

EWELINA DYMARSKA, ALINA GROCHOWALSKA, HANNA KRAUSS

**WPLYW SPOSOBU ODŻYWIANIA NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY.
IMMUNOMODULACYJNE DZIAŁANIE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH,
WITAMIN I SKŁADNIKÓW MINERALNYCH ORAZ PRZECIWIUTLENIACZY**

*THE INFLUENCE OF NUTRITION ON IMMUNE SYSTEM.
IMMUNOMODULATION BY FATTY ACIDS, VITAMINS, MINERALS AND ANTIOXIDANTS*

Katedra i Zakład Fizjologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Hanna Krauss

Streszczenie

Układ immunologiczny ma za zadanie chronić organizm przed czynnikami zewnętrznymi. Przewód pokarmowy najbardziej narażony na działanie „obcych” antygenów stanowi największy organ układu odpornościowego. Prawidłowa czynność mechanizmów odpornościowych zależy od uwarunkowań genetycznych, wieku, kondycji zdrowotnej, stresu oraz diety. Spośród składników diety obdarzonych komponentą immunologiczną na szczególną uwagę zasługują wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 i n-6, witaminy i składniki mineralne i przeciwutleniacze. Immunomodulacja tych składników polega na oddziaływaniu na barierę jelitową błon śluzowych, aktywność komórek obronnych oraz odpowiedź zapalną. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie istotnego wpływu sposobu żywienia i stanu odżywienia, oprócz wielu innych czynników, na aktywność układu immunologicznego.

SŁOWA KLUCZOWE: układ immunologiczny, immunostymulacja, immunosupresja, żywienie immunomodulacyjne.

Abstract

Human immunological system protects organism against external factors. The digestive tract is most exposed to stranger antigens and it is the largest organ of immune system. Normal function of immunological mechanisms depend on genetics, age, health condition, stress and diet. Nutritional means and nutritional status are important factors influencing the immune activity. Nutrients of diet with an immunological component are: n-3 and n-6 fatty acids, vitamins and minerals, antioxidants. These immunomodulators influence the mucosal barrier function, cellular defense activity and inflammatory response. The purpose of this study is to present influence exerted by nutritional means and nutritional status, among many others factors, on immune system activity.

KEY WORDS: immunomodulation, immunosuppression, immune system, nutritional support.

Wprowadzenie

Zagadnienie sterowania odpowiedzią immunologiczną w ostatnim czasie coraz bardziej zyskuje na znaczeniu. Ingerencję czynników zewnętrznych wywołujących zmiany w układzie immunologicznym bez względu na stan zdrowotny i kondycyjny określono mianem immunomodulacji. Pojęcie to obejmuje m.in. środki farmakologiczne, olejki eteryczne, ksenobiotyki, promieniowanie jonizujące i elektromagnetyczne, a także składniki żywności. Immunomodulatory podzielono na czynniki stymulujące (wzmagające) oraz supresyjne (hamujące). Należy pamiętać, że niektóre modulatory wykazują działanie stymulujące, jak i supresyjne na mechanizmy swoiste i nieswoiste odpowiedzi immunologicznej. Natomiast w stanach wzmożonej aktywności układu odpornościowego immunostymulatory wykazują właściwości supresyjne, obniżające poziom do wartości fizjologicznych [1].

Wpływ immunomodulatorów na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej ocenia się poprzez określenie:

- całkowitej liczby leukocytów
- aktywności nieswoistych humoralnych mechanizmów obronnych

- poziomu układu dopełniacza
- zdolności fagocytarnej i aktywności makrofagów/monocytów i neutrofilów
- aktywności i ilości limfocytów T i ich subpopulacji
- liczby limfocytów B oraz ich zdolności do rozpoznawania antygenów i syntezy przeciwciał
- stężenia cytokin wytwarzanych przez komórki immunokompetentne
- liczby komórek prezentujących antygen (APC)
- poziomu białek ostrej fazy (CRP) [2].

**Przeciwwzapalne właściwości
kwasów tłuszczowych ω -3 i ω -6**

Immunomodulacyjna aktywność lipidów wiąże się przede wszystkim z zawartością w pożywieniu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Szczególne właściwości przypisuje się kwasom tłuszczowym szeregu n-3 oraz n-6. Do szeregu kwasów omega 6 (ω -6) należą: kwas linolowy (LA) i kwas γ -linolenowy (GLA), natomiast do rodziny omega 3 (ω -3) należy kwas α -linolenowy (ALA). W przemianach kwasu linolowego zachodzących w organizmie powstają wszystkie kwasy ω -6 i ω -3. Procesy δ -6-

desaturacji oraz elongacji doprowadzają do przemiany kwasu linolowego w kwas γ -linolenowy, po którego wydłużeniu powstaje kwas dihomo- γ -linolenowy (DGLA). Kwas dihomo- γ -linolenowy po wpływie δ -5-desaturazy przechodzi w kwas arachidonowy (AA) [3].

Obecnie badania nad NNKT skupiają się przede wszystkim na ich leczniczym wpływie na proces zapalny. Główne mediatory zapalenia to cytokiny, aminy biogenne, eikozanoidy. Eikozanoidy powstają z trzech NNKT: kwasu dihomo- γ -linolenowego (DGLA, ω -6), kwasu arachidonowego (AA, ω -6), kwasu eikozapentaenowego (EPA, ω -3). Z kwasu arachidonowego syntetyzowane są prostaglandyny i tromboksany serii 2 oraz leukotrieny i lipoksyny serii 4. Kwas eikozapentaenowy jest prekursorem prostaglandyny i tromboksanów serii 3 oraz leukotrienów i lipoksyn serii 5. Natomiast z kwasu dihomo- γ -linolenowego utworzone zostają prostaglandyny i tromboksany serii 1 oraz leukotrieny i lipoksyny serii 3. Przy wysokiej podaży kwasu linolowego następuje wzrost poziomu kwasu arachidonowego, prostaglandyn dienowych oraz leukotrienów LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄. Powoduje to niestety osłabienie przemian w szeregu ω -3. Z drugiej strony, gdy wzrasta ilość spożywanego kwasu α -linolenowego, zwiększa się poziom EPA w fosfolipidach błon komórkowych. Rezultatem są eikozanoidy o słabszej aktywności chemotaktycznej LTB₅, PGI₃, TXA₃. Kompetycyjne zastosowanie kwasów tłuszczowych z rodziny ω -3 w stosunku do kwasu arachidonowego, powinno wpływać na zmniejszenie stanu zapalnego. Synteza eikozanoidów zachodzi na poziomie błony komórkowej [4].

