wykazywali znaczącego osłabienia odpowiedzi DTH. Powtórzenie tych badań w populacji starszych mężczyzn dało podobne rezultaty, ale w tej grupie wiekowej ochronne działanie β -karotenu było słabsze w porównaniu z młodymi mężczyznami [11].

Wpływ β -karotenu na aktywność limfocytów

Ocena wpływu β -karotenu na układ immunologiczny obejmowała pomiar zmian w liczebności subpopulacji limfocytów oraz ekspresji markerów świadczących o pobudzeniu komórek tego układu. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykorzystywano różne dawki β -karotenu (od ilości

dostarczanych z pożywieniem – 15 mg/dzień do dawek farmakologicznych – 180 mg/dzień), stosowano także różne okresy suplementacji (od 14 do 365 dni) i dlatego uzyskano różniące się wyniki, które nie pozwalają na jednoznaczną ocenę wpływu suplementacji diety β -karotenem na liczbę limfocytów. Wyniki badań z udziałem osób starszych wskazują na wyraźne zmiany w liczbie limfocytów obserwowane u tych osób po suplementacji diety β -karotenem. Stwierdzono wzrost liczby limfocytów CD4+ i wartości stosunku komórek CD4+ do CD8+ oraz nasiloną ekspresję na powierzchni tych komórek receptorów dla IL-2 i transferyny [7, 8]. Inne doniesienia nie potwierdzają efektu wzmocnienia odpowiedzi komórkowej po stosowaniu β -karotenu. Santos [12] przedstawił wyniki dwóch badań przeprowadzonych w grupach osób starszych: w grupie kobiet, w której zastosowano duże ilości β -karotenu: 90 mg/dzień przez 21 dni i w grupie mężczyzn – zastosowano niższe dawki: 50 mg β -karotenu podawanych sporadycznie w wybranych dniach roku przez okres 10–12 lat. W obu badaniach nie stwierdzono znaczących różnic w funkcjonowaniu komórek układu odpornościowego. Wykazano to, mierząc reakcję DTH, proliferację limfocytów, wytwarzanie IL-2 oraz liczebność poszczególnych subpopulacji limfocytów. Dodatkowo sprawdzono wpływ suplementacji diety β -karotenem na aktywność komórek NK, które są niezbędne do zabijania niektórych komórek nowotworowych i komórek zakażonych wirusem bez wcześniejszej immunizacji. W wyniku długotrwałego stosowania β -karotenu w grupie mężczyzn zanotowano znaczący wzrost aktywności komórek NK w porównaniu z grupą równolatków otrzymujących placebo. Uzyskana w wyniku suplementacji diety β -karotenem aktywność NK u mężczyzn w wieku 65–86 lat odpowiadała wartościom występującym u młodszych mężczyzn (51–64 lata).

Mechanizm takiego działania β -karotenu nie jest całkowicie poznany. Wiadomo jednak, że nie wynika on z wpływu na wzrost liczebności komórek NK, ani z nasilonego wytwarzania IL-2, która bierze udział w aktywacji i proliferacji komórek NK. Badacze sugerują, że β -karoten może bezpośrednio wpływać na cytotoksyczność komórek NK lub nasilać syntezę IL-12, która między innymi stymuluje proliferację, aktywację i cytotoksyczność komórek NK. Te doniesienia wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach [9].

Wpływ β -karotenu na aktywność monocytów

Monocyty są głównymi komórkami prezentującymi antygen we krwi. Wstępny warunek pre-

zentacji wymaga ekspresji na powierzchni błon tych komórek cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Antygeny po związaniu przez cząsteczki MHC II są prezentowane limfocytom pomocniczym Th. Nasilenie odpowiedzi immunologicznej jest proporcjonalne do ilości monocytów MHC II dodatnich. Jednym z mechanizmów, za pomocą którego β -karoten zwiększa odpowiedź immunologiczną jest nasilenie ekspresji cząsteczek MHC II [9]. Inicjacja odpowiedzi immunologicznej zależy również od adhezji międzykomórkowej, czyli od kontaktu ligand–receptor. Do rodziny cząsteczek adhezyjnych biorących udział w kontaktach międzykomórkowych należą między innymi: ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1* – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 na monocycie) i LFA-1 (*lymphocyte function – associated antigen* – antygen związany z czynnością limfocytów). Dopasowanie odpowiednich par ligand–receptor wywołuje kostymulację odpowiedzi immunologicznej z nasiloną proliferacją komórek T i produkcją cytokin [9, 10].

Hughes et al. [9] zbadali wpływ suplementacji diety β -karotenem w dawce 15 mg/dzień, co odpowiada spożyciu 150 g marchwi/dzień na ekspresję na powierzchni monocytów cząsteczek MHC II i kilku innych cząsteczek biorących udział w prezentacji antygeny. Badaniem z podwójną ślepą próbą objęto 25 zdrowych, niepalących, dorosłych mężczyzn. Otrzymywali oni β -karoten lub placebo przez 26 dni. Następtwem stosowania suplementacji diety prowitaminą A był znaczący wzrost zawartości β -karotenu w osoczu i liczby monocytów wytwarzających cząsteczki: MHC II (HLA-DR), ICAM-1 i LFA-3. Uzyskane w tym badaniu wyniki pozwalają przypuszczać, że umiarkowane zwiększenie ilości β -karotenu w diecie może powodować nasilenie odpowiedzi komórkowej we względnie krótkim czasie. Możliwe, że jest to potencjalny mechanizm przeciwnowotworowego działania β -karotenu.

Wyniki powyższego badania mogą mieć istotne znaczenie kliniczne, szczególnie w prewencji raka skóry u pacjentów po transplantacji nerek, u których ryzyko wystąpienia tego nowotworu jest podwyższone na skutek osłabienia odpowiedzi immunologicznej [8].

Wcześniejsze badania Prabhala et al. [13], którzy badali ekspresję HLA-DR na komórkach mononuklearnych krwi obwodowej (PBMCs) po 2-miesięcznej suplementacji 30 mg/dzień β -karotenu nie wykazały znaczącego wzrostu liczby tych cząsteczek. Prawdopodobnie zależało to od rodzaju użytych w badaniu komórek. Zanotowano natomiast wzrost ekspresji receptora dla IL-2 i receptora transferynowego na PBMCs, co sugeruje, że

równocześnie ze wzrostem aktywności limfocytów nasilała się ekspresja cząsteczek MHC II na monocytach.