W ich syntetyzowaniu bierze udział fosfolipaza A₂ uwalniająca z fosfolipidów kwas arachidonowy. Następnie za pośrednictwem cyklooksygenazy (COX1 i COX2) powstają prostaglandyny i tromboksany, natomiast przy udziale lipooksygenaz (LOX) utworzone zostają leukotrieny i kwasy hydroperoksyeikozatetraenowy (HPETE) i hydroksyeikozatetraenowy (HETE). Powstała z kwasu dihomo- γ -linolenowego PGE₁ powoduje rozkurcz naczyń, działa przeciwzapalnie i antyagregacyjnie. PGE₁ powoduje wzrost poziomu wewnątrzkomórkowego cAMP, co przyczynia się do słabszego uwalniania enzymów lizosomalnych oraz redukcji chemotaksji leukocytów o wielokształtnych jądrach. PGE₁ blokuje również aktywność limfocytów. Z kolei 15 HETE odznacza się wysoką aktywnością w hamowaniu 5-LOX, która uczestniczy w powstawaniu leukotrienów LTB₄ i LTC₄ z kwasu arachidonowego. Prostaglandyna E₂ wywiera efekt przeciwzapalny przez blokadę proliferacji limfocytów, uwalniania IL-2 i interferonu γ przez limfocyty pomocnicze Th1. PGE₂ hamuje również wytwarzanie TNF- α oraz IL-1 β przez makrofagi i monocyty oraz aktywność komórek NK. PGE₃ wykazuje działanie zbliżone do PGE₁. Najsilniejszym działaniem prozapalnym odznaczają się leukotrieny pochodzące od kwasu arachidonowego. Leukotrien B₄ jest najbardziej aktywnym czynnikiem modulującym chemotaksję neutrofilii. Leukotrieny C₄, D₄, E₄ to mediatory procesów zapalnych i zaangażowanych w alergię. Należą również do grupy wolno reagujących substancji anafilakcji (SRS-A-slow reacting substan-

ces of anaphylaxis). Ostateczna reakcja komórek układu odpornościowego zależy od ilości kwasu linolowego w diecie, czasu produkcji eikozanoidów oraz uwrażliwienia komórek na ich oddziaływanie. Zmiany jakościowe i ilościowe kwasów tłuszczowych w diecie wpływają na skład kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej oraz zróżnicowanie eikozanoidów powstałych z przemian kwasu arachidonowego [5, 6].

Kwasy z rodziny ω -3 oddziałują na komórki układu immunologicznego przypuszczalnie poprzez modyfikację syntezy mediatorów odpowiedzialnych za komunikację komórek (eikozanoidy, cytokiny, tlenek azotu) oraz zmianę ekspresji cząsteczek powierzchniowych uczestniczących w komunikacji komórka – komórka. Eikozanoidy serii 3 stymulują uwalnianie cytokin i tlenu azotu, co wyjaśnia efekty działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3. Prawdopodobnie duże znaczenie ma mechanizm niezależny od eikozanoidów, polegający na regulacji ekspresji genów kodujących białka odpowiedzi komórkowej i międzykomórkowej komunikacji. Kwasy ω -3 osłabiają aktywność fosfolipazy, co pociąga za sobą zmniejszenie uwalniania prekażników 1,4,5-tiofosforanu inozytolu (IP₃) i diacylglicerolu (DAG), które odpowiednio wywołują obniżenie poziomu wolnego wapnia i aktywności kinazy C (PKC). Rezultatem jest brak pobudzenia czynników transkrypcyjnych i wynikająca z tego supresja genów kodujących cytokiny, receptory cytokinowe, cząsteczki powierzchniowe i syntazę tlenu azotu. Suplementacja kwasu dokozaheksaenowego w dawce 6g/dzień skutecznie osłabia produkcję PGE₂ i LTB₄. Natomiast zawartość 13,7 g kwasu α -linolenowego w diecie wywołuje obniżenie PGE₂ uwalnianych przez komórki jednojądrzaste, co prawdopodobnie wywołuje przemiana ALA w EPA. Należy jednak pamiętać, że aktywność biologiczna pochodnych EPA jest słabsza w stosunku do eikozanoidów syntetyzowanych z kwasu arachidonowego. Badania in vitro udowodniły, że kwas linolowy może w pewnym stopniu hamować proliferację limfocytów, uwalnianie IL-2, aktywność limfocytów cytotosycycznych i komórek NK. Powstające w toku konwersji z kwasu linolowego kwasy γ -linolenowy i dihomo- γ -linolenowy hamują proliferację limfocytów, wytwarzanie przez monocyty IL-1 β , TNF- α . Poza tym GLA powoduje obniżenie aktywności NK, a DGLA powoduje zmniejszenie wytwarzania przez limfocyty IL-2. Uważa się, że dawka wywierająca wpływ na komórki układu immunologicznego zawiera się w przedziale od 1 g do 2,4 g/dzień [5].

Doniesienia naukowe sugerują, że w obszarze stanu zapalnego oprócz cytokin przeciwzapalnych oraz kinaz uczestniczą mechanizmy pośrednie i bezpośrednie wygaszające zapalenie. Wygaszanie reakcji zapalnej może przebiegać w sposób bierny, czyli w wyniku zmniejszenia aktywności czynników prozapalnych lub czynny w wyniku aktywacji agonistycznych przeciwzapalnych czynników „prowygaszeniowych”. Mediatorzy prowygaszeniowe są syntetyzowane z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych dostarczanych w diecie, suplementowanych oraz obecnych w błonie komórkowej.

Do mediatorów wygaszających proces zapalny należą pochodne czterech wielonienasyconych kwasów tłuszczowych:

- kwasu arachidonowego (AA; ω -6) lipoksyny (LXA4 i LXB4) i AT-lipoksyny (15-epi-LXA4 i 15-epi-LXB4)
- kwasu eikozapentaenowego (EPA; ω -3) rezolwiny-E (RvE1 i RvE2)
- kwasu dokozaheksaenowego (DHA; ω -3) rezolwiny-D (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4) i AT-rezolwiny-D (AT-RvD1, AT-RvD2, AT-RvD3, AT-RvD4); neuroprotektyny (dokozaatrieny; NPD1/PD1); marezyny (MaR1)
- kwasu dokozapentaenowego ω -6 (DPA- ω 6; ω -6) oksylipiny rezolwiny (17-HDPA- ω 6, 10,17-HDPA- ω 6) [7].