Prowadzono również badania nad immunostymulującym działaniem innych karotenoidów. Likopen (występujący w pomidorach) i luteina (występująca w groszku zielonym, brokułach, szpinaku, rzeżusze i innych warzywach zielonych) mogą chronić przed rozwojem nowotworów prostaty i płuc [9].

W celu porównania wpływu tych karotenoidów na ekspresję cząsteczek powierzchniowych monocytów przeprowadzono badania analogiczne jak dla β -karotenu. Grupa ochotników w średnim wieku otrzymywała likopen lub luteinę w ilości 15 mg/dzień przez 26 dni. Suplementacja diety likopenem spowodowała wzrost ekspresji cząsteczek powierzchniowych na monocytach (HLA-DR, ICAM-1, LFA-3). Wzrost ten nie był jednak tak znaczący jak po zastosowaniu β -karotenu. Przyczyną mogło być zbyt niskie stężenie likopenu w krwi (notowano wzrost stężenia w osoczu po suplementacji tylko o 50%) w porównaniu ze stężeniem β -karotenu (5-krotny wzrost). W przypadku luteiny obserwowano 4-krotny wzrost jej stężenia w osoczu po suplementacji, ale w przeciwieństwie do β -karotenu wiązało się to ze zmniejszeniem ekspresji cząsteczek powierzchniowych na monocytach. Podobny efekt antagonistycznego działania β -karotenu i luteiny dotyczył proliferacji limfocytów. Wyniki tego badania dowodzą, że poszczególne karotenoidy mogą w różny sposób wpływać na funkcjonowanie układu immunologicznego. Spożywanie różnych owoców i warzyw, które są źródłem mieszaniny karotenoidów, ma zróżnicowany wpływ immunostymulujący [9, 10].

Potencjalny mechanizm regulacji odporności przez karotenoidy

Transkrypcja genów kodujących cytokiny prozapalne, cząsteczki adhezyjne (m.in. ICAM-1) zależy do jądrowego czynnika transkrypcyjnego – NF κ B. W aktywacji NF κ B decydującą rolę odgrywają reaktywne formy tlenu. Z tego względu składniki diety o działaniu antyoksydacyjnym mogą osłabiać procesy zapalne przez hamowanie aktywności NF κ B. Ten mechanizm jest prawdopodobny dla działania luteiny, która dodana do pożywienia hamuje ekspresję cząsteczek powierzchniowych. Nie wyjaśnia on natomiast działania innych karotenoidów. Przypuszczalne różnice w działaniu poszczególnych karotenoidów mogą być związane z ich specyficznym rozmieszczeniem w organizmie, za które odpowiadają prawdopodobnie tak-

że niepoznane do tej pory składniki diety [9]. Likopen np. jest gromadzony w prostatie w większych ilościach niż w osoczu, co może zmniejszać ryzyko wystąpienia nowotworu tego gruczołu u osób spożywających dania obfitujące w pomidory i ich przetwory (9, 10).

Głównym problemem związanym z zastosowaniem β -karotenu dla zoptymalizowania funkcji układu immunologicznego jest jego dawka. Poziom suplementacji stosowany w badaniach zwykle nie jest osiągalny w prawidłowej diecie. Dodatkowa suplementacja diety β -karotenem może natomiast wywołać działanie prooksydacyjne, szczególnie w płucach, gdzie jest duża prężność tlenu. Komórki nowotworowe odznaczają się zaburzoną obroną antyoksydacyjną w porównaniu do komórek zdrowych. Badania *in vitro* polegające na pre-inkubacji komórek nowotworowych z różnymi antyoksydantami, w tym z β -karotenem, wykazały zwiększoną oporność tych komórek na liżę za pośrednictwem komórek NK. β -karoten może ponadto zwiększać wytwarzanie czynnika martwicy nowotworu TNF- α , cytokiny prozapalnej o działaniu przeciwnowotworowym. Sugeruje się, że suplementacja diety β -karotenem może nasilać produkcję IL-4 i IL-6. Ten proces może być promotorem powstawania komórek nowotworowych w płucach palaczy. Umiarkowany dodatek β -karotenu do pożywienia może natomiast jednakowo regulować zależność między ekspresją cząsteczek MHC I a cytotoksycznością limfocytów CD8+ i aktywnością komórek NK, co wpływa na zahamowanie procesu nowotworowego. Wynika to z faktu, że pomimo iż ekspresja cząsteczek MHC na powierzchni komórek nowotworowych jest konieczna do rozpoznawania ich przez limfocyty T, to brak tych cząsteczek uwrażliwia komórki nowotworowe na cytotoksyczne oddziaływanie komórek NK. Limfocyty Tc i komórki NK stanowią dwa uzupełniające się elementy obrony przeciwnowotworowej, na które β -karoten może działać różnie w zależności od dawki. Ustalenie ilości karotenoidów w diecie zapewniającej optymalizację odpowiedzi immunologicznej wymaga uwzględnienia różnic osobniczych (np. osoby starsze, palacze) oraz interakcji karotenoidów z innymi składnikami antyoksydacyjnymi. Jest to nadal wyzwaniem dla naukowców do podejmowania dalszych badań [9, 10].

Wpływ witaminy A na funkcjonowanie odporności wrodzonej

Witamina A jest niezbędna do utrzymania ciągłości błon śluzowych przewodu pokarmowego, oddechowego, moczowo-płciowego. Chroni organizm przed inwazją drobnoustrojów. Niewielki na-

wet niedobór witaminy A indukuje metaplazję keratynocytów nabłonka. Rogowacenie i złuszczenie się nabłonków sprzyja przyleganiu bakterii, ich kolonizacji i ułatwia rozwój zakażenia. Witamina A wpływa także na syntezę lizozymu. U dzieci chorych na kseroftalmię stwierdzono obniżone stężenie lizozymu w komórkach [14]. Wykazano, że witamina A reguluje także wytwarzanie mucyny. Jest to wydzielina o działaniu ochronnym dla komórek wyścielających drogi oddechowe, pokarmowe i moczowo-płciowe [15].

Witamina A jest także niezbędna w dojrzewaniu i różnicowaniu się komórek układu immunologicznego: neutrofilii, monocytów, bazofili, eozynofili, limfocytów. Przy niedoborze witaminy A w organizmie liczba neutrofilii jest prawidłowa, ale osłabiona zostaje ich aktywność. Wynika to ze spadku w ziarnach azurofilnych neutrofilii ilości katepsyny G, która jest niezbędna do degradacji sfagocytowanego materiału [15].

In vitro retinoidy wpływają na aktywność i liczbę makrofagów. Badania na myszach wykazały 2-krotny wzrost fagocytozy po suplementacji diety retinoidami i nasilenie produkcji TGF- β (*transforming growth factor* – transformujący czynnik wzrostu), który bierze udział w procesie gojenia się ran. Kwas retinowy zwiększa liczbę skórnych komórek Langerhansa, które prezentują antygen. Nie wywołuje to jednak reakcji autoimmunologicznych, ale ma pozytywne skutki polegające na wzmocnieniu odporności na infekcje skórne i nasileniu odpowiedzi na szczepionki [15].

Inne badania donoszą o roli, jaką witamina A odgrywa u kobiet w ciąży zakażonych wirusem HIV-1. Zmiana funkcjonowania układu immunologicznego matki spowodowana niedoborem witaminy A w organizmie i zakażeniem HIV może powodować wzrost wirerii oraz uszkodzenie ciągłości nabłonka dróg rodnych, a to z kolei może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażenia dziecka w trakcie ciąży lub podczas porodu [14, 16]. Niedobór witaminy A może wpływać także na wzrost śmiertelności wśród kobiet w ciąży. West et al. [17] w badaniach przeprowadzonych w Nepalu wśród niedożywionych ciężarnych kobiet stwierdzili, że podawanie ciężarnej raz w tygodniu witaminy A lub β -karotenu w ilości 7000 μ g ekwiwalentu retinolu spowodowało obniżenie śmiertelności wśród tych kobiet o 44%.

Witamina E a układ immunologiczny

Witamina E stanowi grupę związków obejmujących pochodne tiokolu: tokoferole i tokotrienole. Najaktywniejszym homologiem jest α -tokoferol.

Witamina E występuje przede wszystkim w olejach: słonecznikowym, rzepakowym, sojowym, margarynach, zarodkach nasion zbóż, kiełkach, zielonych warzywach liściastych: szpinaku, kapuście [5].

Witamina E, rozpuszczalna w tłuszczach, jest niezbędna dla wzrostu komórek i utrzymania przepuszczalności błon komórkowych. Jako naturalny najsilniejszy przeciwutleniacz obecny w błonach wszystkich komórek inaktywuje efektywnie wolne rodniki [15].

Udział α -tokoferolu w ochronie limfocytów przed stresem oksydacyjnym i jego wpływ na odpowiedź komórkową nie są w pełni poznane. Zainteresowanie oddziaływaniem witaminy E na układ immunologiczny wynika także z jej wysokiego stężenia w limfocytach, które jest 10-krotnie wyższe niż w erytrocytach [18]. Przypuszcza się, że mechanizm wpływu witaminy E na komórki układu immunologicznego obejmuje procesy bezpośrednie i pośrednie. Działanie bezpośrednio to hamowanie przez α -tokoferol działania kinazy białkowej C (PKC) w komórkach monocytów i limfocytów. Kinaza białkowa C bierze udział w przekazywaniu sygnałów z receptorów dla cytokin. Mechanizm pośredni polega na zmniejszeniu przez tokoferol wytwarzania czynników immunosupresyjnych, w tym PGE₂ i nadtlenku wodoru przez aktywowane makrofagi. PGE₂ poza działaniem immunosupresyjnym reguluje równowagę aktywności limfocytów Th1 i Th2 na korzyść tych ostatnich. Wynika z tego, że witamina E osłabiając syntezę PGE₂, pośrednio stymuluje odpowiedź immunologiczną zależną od Th1, czyli odpowiedź komórkową [19].

Konsekwencje immunologiczne suplementacji diety witaminą E u osób w podeszłym wieku (65–80 lat)

Witamina E podawana w megadawkach (znacznie powyżej zalecanego dziennego spożycia) wpływa pobudzająco na mechanizmy odporności komórkowej i humoralnej. Populacja ludzi starszych jest najbardziej zagrożona obniżeniem odporności, między innymi w wyniku osłabienia mechanizmów antyoksydacyjnych [19, 20]. Z tego względu zapotrzebowanie na witaminę E, dla zachowania optymalnej równowagi immunologicznej, powinna pokrywać zbilansowana dieta tych osób. Badania kliniczne wpływu suplementacji diety witaminą E na odpowiedź immunologiczną u osób starszych są skąpe, a wyniki często sprzeczne. Pozytywne rezultaty badań z udziałem starszych, zdrowych Amerykanów opisuje Meydani et al. [21]. W pierw-

szym badaniu ochotnikom przez miesiąc podawano codziennie 800 mg witaminy E, w drugim, trwającym 4,5 miesiąca podawano: 60, 200 lub 800 mg. Jedynie przy suplementacji diety 200 mg witaminy E zaobserwowano wyraźne nasilenie reakcji DTH w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Na podstawie uzyskanych wyników badacze doszli do wniosku, że jest to optymalna dawka dla wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej osób starszych, u których stężenie początkowe witaminy E w osoczu wynosiło $\leq 27,9 \mu\text{mol/L}$.

Wpływem witaminy E na odporność ludzi w podeszłym wieku zajmował się także zespół badaczy duńskich. Badania były prowadzone przez okres 3 lub 6 miesięcy. W wybranej populacji zdrowych, starszych Duńczyków zastosowano witaminę E w dawkach 50 lub 100 mg/dzień. Pomiar aktywności limfocytów T opierał się na metodach *in vivo* (test DTH) i *in vitro* (pomiar wytwarzania cytokin w hodowli limfocytów T po stymulacji mitogenem). Celem doświadczenia *in vitro* było zbadanie wpływu witaminy E na równowagę cytokin typu 1 (IL-2, IFN- γ) i typu 2 (IL-4). Uzyskane wyniki częściowo różniły się od zakładanych. Zarówno nasilenie odpowiedzi DTH, jak i wytwarzanie IL-2 zwiększało się wraz ze wzrostem dawki witaminy E, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Największe nasilenie odpowiedzi DTH obserwowano po 6-miesięcznym podawaniu witaminy E w ilości 100 mg/dzień. Stwierdzono również nasilenie DTH i syntezy IL-2 indukowanej przez PHA (fitohemaglutyninę) w grupie placebo. Częściowo mogło to być także wynikiem stymulującego działania szczepienia przeciwko grypie, któremu poddali się ochotnicy i przebytych przez nich infekcji górnych dróg oddechowych. Jest to prawdopodobnie spowodowane "efektem odbicia", który może wystąpić po okresie immunodepresyjnym typowym dla infekcji. Zgodnie z przewidywanym działaniem witaminy E, zmniejszającym syntezę PGE₂ i stymulującym odpowiedź z udziałem limfocytów Th1, zakładano w tym badaniu nasilenie wytwarzania cytokin typowych dla Th1 (IL-2 i IFN- γ), a osłabienie syntezy cytokin typu 2 (IL-4) w grupie objętej suplementacją tą witaminą. Uzyskane wyniki nie potwierdziły jednak tej teorii, gdyż w obu grupach otrzymujących witaminę E stwierdzono obniżenie IFN- γ i znaczny wzrost IL-4 [19].