Lipoksyny

Pierwszą odkrytą grupą mediatorów były lipoksyny (LX, LXs), będące pochodnymi kwasu arachidonowego, o właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulacyjnych. Wyodrębnione zostały dwie lipoksyny: LXA4 (kwas 5S,6R,15S-trihydroksy-1,9,13-trans-11-ciseikozatetraenowy), LXB4 (kwas 5S,14R,15S-trihydroksy-6,10,12-trans-8-ciseikozatetraenowy) oraz dwa epimery lipoksynowe 15-epi-LXA4 i 15-epi-LXB4. Lipoksyna A4 oraz jej epimer 15-epi-LXA4 działają poprzez aktywację receptora błonowego ALX, obecnego na leukocytach, makrofagach, eozynofiliach, bazofilach, komórkach dendrytycznych, fibroblastach, limfocytach T. Receptor ALX jest komórkowo swoisty, ponieważ efekt jego pobudzania jest różnicowany w zależności od lokalizacji. Neutrofile wykazują osłabioną chemotaksję, adhezję i transmigrację, a także zmniejszenie degranulacji. W przypadku eozynofiliów zostaje zahamowana migracja i degranulacja oraz wytwarzanie eotaksyny i IL-15. Makrofagi i monocyty wykazują nasiloną chemotaksję i adhezję do lamininy oraz fagocytozę apoptotycznych leukocytów, a także osłabienie uwalniania IL-8, aktywacji NF- κ B i tworzenia reaktywnego rodnika tlenowego – nadtlenoazotynu. W przypadku limfocytów T zablokowana zostaje sekrecja TNF- α . Komórki dendrytyczne uwalniają mniejsze ilości IL-12, a komórki nabłonkowe IL-8. Dokonując podziału na efekty przeciwzapalne i prowygaszeniowe. W grupie efektów przeciwzapalnych, generowanych przez sygnały od neutrofilów, byłby obniżenie wytwarzania reaktywnych form tlenu, wytwarzania cytokin i chemokin prozapalnych oraz wzrost uwalniania cytokin i chemokin przeciwzapalnych. Natomiast do grupy efektów prowygaszeniowych, generowanych przez sygnały makrofagów i monocytów, należą: zwiększenie mobilizacji Ca²⁺, wzrost przyczepności i chemotaksji oraz aktywności fagocytarnej makrofagów w obszarze zapalenia [7].

Rezolwiny

Rezolwiny są pochodnymi kwasu eikozapentaenowego (rezolwiny serii E) oraz kwasu dokozaheksaenowego (rezolwiny serii D). W grupie rezolwin serii E rozróżniono rezolwinę E1 (RvE1), czyli kwas 5S,12R,18R-trihydroksy-

6Z,8E,10E,16E-eikozapentaenowy oraz powstającą równolegle rezolwinę E2 (RvE2), czyli kwas 5S,18R-dihydroksyeikozapentaenowy. Działanie przeciwzapalne rezolwin polega na aktywacji procesu wygaszania ostrej reakcji zapalnej. RvE1 i RvE2 doprowadzają do zahamowania infiltracji – transendotelialnej migracji neutrofilów do miejsca zapalenia, pobudzają makrofagi do fagocytozy obumierających neutrofilów, redukują uwalnianie cytokin prozapalnych, a także promują one etap rezolucji zapalenia – katabazy albo wygaszania. Rezolwina E1 efekty swojego działania wywiera poprzez pobudzanie receptora ChemR23, ale może oddziaływać na receptor leukotrienu B4 (receptor BLT4). Natomiast RvE2, które są w większych ilościach uwalniane przez neutrofile, nie stymulują ChemR23. Rezolwiny serii D przypuszczalnie wykazują działanie ochronne w zapaleniach spowodowanych stresem oksydacyjnym [7].

Protektyny

Dobroczynny wpływ kwasów tłuszczowych rodziny ω -3 na utrzymanie prawidłowej funkcji mózgu jest podkreślane od dłuższego czasu. Tymi unikatowymi właściwościami obdarowane są hydroksydokozaenoidy, pochodne DHA, nazwane protektynami. Neuroprotektyna (NAD1) jest syntetyzowana w OUN, szczególnie w siatkówce. Prawdopodobnie konwersja DHA do NPD1 jest odpowiedzią na proces zapalny lub neurodegenerację. Niestety dotychczas nie zidentyfikowano mechanizmu działania neuroprotektyny i protektyny. NPD1 i PD1 zostały zakwalifikowane do czynników prowygaszeniowych w rejonie zapalenia. Mianowicie hamują ekspresję genów kodujących związki prozapalne, np. IL-1, COX-2 i B94 (prozapalny element indukowany przez TNF- α) i CEX-1 (marker odpowiedzi zapalnej i stresu oksydacyjnego) [7].

Marezyny

Najnowszym mediatorem prowygaszeniowym ostrej fazy zapalenia są marezyny. Serhan i wsp. zaobserwowali, że na ścieżce przemian DHA oprócz pochodnych dotąd poznanych pojawiły się nieznane 17S-hydroksyl pochodne kwasu dokozaheksaenowego. Zidentyfikowany związek to marezyna (MaR1) – kwas 7S,14S-dihydroksy-dokoza-4Z,8,10,12,16Z,19Z-heksaenowy. Działanie marezyn jest wielokierunkowe i prowadzi do ograniczenia gromadzenia leukocytów wielojądrzastych w rejonie zapalenia dzięki regulacji zdolności fagocytarnej makrofagów [8].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe według norm żywienia są niezbędnymi składnikami diety. Najważniejsze źródła WNKT w diecie to oleje roślinne. Oleje będące bogatym źródłem kwasu linolowego to przede wszystkim olej z krokosza barwierskiego (> 80%), olej słonecznikowy (> 70%), a także oleje sojowy i kukurydziany (60%). Olej z pestek winogron oraz olej bawełniany są źródłem kwasów szeregu ω -6. Niskoerukowy olej rzepakowy zawiera około 30% kwasu linolowego i 14% kwasu α -linolenowego. Wysoką zawartością kwasu α -linolenowego odznacza się olej lniany (60%). Kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy należące do rodziny ω -3 są syntetyzowane przez

fitoplankton służący jako pożywienie dla ryb. EPA i DHA są magazynowane w mięśniach i wątrobie ryb morskich, dlatego stanowią podstawowe źródło kwasów tłuszczowych z rodziny ω -3. Obecnie DHA pozyskuje się z mikroalg morskich *Cryptocodinium Cohnie* i *Schizochytrium sp.* Służą one głównie do wzbogacania żywności w ω -3 m. in. przetworów mlecznych, płatków śniadaniowych czy preparatów specjalnego przeznaczenia żywieniowego [9].

Eurodiet Core Report zaleca, aby w przypadku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, kwasy z rodziny n-6 stanowiły 4-8% energii, z kolei dawka kwasów z rodziny n-3 to 2 g kwasu α -linolenowego i 200 mg długołańcuchowych kwasów tłuszczowych eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego [10].

Rola witamin i składników mineralnych

Witaminy i składniki mineralne jako składniki żywności nie stanowią źródeł energii ani materiału budulcowego, ale są niezbędne do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu.

Witamina A

Witamina A jest niezbędna w procesach metabolicznych odpowiedzialnych za widzenie, podziałach i różnicowaniu komórek oraz utrzymywaniu ich prawidłowej struktury, we właściwym funkcjonowaniu układu odpornościowego, a także rozwój, wzrost i reprodukcje organizmu. Wśród retinoidów o aktywności witaminy A występują formy alkoholowe i aldehydowe tj. all-transretinol, 13-cis retinol, 11-cisretinol, 11-cisretinol oraz all-transdehydroretinol. Aktywność biologiczną witaminy A wykazują również roślinne barwniki karotenoidowe, pełniące funkcję prowitaminy A dzięki obecności w cząsteczce pierścienia β -jononu [9, 11].

Niedobór witaminy A powoduje zaburzenia funkcji układu odpornościowego, a w konsekwencji zwiększoną zachorowalność na choroby zakaźne i wzrost śmiertelności. Uzyskane dotychczas dane o wpływie witaminy A na układ odpornościowy w większości dotyczą dzieci. W badaniach przeprowadzonych na grupie dzieci i młodzieży wykazano, iż niedobory witaminy A są związane z atrofią grasicy, węzłów chłonnych oraz śledziony. Należy wziąć pod uwagę, że niedobory witamin korelują z niedożywieniem białkowo-kalorycznym, co sprawia że trudno przypisać jedynie witaminie A zmiany patologiczne w układzie immunologicznym, choć na modelu zwierzęcym udowodniono, że niedoborem witaminy A towarzyszy zanik węzłów chłonnych, grasicy i śledziony [12].

Witamina A pełni istotną funkcję w dojrzewaniu i różnicowaniu komórek układu immunologicznego tj. limfocytów, monocytów i neutrofilii. Niedobór witaminy A osłabia aktywność fagocytarna makrofagów, co wynika z spadku poziomu w ziarnach azurofilnych neutrofilii katepsyny G, uczestniczącej w degradacji fagocytowanych materiałów. Natomiast suplementacja diety retinoidami wzmacnia fagocytotę makrofagów i uwalnianie TGF- β , niezbędnego w procesie gojenia ran [13].

Niedobór witaminy A niekorzystnie wpływa na subpopulację limfocytów T. U osób z niedoborem witaminy A

odnotowano niższą liczbę komórek CD4, a także niższy stosunek CD4/CD8. Z kolei wysokie dawki witaminy A aplikowane dzieciom zwiększały liczbę limfocytów krążących CD4 i komórek NK. Można przypuszczać, że witamina A jest konieczna w procesie limfopojezy, co tłumaczy wzrost poziomu limfocytów T CD4 [8].

Rola witaminy A w proliferacji i różnicowaniu komórek wynika z uczestnictwa kwasu all-transretinowego i jego izomeru w stymulacji ekspresji określonych genów, z pośrednictwem receptorów jądrowych (PAR, RXR). Kwasy retinowe biorą udział w powstaniu dimeru PAR-RXR, który reguluje transkrypcję znajdujących się w jego obrębie genów [9].

Komórki układu immunologicznego są szczególnie podatne na oddziaływanie reaktywnych form tlenu. Ogromną zdolność do protekcji układu immunologicznego przed działaniem RFT wykazuje β -karoten. Właściwości antyoksydacyjne karotenoidów wynikają z polienowej struktury umożliwiającej neutralizację wolnych rodników i tlenu singletowego. Witamina A nie wykazuje tak silnych właściwości antyoksydacyjnych. Dieta o wysokiej zawartości karotenoidów (> 30 mg/dzień) zapobiega osłabieniu reakcji nadwrażliwości typu późnego DTH po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. β -karoten wpływa również na nasilenie odpowiedzi komórkowej. Monocyty do prezentacji antygeny wymagają ekspresji na powierzchni błony komórkowej układu zgodności tkankowej MHC II. Natomiast działanie β -karotenu polega na nasileniu ekspresji MHC II. U mężczyzn spożywających codziennie 150 g marchwi odnotowano znaczący wzrost β -karotenu w osoczu oraz ilości monocytów, wytwarzających cząsteczki MHC II [13].

Produkty bogate w witaminę A to głównie artykuły pochodzenia zwierzęcego zawierające retinol m. in. podroby (1,5 mg/100 g), jaja, masło, sery dojrzewające oraz niektóre gatunki ryb morskich (0,15–1,5 mg/100 g). Prowitamina A występuje głównie w marchwi, (10 mg/100 g), szpinaku, natce pietruszki, boćwinie, czerwonej papryce (3–5 mg/100 g), a także brzoskwinia (0,6 mg/100 g) i morelach (1,5 mg/100 g). W Polsce zapotrzebowanie na witaminę A pokrywają mięso i jego przetwory, mleko i artykuły mleczne oraz warzywa, w mniejszym stopniu owoce. Zalecane dzienne spożycie witaminy A w przypadku dorosłych mężczyzn wynosi 900 μ g równoważnika retinolu/os/dzień, a kobiet – 700 μ g/równoważnika retinolu/os/dzień [9, 11].

Witamina E

Nazwa witamina E obejmuje występujące w przyrodzie tokochromanole, które dzielą się na cztery grupy tokoferoli i cztery tokotrienoli, wykazujące aktywność biologiczną α -tokoferolu. Witamina E jest wchłaniana w przewodzie pokarmowym w czasie trawienia tłuszczów. W postaci chylomikronów trafia do tkanek i wątroby. Z wątroby za pomocą lipoprotein transportowana jest do krwiobiegu. Po wypełnieniu antyoksydacyjnej funkcji nie ulega recykulacji, dlatego ważne jest jej dostarczenie z dietą. Właściwości antyoksydacyjne przejawiają się w zdolności do neutralizacji wolnych rodników w środowisku hydrofobowym. Wi-

tamina E zabezpiecza przed utlenieniem kwasy tłuszczowe wchodzące w skład fosfolipidów błon biologicznych oraz lipoprotein osocza [14].