Wpływ witaminy E na wytwarzanie cytokin Th1 i Th2 badano także na myszach zakażonych mysim AIDS. Podobnie, jak w procesie starzenia, w AIDS występuje rozregulowanie produkcji cytokin ze wzrostem stężenia cytokin Th2. Podanie zwierzętom diety, w której 15-krotnie zwiększono zawartość witaminy E, zaowocowało częściowym przywróceniem syntezy IL-2 i IFN- γ przez splenocyty stymulowane Con A i normalizacją zwiększonej syntezy IL-4, IL-5 i IL-6 [19].

Możliwe, że zaburzenia równowagi w syntezie cytokin typu 1 i 2 są odpowiedzialne za niedostateczną odpowiedź immunologiczną, co przyczynia się do częstszego występowania u osób starszych infekcji, nowotworów, chorób autoimmunizacyjnych. Autorzy badań prowadzonych w grupie Duńczyków w podeszłym wieku sugerują, że suplementacja codziennej diety witaminą E w dawce 100 mg pozwoli na wzmocnienie odporności komórkowej u tych osób [19].

Wpływ witaminy E na funkcjonowanie układu immunologicznego u ludzi młodych poniżej 35 roku życia

W niektórych uprzemysłowionych regionach świata suplementacja diety witaminą E staje się popularna, szczególnie w kręgach pracujących, młodych ludzi. Brak danych na temat słuszności takiego postępowania i nieznanostwo dawek skutecznych w poprawie funkcjonowania układu immunologicznego zwróciły uwagę naukowców. Badanie nad wpływem witaminy E na odporność komórkową w populacji Azjatów < 35 lat, poszerzone o efekty antyoksydacyjnego działania tokoferolu, prowadzili Lee i Wan [18]. W badaniu tym 26 ochotników przez 28 dni otrzymywało 233 mg dl—tokoferolu. Przed i po suplementacji zbadano odpowiedź proliferacyjną limfocytów T na PHA (fitohemaglutynina) i LPS (lipopolisacharyd – składnik ścian drobnoustrojów gramujemnych). Metodą cytometrii przepływowej zmierzono liczebność subpopulacji limfocytów: T CD3; pomocniczych Th (CD4); supresorowych/cytotoksycznych (CD8); komórek NK (CD56); poziom ekspresji receptora dla IL-2 (CD25) i stopień stresu oksydacyjnego limfocytów T na podstawie wytwarzania nadtlenu wodoru (H₂O₂). Nasilenie procesów oksydacyjnych w organizmie oceniono przez pomiar w osoczu dialdehydu malonowego (MDA), który jest produktem pośrednim utleniania lipidów, natomiast w moczu zmierzono stężenie 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8-OHDG), które odzwierciedla stopień uszkodzenia DNA w następstwie stresu oksydacyjnego. Stwierdzono, że suplementacja diety witaminą E nasilała proliferację limfocytów i zwiększała stosunek CD4/CD8. Zwiększona podaż tej witaminy wzmocniła ponadto antyoksydacyjną obronę organizmu, co udowodniono na podstawie zmniejszonego wydalania 8-OHDG z moczem i obniżonego stężenia MDA w surowicy [18].

Opierając się na tych wynikach, autorzy wskazują na użyteczność oznaczeń w moczu 8-OHDG jako wskaźnika stopnia oksydacyjnego uszkodze-

nia DNA w badaniach nad powiązaniem między stresem oksydacyjnym a uszkodzeniem DNA, wiekiem i stanami patologicznymi. Istnienie dodatniej korelacji między zawartością 8-OHdG w moczu a MDA w osoczu sugeruje bowiem, że wolne rodniki powstające w procesie peroksydacji lipidów osocza mogą uszkadzać DNA. Oznacza to, że efekt antyoksydacyjnego działania m.in. witaminy E *in vivo* można oszacować przez zbadanie moczu bez konieczności pobierania krwi. Wpływ witaminy E na zmniejszenie stresu oksydacyjnego w przeprowadzonych badaniach był wyraźnie zaznaczony. Poziom stresu oksydacyjnego limfocytów T w badanej grupie Azjatów obniżył się o 44% po 28-dniowej suplementacji diety witaminą E. Nawet po stymulacji limfocytów octanem mirystynianu forbolu, aktywatorem funkcji wolnorodnikowych, stężenie H_2O_2 obniżyło się o 35% po dodaniu do pożywienia witaminy E w porównaniu do okresu przed suplementacją. Autorzy zaobserwowali również, że suplementacja diety witaminą E nie miała wpływu na poziom komórek NK i cząsteczek receptora dla IL-2 [18].

Wyniki powyższego badania dowodzą, że krótkotrwałe przyjmowanie α - tokoferolu w dawce 233 mg (400 IU) może regulować odpowiedź komórkową i zmniejszać stres oksydacyjny w populacji zdrowych, młodych Chińczyków. Przypisanie podobnego wpływu witaminy E na ludzi rasy białej wymaga uwzględnienia pewnych różnic. Stężenie witaminy E w osoczu badanych Chińczyków przed podaniem dl—tokoferolu wynosiło 14 $\mu\text{mol/L}$, co jest uznane za niskie w porównaniu do innych populacji. Stężenie witaminy E w osoczu przedstawicieli rasy białej jest przeważnie wyższe. U Francuzów i Francuzek wynosi odpowiednio 23,5 i 21,8 $\mu\text{mol/L}$, a u Austriaków 23,4 $\mu\text{mol/L}$. Nie jest jasne, czy powyższe różnice są spowodowane sposobem żywienia, czy czynnikami genetycznymi. Stwierdzono bowiem, że grupa białych mieszkańców Hong Kongu miała zdecydowanie wyższe stężenie witaminy E w osoczu (33 $\mu\text{mol/L}$) w porównaniu do populacji azjatyckiej na tym terenie [18].