W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym zaobserwowano, że w przebiegu bakteryjnego zapalenia płuc dochodzi do spadku stężenia α -tokoferolu oraz kwasu askorbinowego. Konsekwencją tego jest wzrost poziomu wolnych rodników w toczącym się procesie zapalnym. Witamina E stosowana w dawce większej niż zalecana neutralizuje wolne rodniki powstające w stresie oksydacyjnym, uwarunkowanym czynnikami zapalnymi. Obecność α -tokoferolu w diecie (100 mg/kg) redukuje negatywne skutki działania dymu tytoniowego, związane z wywoływaniem stresu oksydacyjnego. U gryzoni, którym podawano witaminę E, zmniejszeniu uległo stężenie cytokiny IL-1 β , natomiast poziom IL-2 i IL-4 uległ podwyższeniu. Tokoferol wykazywał aktywność również supresyjną w stosunku do uwalniania prozapalnych IL-1 i IL-6 w surowicy, których ilość zwiększała się po przyjmowaniu 7 mg/kg nikotyny przez okres 3 miesięcy. U diabetyków ze skłonnością do występowania odczynów zapalnych podawanie dużych dawek tokoferolu obniżało stężenia prozapalnych cytokin IL-1, IL-6, TNF [14].

Mechanizm oddziaływania tokoferoli na komórki układu immunologicznego polega na zapobieganiu oraz przerywaniu postępującej reakcji oksydacji, a także niwelacji RFT i wolnych rodników. Postuluje się, iż witamina E stymuluje aktywność enzymów uczestniczących w przekazywaniu sygnałów. Jednym z enzymów, który podlega regulacji witaminy E jest kinaza białkowa C (PKC) przekazująca sygnały z receptora dla cytokin. Proces ten dotyczy monocytów, makrofagów i neutrofilii. W komórkach tych następuje inaktywacja PKC. α -tokoferol blokuje przemieszczanie cytozolowego czynnika p47phox, co w konsekwencji zaburza połączenie oksydaza-NADPH. Rezultatem jest obniżenie produkcji O₂^{•-}, będącego podstawą mechanizmu degradacji patogenów [13, 15].

Wpływ witaminy E obejmuje również mechanizm działania pośredniego polegający na obniżeniu wydzielanych przez aktywowane makrofagi mediatorów immunosupresyjnych: PGE₂ oraz nadtlenu wodoru. Oddziałując na uwalnianie PGE₂ witamin E pośrednio stymuluje odpowiedź immunologiczną zależną od Th2 [13].

Związki należące do grupy witaminy E występują przede wszystkim w produktach pochodzenia roślinnego. Niewielkie ilości α -tokoferolu występują w rybach i drobiu oraz mleku (0,5–10 mg/100 g). Najbogatsze źródło tokoferolu to oleje z zarodków pszenicy (133 mg/100 g) i nasiona słonecznika (49 mg/100 g). W oleju sojowym i kukurydzianym w większej ilości niż α -tokoferol pojawia się γ -tokoferol (60 mg/100 g) [15].

Norma witaminy E ustalona na poziomie wystarczającego spożycia dla dorosłych mężczyzn wynosi 10 mg równoważnika α -tokoferolu/os/dobę, natomiast dla kobiet 8 mg równoważnika α -tokoferolu/os/dobę. Zainteresowanie w ostatnim czasie znacznym zwiększeniem przyjmowanych dawek witaminy E wiąże się z jej wpływem na ograniczenie ryzyka chorób, w etiologii których istotną rolę odgrywa

proces oksydacji przez wolne rodniki. Jednakże równocześnie podkreśla się, że ilości przekraczające 270 mg równoważnika α -tokoferolu/os/dobę może oddziaływać niekorzystnie na organizm [9].

Witamina D

Niedobór witaminy D poważnie upośledza równowagę fizjologiczną organizmu, a także może przyczyniać się do rozwoju wielu schorzeń. Ze względu na możliwość zastosowania witaminy D w terapii chorób autoimmunizacyjnych i nowotworowych, przedmiotem intensywnych badań stały się jej właściwości immunomodulacyjne i antyproliferacyjne [16].

Aktywny 1,25(OH)₂D₃ oddziałuje na komórki poprzez receptor VDR (Vitamin D Receptor). Przyłączenie 1,25(OH)₂D₃ do receptora VDR prowadzi do transkrypcji genów stymulowanych przez kalcitriol. Kompleks VDR-1,25(OH)₂D₃ wiąże się następnie z receptorem retinowym RXR (Retinoic X Receptor). Tak powstały dimer VDR-RXR w towarzystwie 1,25(OH)₂D₃ oddziałuje z sekwencjami DNA w promotorach genów regulatorowych VDRE (Vitamin D Receptor Elements). 1,25(OH)₂D₃ reguluje działanie genów kodujących cytokiny. Obecność receptorów VDR stwierdzono na makrofagach, monocytach, komórkach dendrytycznych oraz aktywnych limfocytach T i B. Komórki układu odpornościowego wytwarzają 1,25(OH)₂D₃, dzięki posiadaniu 1- α -hydrolazę. Hydrolaza komórek układu immunologicznego reaguje na obecność receptorów TRL oraz interferon γ , z kolei w nerkach na stężenie Ca i parathormonu. Receptory TRL aktywują NF- κ B, zwiększając uwalnianie cytokin prozapalnych. Limfocyty T wytwarzają INF- γ dając sygnał do odpowiedzi immunologicznej, która indukuje rozwój procesu zapalnego. Aktywacja reakcji immunologicznej wymaga czynnika ograniczającego. 1,25(OH)₂D₃ jako sygnał ujemny będzie osłabiał odpowiedź immunologiczną [13, 17].

Jako immunomodulator witamina D wpływa na przesunięcie produkcji cytokin z Th1 do Th2. Przyczynia się również do osłabienia zdolności komórek dendrytycznych do prezentacji antygeny, co pociąga za sobą mniejszą skłonność do wystąpienia reakcji alergicznych. Funkcja ta świadczy o właściwościach immunosupresyjnych witaminy D. Dodatkowo in vitro aktywna postać 1,25(OH)₂D₃ pobudza różnicowanie monocytów, blokuje proliferację limfocytów T oraz wydzielanie przeciwciał przez komórki B [13].

Witamina D w 20% dostarczana jest wraz z pożywieniem. Produkty zawierające największe jej ilości to ryby morskie (makrela, łosoś, śledź) i oleje rybne (5–10 μ g i powyżej 10 μ g). Mniejsze ilości witaminy D obecne są w mięsie, drobiu, podrobach i produktach mlecznych. Najmniej witaminy D zawierają produkty roślinne (około 2 μ g). Natomiast witaminę D₂ znajdziemy w potrawach roślinnych oraz grzybach. Należy również pamiętać, że witamina D wchłania się w jelicie cienkim w obecności trawienia tłuszczów. 80% witaminy D jest wytwarzane w toku przemian zachodzących w skórze. Mimo że promieniowanie UVB jest najważniejszym źródłem witaminy D, to żywność odgrywa istotną rolę. Obecnie w wielu krajach

europiejskich wzbogaca się produkty spożywcze w witaminę D3. W Europie średnia ilość dostarczanej w diecie witaminy D3 wynosi 2,5–4,0 µg/dzień. Bezpieczny poziom spożycia witaminy D dla niemowląt i dzieci do 9 r.ż. wynosi 10 µg/os/dzień, natomiast dla osób dorosłych 5 µg/os/dzień [9, 17].

Selen

Selen jest istotnym składnikiem około 20 enzymów m.in. peroksydazy glutationowej (GSH-Px), która chroni lipidy błon komórkowych przed utlenianiem. Dodatkowo przyczynia się do zwiększonej aktywności komórek układu immunologicznego [18].

Wpływ selenu na układ immunologiczny zależy od przyjmowanej dawki oraz postaci chemicznej. W prowadzonych dotychczas badaniach wykorzystywano selenian (IV) oraz selenometioninę, które kumulują się w makrofagach, neutrofilach i limfocytach pobudzając reakcje immunologiczne. Działanie immunomodulujące wykazują także syntetyczne związki selenoorganiczne (np. ebselen). Niedobór selenu może powodować wiele zmian w układzie immunologicznym, z których najistotniejsze to: osłabienie odpowiedzi immunologicznej organizmu na infekcję bakteryjną lub wirusową, obniżenie aktywności limfocytów T, makrofagów i komórek NK, zaburzenia biosyntezy prostaglandyn i immunoglobulin, ograniczenie zdolności do odrzucenia przeszczepów oraz niszczenia komórek nowotworowych, wzrost agregacji płytek krwi [19].

Właściwości immunostymulujące selenu zostały potwierdzone w badaniach przeprowadzonych przez Hawkesa i wsp. Przez pierwsze 21 dni 11-osobowej grupie zdrowych mężczyzn dla ustabilizowania podawano 47 µg Se/dzień. Po upływie tego czasu dokonano podziału na dwie grupy, które przyjmowały odpowiednio 13 (Se-) i 297 (Se+) µg Se/dzień przez kolejne 99 dni. Selen przyjmowany był w postaci związków naturalnie obecnych w artykułach spożywczych, wytworzonych na terenach ubogich w selen lub selenonośnych. W grupie Se+ zaobserwowano w 45 dniu badania nasiloną proliferację limfocytów, w odpowiedzi na mitogen PWM, która utrzymywała się na podwyższonym poziomie. W grupie Se- wzrost proliferacji limfocytów nastąpił dopiero w ostatnich dniach badania. Poziom leukocytów we krwi grupy Se+ spadł, w przeciwieństwie do grupy Se-, czego przyczyną była zmiana w liczbie granulocytów. Po wykonaniu powtórnego szczepienia przeciw błonicy w grupie Se+ odnotowano wzrost miana przeciwciał 2,5 razy, w porównaniu z grupą Se-. Nie zauważono różnic pomiędzy dwoma grupami w aspekcie aktywności komórek NK, proliferacji limfocytów w odpowiedzi na PHA, stężenia przeciwciał klasy IgA, IgG, IgM [20].

Interakcje selenu z komórkami układu odpornościowego są tak wielokierunkowe, że trudno zaproponować jeden mechanizm immunostymulacji. Selenoenzymy (peroksydaza glutationowa i reduktaza tioredoksynowa) na powierzchni błony komórkowej limfocytów utrzymują grupy tiolowe w formie zredukowanej, co wpływa na aktywność proliferacyjną limfocytów w odpowiedzi na mitogen, a także zdolność niszczenia obcych komórek i wytwarzania immu-

noglobulin. Reduktaza tioredoksynowa jest katalizatorem redukcji tioredoksyny (Trx), która uwalniana przez pobudzone limfocyty może funkcjonować jako cytokina. Trx redukuje również czynniki transkrypcyjne m.in. NF-κB. Osłabienie aktywności selenoenzymów antyoksydacyjnych spowodowane niedoborem selenu, może pogłębiać proces zapalny. Mianowicie selenoenzymy w obszarze zapalenia hamują nasiloną syntezę kwasu arachidonowego. Przy prawidłowym poziomie selenu w organizmie peroksydaza glutationowa blokuje fosfolipazę A, czego konsekwencją jest obniżenie stężenia kwasu arachidonowego i jego metabolitów potrzebnych do syntezy leukotrienu B4 [19].

Modulacja immunologiczna poprzez przyjmowanie selenu w formie selenianu (IV) oddziałuje na ekspresję podjednostek białkowych α i β receptora interleukiny 2 (IL-2R), znajdującego się na powierzchni aktywnych limfocytów T i B oraz komórkach NK. Niestety spożywanie selenianu (IV) nie wpływa na endogenne stężenia IL-1, IL-2, INF-γ. Połączenia IL-2 i IL-2R wysyła sygnał indukujący przejście pobudzonych komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Selen ma za zadanie wspomagać poprzez stabilizację mRNA, syntezę podjednostek białkowych receptora IL-2R [19, 21].

Niedostateczna podaż selenu może zaburzać migrację neutrofilów oraz rozlokowanie receptorów na powierzchni ich błony komórkowej. Wynika to uszkodzenia mikrotubul komórek spowodowanego utlenieniem tubuliny przez nadmiar nadtlenu wodoru. Ten ciąg zmian zachodzi przy spadku aktywności peroksydazy glutationowej. Zbyt wysoka podaż selenu może tłumić odpowiedź immunologiczną, ponieważ nadmierne stężenie selenu w organizmie może hamować rozwój komórek w fazach S i G2 cyklu komórkowego oraz syntezę prostaglandyn [19].