Witamina D a układ immunologiczny

Witamina D obejmuje trzy steroidy wykazujące aktywność biologiczną cholekalcyferolu: cholekalcyferol (witamina D_3) i kalcyferol, ergokalcyferol (witamina D_2) oraz 25-hydroksycholekalcyferol. Istnieje tendencja do zaliczania witaminy D raczej do hormonów niż do witamin. Wynika to m.in. z faktu, że witamina D jest związkiem endogennym, a jej nadmierne podawanie jest toksyczne [5, 22].

Fizjologiczna rola witaminy D jest związana z jej wpływem na gospodarkę wapniowo-fosforową i polega na zwiększaniu wchłaniania wapnia i fosforu z pożywienia, pobudzaniu uwalniania wapnia z kości oraz utrzymywaniu stałego stężenia wapnia w osoczu krwi. Receptory dla $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ znajdują się m.in. na komórkach układu immunologicznego: monocytach, makrofagach, aktywowanych limfocytach T i B. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wpływa na przesunięcie profilu wytwarzania cytokin z Th1 na Th2. Aktywna postać witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) odpowiada za osłabioną prezentację antygenów, produkcję cytokin przez limfocyty Th 1 i ekspresję cząsteczek ko-stymulujących. Obserwuje się ponadto *in vitro* indukcję różnicowania monocytów, hamowanie proliferacji limfocytów T i wydzielania przeciwciał przez komórki B pod wpływem aktywnej formy witaminy D [23]. Synteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ może zachodzić w komórkach układu immunologicznego – makrofagach. Enzym odpowiedzialny za końcową hydroksylację i aktywację witaminy D, 1α -hydroksylaza 25-hydroksycholekalcyferolu, obecny w makrofagach jest kodowany przez ten sam gen co 1α -hydroksylaza 25-hydroksycholekalcyferolu typowa dla nerek. W przeciwieństwie do regulacji ekspresji genu nerkowego, która ściśle zależy od homeostazy wapniowej, transkrypcja genu makrofagowego podlega kontroli immunologicznej, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stanowi ujemny sygnał sprzężenia zwrotnego ograniczający nasiloną reakcję immunologiczną [22].

Limfocyty T wywołują reakcję immunologiczną przez wytwarzanie interferonu ($\text{IFN-}\gamma$), który stymuluje makrofagi na drodze dodatkowego sprzężenia zwrotnego. Wstępna aktywacja odpowiedzi immunologicznej prowadząca do rozwoju reakcji zapalnej wymaga sygnału ograniczającego odpowiedź immunologiczną. Van Etten et al. [22] wskazują na $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jako na jeden z ujemnych sygnałów pętli sprzężenia zwrotnego limitującej nadmierną odpowiedź układu odpornościowego. Aktywna postać witaminy D jest ujemnym sygnałem dla wytwarzania przez makrofagi cytokin (IL-12, IL-2, $\text{IFN-}\gamma$) i ekspresji na tych komórkach cząsteczek powierzchniowych (MHC II). Defekt w wydzielaniu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ przez makrofagi może być przyczyną autoimmunizacji. Powyższe sugestie na temat działania witaminy D skłoniły badaczy do poszukiwania skutecznej terapii chorób autoimmunologicznych z wykorzystaniem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Sugeruje się, że można przeciwdziałać autoimmunologicznej destrukcji komórek β trzustki przez suplementację diety i organizmu cholekalcyferolem. Trwają badania regulacji makrofagowej 1α -hydroksylazy 25-hydroksycholekalcyferolu u ludzi z cukrzycą typu I. Głównym problemem zastosowania $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ *in vivo* są jej wysokie dawki konieczne

ne do wystąpienia efektów immunologicznych, które jednocześnie mogą wywoływać ciężką hiperkalcemię i przyspieszać przebudowę kości. W badaniach na zwierzętach stosuje się często syntetyczne związki o analogicznej strukturze, jednak pozbawione niekorzystnego działania na gospodarkę wapniową organizmu [22, 23].

Witamina D – naturalny inhibitor demielinizacji nerwów

Witamina D może hamować demielinizację nerwów w stwardnieniu rozsianym (*multiple sclerosis* – MS). Stwardnienie rozsiane jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Na rozwój choroby, poza czynnikiem genetycznym, mogą wpływać czynniki środowiskowe o nieznannej etiologii. Zwiększona ekspozycja na światło słoneczne działa w tej chorobie protekcyjnie, a ponieważ pod wpływem promieniowania nadfioletowego dochodzi do syntezy witaminy D₃ w skórze, przepuszcza się, że witamina ta może odgrywać istotną rolę w prewencji MS. Modelem doświadczalnym do badania etiologii i przebiegu MS są myszy z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia (*experimental autoimmune encephalitogenic* – EAE). Podanie tym myszom aktywnej witaminy D spowodowało stymulację syntezy dwóch cytokin o silnym działaniu przeciwzapalnym w EAE: IL-4 i TGF-β. W innych badaniach zaobserwowano, że myszy z EAE, którym podawano aktywną witaminę D odzyskiwały częściowo władzę w kończynach tylnych w przebiegu 72 godzin, podczas gdy osobniki grupy kontrolnej były nadal sparaliżowane. Stwierdzono również w grupie leczonej utratę ok. 5×10^6 makrofagów z ośrodkowego układu nerwowego objętego zapaleniem, co sugeruje potencjalny wpływ 1,25(OH)₂D₃ na przemieszczanie się komórek zapalnych i ich apoptozę. Niedobór witaminy D stwierdzono u większości chorych na stwardnienie rozsiane. Odpowiednia suplementacja organizmu tą witaminą może prawdopodobnie przyczynić się do zminimalizowania ryzyka wystąpienia MS u osób obciążonych genetycznie [24].