Dziennie zalecane spożycie selenu jest uzależnione od wieku i stanu organizmu i zawiera się w przedziale od 20 µg w przypadku dzieci do 55 µg u osób dorosłych. W czasie ciąży należy zwiększyć podaż selenu do 220 µg, aby zaspokoić potrzeby kobiety i rosnącego płodu. Bogatym źródłem selenu są produkty o dużej zawartości białka. Pierwiastek ten występuje w podrobach, przede wszystkim nerkach (200 µg/100 g), także owocach morza oraz rybach (20–60 µg/100 g). Dobrym źródłem selenu jest mleko i jego przetwory, a także produkty zbożowe. Znacznie mniejszy rezerwuwar selenu stanowią rośliny (2 µg/100 g), z wyjątkiem czosnku, roślin strączkowych (6–14 µg/100 g). Oprócz całkowitej zawartości selenu w produktach, ważną rolę odgrywa jego biodostępność z pożywienia, która wynosi około 55%. Na biodostępność pierwiastka wpływa postać chemiczna, rodzaj spożywanego produktu, skład posiłku i zawartość w nim białka. Przyswajanie selenu wspomagają białka molekularne np. metionina oraz witaminy antyoksydacyjne A, E i C [9, 22].

Cynk

Zmiany poziomu cynku w organizmie zakłócają funkcje odporności wrodzonej. *In vitro* niedobór cynku zaburza rekrutację granulocytów obojętnochłonnych, proces generowania RFT oraz chemotaksję. Cynk w stężeniu 500 $\mu\text{mol/L}$ bezpośrednio indukuje aktywność chemotaktyczną leukocytów. *In vivo* niski poziom cynku w surowicy osłabia aktywność komórek NK i zdolność makrofagów do fagocytozy. Niedobór cynku koreluje dodatnio z liczbą granulocytów i komórek NK. Pierwiastek ten jest również niezbędny do rozpoznawania, przez obecne na powierzchni komórek NK receptory p58, MHC I na komórkach docelowych, czego efektem jest hamowanie cytotoksyczności komórek NK [13, 23].

Dodatkowo cynk warunkuje integralność morfologiczną i fizjologiczną grasicy. Pełni on rolę kofaktora, tworząc aktywną tymulinę (ZnF₂S) uwalnianą przez komórki grasicy. Natomiast tymulina reguluje różnicowanie dojrzewających limfocytów T w grasicy oraz funkcje dojrzewających limfocytów T w krwi obwodowej. Niedobór cynku jest odpowiedzialny także za zanik grasicy, a w konsekwencji zakłócenie rozwoju limfocytów. Cynk nie jest tak znaczący dla rozwoju limfocytów B, w porównaniu z limfocytami T. Niski poziom cynku w organizmie prowadzi do zmniejszenia całkowitej liczby komórek B oraz ich prekursorów. Natomiast wśród dojrzewających limfocytów B występujące zmiany są nieznaczne. Przypuszczalnie zmiany w ilości limfocytów B spowodowane są indukowaniem apoptozy [24].

Korelację pomiędzy stężeniem cynku a komórkami układu immunologicznego przedstawia tabela 1.

Suplementacja oraz optymalne spożycie cynku przywracają prawidłową odpowiedź immunologiczną oraz zmniejszają ryzyko zapadalności na infekcje. Optymalna dawka cynku działająca immunostymulująco nie została dookreślona. Dlatego farmakologiczne dawki cynku powinny być dostosowane do zawartości cynku w surowicy. Pomimo że cynk w dawkach przekraczających zalecane dzienne spożycie jest nietoksyczny, to jego stężenie surowicy nie powinno przekraczać 30 $\mu\text{mol/L}$. W wysokich dawkach może wykazywać działanie immunosupresyjne hamując funkcje limfocytów i produkcję IFN- γ [21].

Dorosły człowiek w swoim organizmie zawiera 1,4–2,3 g cynku. Zapotrzebowanie na cynk jest największe w okre-

sie dzieciństwa i młodości ze względu na przyrost nowych tkanek. Zalecane spożycie dla dzieci wynosi 5 mg/os/dzień. Większe zapotrzebowanie w młodości, bo 8–11 mg/os/dzień, wiąże się głównie z dojrzewaniem płciowym. U dorosłych mężczyzn zalecane spożycie wynosi 11 mg/os/dzień, natomiast u kobiet 8 mg/os/dzień. Polska dieta zawiera średnio 10,52 mg Zn, a jego głównym źródłem są mięso i jego przetwory oraz produkty zbożowe. Wśród artykułów spożywczych zasobnych w cynk znajdują się: ciemne pieczywo, sery podpuszczkowe, mięso, wątroba, kasza gryczana zawierające od 2–5 mg Zn/100 g. Poniżej 1 mg Zn/100 g zawierają jaja, ryż, jasne pieczywo, owoce i ryby. Przystawalność cynku zwiększa się w przypadku diety o większej zawartości białka pochodzenie zwierzęcego [9].

Żelazo

Niedobór żelaza zwiększa ryzyko infekcji, zakażeń, a także obniża czynność bakteriobójczą. Żelazo jest istotnym komponentem enzymów niezbędnych do procesów utleniania oraz właściwej funkcjonalności komórek układu odpornościowego. Prawdopodobnie żelazo reguluje produkcję cytokin oraz mechanizm ich działania poprzez wpływ na „second messenger system”. Niedobór żelaza nie wpływa zasadniczo na aktywność fagocytarną monocytów, ale osłabia ich działanie bakteriobójcze. Poza tym zredukowana zostaje aktywność mieloperoksydazy, obecnej w granulocytach obojętnochłonnych, która katalizuje reakcję powstania kwasu podchlorawego o silnych właściwościach przeciwwzrostowych i przeciwwirusowych [25].

Dotychczas najlepiej poznany jest wpływ żelaza na aktywację i proliferację limfocytów. Limfocyty w proliferacyjnej fazie aktywacji pobierają żelazo z transferryny. Dostawy pierwiastka odbywają się poprzez obecne na powierzchni komórek receptory transferrynowe. Niedobory żelaza mogą przyczynić się do obniżenia wysycenia transferryny żelazem, a co za tym idzie ograniczenia ilości żelaza dla proliferacji limfocytów. Jednakże przy całkowitym wysyceniu transferryny w wyniku nadmiaru żelaza w organizmie, następuje zablokowanie proliferacji limfocytów. Niedobór żelaza wiąże się również ze zaburzeniem wytwarzania interleukiny 2 przez aktywowane limfocyty. Interleukina 2 jest fundamentem komunikacji pomiędzy limfocytami a komórkami NK [13, 25, 26].