Witamina C a funkcjonowanie układu immunologicznego

Witamina C, czyli mieszanina kwasu askorbinowego i dehydroaskorbinowego w największych ilościach występuje w owocach i warzywach, takich jak: czarna porzeczka, truskawki, owoce cy-

trusowe, papryka, kapusta [5]. Witamina C wpływa na funkcjonowanie układu immunologicznego. W dużym stężeniu występuje w leukocytach, gdzie jest szybko zużywana w czasie infekcji. Badania na zwierzętach i obserwacje kliniczne wskazują na występowanie zwiększonego zapotrzebowania na kwas askorbinowy w chorobie nowotworowej oraz w chorobach infekcyjnych. Witamina C wykazuje ochronne, antyoksydacyjne działanie na lipidy błon komórkowych. Może również neutralizować reaktywne formy tlenu, które wydostały się poza komórkę podczas fagocytozy. Chroni w ten sposób tkanki przed uszkodzeniem. Kwas askorbinowy działa immunostymulująco przez wpływ na wewnątrzkomórkową pulę nukleotydów, na syntezę prostaglandyn, zwiększenie wytwarzania cytokin, znosi immunosupresyjne działanie histaminy i stabilizuje aktywność 5-lipoksygenazy. Witamina C jest stosowana w leczeniu niektórych zaburzeń związanych z dysfunkcją fagocytów. W zespole Chediak-Higashi, który cechuje się osłabieniem aktywności neutrofilii, suplementacja organizmu witaminą C powoduje nasilenie chemotaksji neutrofilii i wzmacnia aktywność bakterioobójczą [7].

Działanie witaminy C nasila się przy równoczesnej podaży witaminy E. Potwierdziły to badania nad wpływem witamin C i E na wzrost wytwarzania cytokin przez komórki mononuklearne krwi obwodowej (PBMC) przeprowadzone przez Jeng et al. [25]. Dziesięciu ochotników w każdej grupie otrzymywało przez 28 dni witaminę C lub witaminę E oraz jednocześnie witaminę C i E. Stężenie α-tokoferolu, kwasu askorbinowego, ilość nadtlenków lipidowych i wytwarzanie cytokin w PBMCs były oznaczane w różnym czasie: przed, podczas, tuż po suplementacji witaminowej i tydzień później. W grupie osób przyjmujących jednocześnie witaminy C i E stwierdzono najniższe stężenie utlenionych lipidów w porównaniu do dwóch pozostałych grup. Badania te wykazały ponadto, że jednoczesna suplementacja witaminami spowodowała obniżenie poziomu PGE₂ indukowanej przez lipopolisacharydy bakteryjne oraz wzrost syntezy TNF-α. Wyniki tych badań wskazały, że skojarzona suplementacja diety witaminami E i C korzystniej oddziałuje na układ immunologiczny niż podawanie każdej z tych witamin osobno.

Witaminy z grupy B

Badania *in vitro* przeprowadzone przez Duthie i Hawdon [26] wykazały, że stabilność DNA limfocytów zostaje naruszona przy niedostatecznej ilości kwasu foliowego. Jest on niezbędny w procesie transkrypcji podczas przekształcania monofosforanu deoksyurydyny (dUMP) do monofosforanu ty-

midyny (TMP). Przy obniżonej ilości kwasu foliowego, na skutek zahamowania metylacji dUMP do TMP, wzrasta w komórce stężenie trifosforanu deoksyurydyny i następuje błędna inkorporacja uracylu zamiast tyminy w nici DNA. Przy dostatecznej ilości kwasu foliowego zadziała proces naprawczy DNA, który wytnie uracyl. Mechanizm ten przy braku folianów nie funkcjonuje prawidłowo. Może to doprowadzić do mutacji i zwiększa prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej komórek. Niedobór kwasu foliowego potęguje ponadto skutki oksydacyjnego uszkodzenia DNA, wpływając na zahamowanie procesów naprawczych. Profilaktyczne rekomendowane spożycie folianów, przy którym poziom kwasu foliowego w surowicy wynosi ok. 2,5 ng/ml (400 µg/dzień), może być niewystarczające dla utrzymania stabilnej struktury DNA.

Namazi [27] badał wpływ witaminy PP na przebieg łuszczycy. Choroba ma podłoże psychoneuroimmunologiczne. Pod wpływem stresu dochodzi do wzrostu substancji P w skórze, mózgu i krwi oraz do powstania neurogennego zapalenia powodowanego przez substancję P (neuropeptyd). Substancja P może samodzielnie indukować wytwarzanie cytokin przez limfocyty T [28]. Istnieje przypuszczenie, że neuropeptyd ten może zmieniać fenotyp komórek Th1 na Th2 lub odwrotnie. W patologii łuszczycy główną rolę odgrywają cytokiny produkowane przez limfocyty Th-1 [29]. Typowa dla tego schorzenia jest zwiększona ekspresja cząsteczek adhezyjnych, widoczna akumulacja neutrofilii i nasilona produkcja wolnych rodników. Poza tym w patologii tej choroby są zaangażowane histamina i proteazy. Nikotynamid jest inhibitorem poli(ADP-rybozo) polimerazy-1 (PARP-1), która zwiększając transkrypcję za pośrednictwem jądrowego czynnika NFκB, nasila ekspresję cytokin zapalnych, chemokin, cząsteczek adhezyjnych i mediatorów zapalenia. Na skutek interakcji z CD38 i zahamowaniu produkcji IL-1, IL-12 oraz TNF-α, niacyna wpływa na nasilenie aktywności limfocytów Th2. W efekcie dochodzi do zwiększonej produkcji IL-10, która blokuje odpowiedź komórkową i reakcję zapalną. Witamina PP jest także silnym inhibitorem fosfodiesterazy, a także hamuje chemotaksję neutrofilii i uwalnianie histaminy z mastocytów. Skojarzona terapia nikotynamidem, talidomidem i metotreksatem, na razie w fazie badań eksperymentalnych, wykazuje silne działanie przeciwłuszczycowe [27].

Cynk a układ immunologiczny

Głównym źródłem cynku w pożywieniu są produkty zbożowe, mięso, wędliny oraz ryby [5]. Wchłanianie tego pierwiastka, a tym samym jego

ilość w organizmie, zależy od składu diety, wieku oraz stanu zdrowia. Cynk jest kofaktorem ponad 300 enzymów, wpływa na funkcjonowanie narządów i tkanek, w tym także na układ immunologiczny [30–32]. Jego oddziaływanie na układ immunologiczny jest złożone. Cynk indukuje adhezję monocytów do śródbłonna, co nasila odpowiedź immunologiczną. Jego kompleksy z fitynianami i fosforanami natomiast działają przeciwnie. Niedobór cynku zmniejsza chemotaksję neutrofilii, upośledza fagocytózę z udziałem makrofagów oraz zaburza proces generowania reaktywnych form tlenu. Cynk jest niezbędny do interakcji między receptorem p58 na komórkach NK a cząsteczkami głównego kompleksu MHC I na komórkach docelowych, co w rezultacie hamuje cytotoksyczną aktywność komórek NK. Cynk wpływa na procesy proliferacji komórek w układzie immunologicznym, ale jest także niezbędny w procesie namnażania patogenów. W ostrej fazie odpowiedzi na infekcję obserwuje się w związku z tym spadek stężenia cynku w osoczu. Chelatowanie tego pierwiastka przez S-100 kalprotektynę (białko cytoplazmatyczne uwalniane podczas degranulacji neutrofilii) hamuje namnażanie bakterii i *Candida albicans*. Cynk jest kofaktorem dla hormonu grasicy – tymuliny, która indukuje różnicowanie niedojrzałych limfocytów T. Jony cynku indukują także uwalnianie IL-1, IL-6, TNF-α oraz pobudzają monocyty. Na poziomie komórkowym jest on niezbędny do translokacji kinazy białkowej C (PKC) do błony komórkowej. Sam może wiązać się ze specyficznym receptorem błonowym, podejmując sygnał do kaskady transdukcji. Wpływa na płynność dwuwarstwy lipidowej i przez to na stabilność błon biologicznych. Na poziomie jądra komórkowego może wpływać na ekspresję genu przez strukturalną stabilizację i funkcjonalną regulację różnych ważnych pod względem immunologicznym czynników transkrypcji. Badania *in vitro* wykazały, że wysokie dawki cynku mogą hamować funkcje limfocytów T oraz produkcję IFN-α. Z tego względu przy uzupełnianiu jego niedoborów konieczne jest dostosowanie dawek do stężenia tego pierwiastka w osoczu. To immunosupresyjne działanie cynku może mieć nowe zastosowanie terapeutyczne w chorobach autoimmunologicznych, jak reumatoidalne zapalenie stawów czy reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi, w których selektywna supresja funkcji limfocytów jest pożądana [31, 32].

Wpływ selenu na układ immunologiczny

Produkty żywnościowe bogate w selen to: nerki, wątroba, ryby, kukurydza i orzechy. Pierwiastek

ten chroni organizm przed stresem oksydacyjnym, ponieważ jest składnikiem peroksydazy glutationowej, która jest istotna w wielu funkcjach układu glutationu, m.in. w redukcji toksycznego nadtlenu wodoru i nadtlenu lipidowych [5]. Jego niedobór w organizmie zaburza odpowiedź komórkową i funkcję limfocytów B. Selen działa immunostymulująco przez pobudzenie proliferacji limfocytów T, nasilenie odpowiedzi na antygeny i pobudzenie aktywności komórek NK i limfocytów cytotoksycznych. Mechanizm działania selenu jest związany z jego zdolnością do regulacji ekspresji receptora dla IL-2 na powierzchni aktywowanych limfocytów i komórek NK. Ta interakcja jest konieczna dla klonalnego rozrostu i różnicowania komórek. Selen prawdopodobnie może odwrócić, związane z wiekiem, osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Potwierdza to badanie z udziałem 22 starszych osób, które otrzymywały 100 µg Se/dobę lub placebo przez okres 6 miesięcy. Po tym czasie stwierdzono u przyjmujących selen przywrócenie odpowiedzi na mitogen do poziomu występującego u młodych, zdrowych osób [33].

Żelazo a układ odpornościowy

Z całej puli żelaza zawartego w organizmie ok. 75% znajduje się w metabolicznie aktywnych związkach, tj. w hemoglobinie, mioglobinie, enzymach i transferynie; pozostała część – w puli zapasowej (ferrytyna, hemosyderyna). Główne źródła pokarmowe żelaza hemowego to: mięso, wędliny, ryby, a niehemowego – produkty zbożowe, rośliny strączkowe. Konsekwencje zdrowotne niedoboru żelaza w organizmie są związane z obniżeniem jego stężenia w tkankach oraz z niedokrwistością i objawiają się zmianami w śluzówce i w składzie krwi, a niedotlenienie tkanek powoduje obniżenie zdolności do wysiłku fizycznego, zaburzenia regulacji temperatury ciała, obniżenie sprawności fizycznej odczuwania bodźców sensorycznych. Niedobór żelaza w tkankach prowadzi do obniżenia odporności organizmu [5].

Związek żelaza z układem immunologicznym jest złożony. Najlepiej poznany jest wpływ żelaza na aktywację i proliferację limfocytów oraz udział makrofagów w metabolizmie żelaza [34].

Wpływ żelaza na funkcjonowanie limfocytów

Proliferacyjna faza aktywacji limfocytów wymaga obecności żelaza, które jest niezbędne dla aktywności enzymów biorących udział w syntezie

DNA, m.in.: reduktazy rybonukleotydowej. Limfocyty pobierają żelazo z transferyny, która jest białkiem transportującym ten pierwiastek w osoczu. Dostarczanie żelaza z tego połączenia odbywa się przez receptory transferynowe, których synteza na powierzchni komórek nasila się przy zwiększonym zapotrzebowaniu na ten pierwiastek [2]. Przy jego niedoborze wysycenie transferyny żelazem może obniżyć się do poziomu, przy którym jego ilość jest niedostateczna dla proliferacji limfocytów. Nadmiar żelaza w organizmie również hamuje proliferację limfocytów przez całkowite wysycenie transferyny i brak w osoczu transferyny pozbawionej tego pierwiastka [34].

Poza wpływem żelaza na proliferację limfocytów jest znany jego udział w wewnątrzkomórkowych szlakach przekazywania sygnału do aktywacji limfocytów. Niedobór tego pierwiastka u myszy powoduje zmniejszenie aktywności kinazy białkowej C (PKC) oraz jej translokacji. Udział żelaza w dodatniej regulacji ekspresji PKC dotyczy tylko β -PKC [34].

Żelazo-transferyna odgrywa również istotną rolę w procesie dojrzewania limfocytów. Zahamowanie pobrania żelaza przez tymocyty zapobiega ich dojrzewaniu w kierunku linii rozwojowej $\alpha\beta$, nie wpływa natomiast niekorzystnie na rozwój $\gamma\delta$ -komórek T [34].

Podsumowanie

Jednym z ważniejszych dokonań w historii immunologii żywieniowej było poznanie roli witamin w funkcjonowaniu układu odpornościowego organizmu. Obecny stan wiedzy pozwala stwierdzić, że witaminy oraz makro- i mikroelementy mogą regulować rozwój i funkcjonowanie różnych komórek układu immunologicznego, a modulowanie odpowiedzi immunologicznej przez te składniki diety może okazać się skuteczną metodą w zmniejszaniu ryzyka zachorowania i/lub leczenia niektórych chorób, np. selen i witamina E osłabiają patogenność m.in. wirusa grypy zarówno przez bezpośredni wpływ na jego genom, jak i odpowiedź immunologiczną gospodarza, natomiast suplementacja diety witaminą A może dawać korzystne efekty w leczeniu odry.

Rola składników pokarmowych w regulacji odporności i w patologiach układu immunologicznego nie została jeszcze do końca poznana. Dopiero współpraca naukowców w dziedzinach nauk o żywieniu oraz immunologii może przynieść pozytywne efekty w zakresie opracowania racjonalnych strategii modulowania funkcji immunologicznych przez odpowiednią dietę.

Piśmiennictwo

- [1] **Langseth L:** Nutrition and immunity in man. ISLI Europe Concise Monographs 1999, 1–26.
- [2] **Jialal I, Devaraj S, Kaul N:** The effect of α -tocopherol on monocyte proatherogenic activity. *J Nutr* 2001, 131, 389S–394S.
- [3] **Mocchegiani E, Vecchia S, Ancarani F, Scalise G, Fabris N:** Benefit of oral zinc supplementation as an adjunct to zidovudine (AZT) therapy against opportunistic infection in AIDS. *Int J Immunopharmacol* 1995, 17, 719–727.
- [4] **Wellinghausen N, Kern WV, Jöchle W, Kern P:** Zinc serum level in human deficiency virus infected patients in relation to immunological status. *Biol Trace Elem Res* 2000, 73, 79–89.
- [5] **Gawęcki J, Hryniewiecki L:** Żywnie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2000.
- [6] **Semba RD:** Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc* 1999, 58, 719–727.
- [7] **Hughes DA:** Effects of dietary antioxidants on immune function of middle – aged adults. *Proc Nutr Soc* 1999, 58, 79–84.
- [8] **Benedich A:** Micronutrients in woman's health and immune function. *Nutr* 2001, 17, 858–867.
- [9] **Hughes DA:** Dietary carotenoids and human immune function. *Nutr* 2001, 17, 823–827.
- [10] **Hughes DA:** Effects of carotenoids on human immune function. *Proc Nutr Soc* 1999, 58, 713–718.
- [11] **Fuller CJ, Faulkner H, Benedich A, Parker RS, Roe PA:** Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression on delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Am J Clin Nutr* 1992, 56, 684.
- [12] **Santos MS, Leka LS, Ribaya-Mercado JD:** Short- and long-term beta-carotene supplementation do not influence T cell – mediated immunity in healthy elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1997, 66, 917.
- [13] **Prabhala RH, Watson RR, Plezia PM, Alberts DS:** Effect of beta-carotene on lymphocyte subpopulations in elderly humans: evidence for a dose-response relationship. *Am J Clin Nutr* 1991, 53, 90–94.
- [14] **Bhaskaram P:** Immunobiology of mild micronutrient deficiencies. *Br J Nutr* 2001, 85, S75–S80.
- [15] **Szponar L, Respondek W:** Żywnie a aktywność układu immunologicznego. *Żyw Żyw Zdr* 1999, 1, 56–76.
- [16] **Azaïs-Braesco V, Pascal G:** Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000, 71, 5, 1325–1333.
- [17] **West K, Katzy J, Kharty SK, Lecler SE, Pradian EK, Srestha SR, Connor PB, Dati SM, Christian P, Pokhrel RP, Sommer A:** Double blind cluster randomized trial of low dose supplementation with vitamin A or β -carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. *Br Med J* 1999, 7183, 570–575.
- [18] **Lee Ch-YJ, Wan F:** Vitamin E supplementation improves cell – mediated immunity and oxidative stress of Asian men and women. *J Nutr* 2000, 130, 2932–2937.
- [19] **Pallast EG, Schouten EG, De Waart FG, Fonk HC, Doekes G, Von Blomberg MB, Kok FJ:** Effects of 50 – and 100 mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1999, 69, 6, 1273–1281.
- [20] **Lesourd B, Mazari L:** Nutrition and immunity in the elderly. *Proc Nutr Soc* 1999, 58: 685–695.
- [21] **Meydani SN, Barklumb MP, Lui S, Meydani N, Miller RA:** Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly. *Am J Clin Nutr* 1990, 52, 557–563.
- [22] **Van Etten E, Dacallonne B, Mathieu Ch:** 1,25-dihydroxycholecalciferol: endocrinology meets the immune system. *Proc Nutr Soc* 2002, 61, 375–380.
- [23] **Deluca HF, Cantorna MT:** Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001, 15, 2579–2585.
- [24] **Hayes CE:** Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000, 59, 531–535.
- [25] **Jeng KC, Yang CS, Siu WY, Tsai YS, Liao WJ, Kuo JS:** Supplementation with vitamins C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1996, 64, 960–965.
- [26] **Duthie SJ, Hawdon A:** DNA instability (strand breakage, uracil misincorporation, and defective repair) is increased by folic acid depletion in human lymphocytes in vitro. *FASEB J* 1998, 12, 1491–1497.
- [27] **Namazi MR:** Nicotinamide: a potential addition to anti-psoriatic weaponry. *FASEB J* 2003, 17, 1377–1379.
- [28] **Borzęcki A, Cielica W:** Psychologiczne aspekty w łuszczycy. *N Med Dermatol* IV 2002, 3, 40–46.
- [29] **Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W:** Immunologia. Wyd. PWN, Warszawa 2002.
- [30] **Rink L, Kirchner H:** Zinc- altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000, 130, 1407S–1411S.
- [31] **Rink L, Gabriel P:** Zinc and immune system. *Proc Nutr Soc* 2000, 59, 541–552.
- [32] **Wellinghausen N:** Immunobiology of gestational zinc deficiency. *Brit J Nutr* 2001, 85, S81–S86.
- [33] **Rayman MP:** The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc* 2002, 61, 203–215.
- [34] **Brock JH, Mulero V:** Cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proc Nutr Soc* 2000, 59, 537–540.

Adres do korespondencji:

Katedra i Zakład Bromatologii
Akademia Medyczna
50-140 Wrocław
pl. Nankiera 1
tel.: +48 71 7840212

Received: 4.01.2006
Revised: 20.09.2006
Accepted: 20.00.2006

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.01.2006 r.
Po recenzji: 20.09.2006 r.
Zaakceptowano do druku: 20.09.2006 r.

Conflict of interest: None declared