Tabela 1. Korelacja pomiędzy stężeniem cynku a komórkami układu immunologicznego
Table 1. Correlation between zinc concentration and cells of innate immunity

Typ komórek	Niedobór cynku	Fizjologiczny poziom cynku	Wysokie stężenie cynku
Limfocyty T	osłabienie podstawowych funkcji	norma	> 30 $\mu\text{mol/L}$ – osłabienie funkcji
Limfocyty B	apoptoza	norma	> 100 $\mu\text{mol/L}$ – działanie supresyjne
			apoptoza

[Źródło: opracowanie własne na podstawie Ibs K. H., Rink L. Zinc – altered immune function; (2003); J. Nutr.]

W organizmie dorosłej osoby znajduje się 3–5 g żelaza. W przypadku niemowląt zapotrzebowanie na żelazo pokrywa mleko matki. U dzieci starszych zalecane spożycie wynosi 10 mg/os/dzień. W okresie dojrzewania zapotrzebowanie na żelazo wzrasta u obu płci i wynosi 12 mg/os/dzień u chłopców i 15 mg/os/dzień u dziewczynek. Dla dorosłych mężczyzn zalecane spożycie to 10 mg/os/dzień, natomiast dla kobiet – 18 mg/os/dzień. W kraju średnie spożycie żelaza wynosi 12,4 mg/dzień, a główne źródła pierwiastka w diecie to mięso i jego przetwory oraz produkty zbożowe. Mniej żelaza dostarczają warzywa i owoce. W artykułach spożywczych poziom żelaza waha się w przedziale od 1–4 mg/100 g. Najbogatsze w żelazo są podroby, zwłaszcza wątroba i nerki, a także natka pietruszki, suche nasiona roślin strączkowych, mięso, jaja oraz pieczywo razowe. Niewielką zawartość żelaza znajdziemy w mleku i jego przetworach oraz ziemniakach [9].

Flawonoidy jako przeciwutleniacze w organizmie

W przeciągu ostatnich lat duże zainteresowanie wzbudzają substancje bioaktywne zawarte w żywności i korzystnie wpływające na organizm. Wśród tych substancji znaczącą rolę odgrywają przeciwutleniacze. Największa grupa, licząca 8000 związków, to polifenole. Najważniejszą i wykazującą największą aktywność jest klasa flawonoidów. Znajdują one zastosowanie zarówno w medycynie naturalnej, jak i leczeniu wielu schorzeń. Flawonoidy w świecie roślin przyjmują formę wolną – aglikonów lub w formie połączenia aglikonu z cząsteczką cukrów prostych – β -glikozydów. W postaci glikozydów są najczęściej spożywane przez człowieka. Występują również w połączeniach jako bioflawonoidy, formy oligomerów np. procyanidyny oraz polimery np. taniny [27].

Flawonoidy dzięki swej strukturze chemicznej i obecności różnych ugrupowań wykazują wysoką aktywność biologiczną i warunkują różny sposób oddziaływania na procesy fizjologiczne. W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* flawonoidy wykazują działania antyoksydacyjne, detoksykujące, przeciwnowotworowe, przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne.

Mechanizm działania przeciwzapalnego flawonoidów polega przede wszystkim na zablokowaniu kaskady przemian kwasu arachidonowego, w której syntetyzowane są mediatory procesu zapalnego – prostaglandyny i leukotrie-

ny. Mianowicie flawonoidy hamują aktywność 5-lipo-oxygenazy (5-LOX) i cykloksygenazy (COX-2). Zahamowanie enzymów zmniejsza produkcję prostaglandyny PGE₂, leukotrienu B₄ i tromboksanu A₂, co w konsekwencji obniża ilość napływających leukocytów i łagodzi stan zapalny [27].

W każdym etapie rozwoju reakcji zapalnej uczestniczą RFT oraz tlenek azotu. Regulują one właściwości prozapalne śródbłonna oraz migrację leukocytów do obszaru toczonego się procesu zapalnego. Uwalniane w dużych ilościach przez aktywowane makrofagi uruchamiają cykl przemian indukujących stan zapalny. Flawonoidy jako przeciwutleniacze interwencyjne posiadają zdolność hamowania aktywności enzymów uczestniczących w produkcji RFT i RFN, zmiatania wolnych rodników, a także przerywania łańcuchowej reakcji rodnikowej poprzez wytworzenie stabilnego rodnika flawonoidowego [28].

Istotnym źródłem wolnych rodników w organizmie są aktywowane granulocyty obojętnochłonne. Granulocyty obojętnochłonne nie ulegające śmierci fizjologicznej obumierają przez rozpad, co prowadzi do uszkodzenia tkanek organizmu i wzmożenia procesu zapalnego. Zaburzenie równowagi pomiędzy produkowanymi RFT, a ich neutralizacją przez ustrojowe systemy antyoksydacyjne jest przyczyną powstawania stanów zapalnych powiązanych z infiltracją granulocytów, a także rozszerzaniem się reakcji oksydacji makrocząstek komórkowych, co w konsekwencji może skutkować rozwojem procesu karcinogenezy. Fizjologiczna, programowana śmierć neutrofilii, może sprzyjać ograniczeniu procesu zapalnego. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że rutyna w stężeniu 100 μ m indukowała apoptozę neutrofilii, wywołaną estrem forbolu po zahamowaniu oksydazy NADPH, zarówno u osób zdrowych, jak i otyłych. W obecności rutyny wzrosła aktywność kaspazy 3, biorącej udział w nieodwracalnej fazie apoptozy. Identyczny wynik uzyskano w badaniu wpływu na apoptozę granulocytów soku z buraka ćwikłowego i soku z aronii (*Aronia melanocarpa*). Poza tym oba soki hamowały wytwarzanie RFT przez granulocyty obojętnochłonne. Aronia jest bogatym źródłem antocyjanin i katechin oraz procyanidyn. Natomiast burak ćwikłowy charakteryzuje się wysoką zawartością betalain. Dokładne poznanie mechanizmów indukowania śmierci komórki przez flawonoidy może

Tabela 2. Związki występujące w winogronach i produktach winogronowych
Table 2. Major families of compounds found in grapes and grape juice

Produkt	Całkowita zawartość polifenoli	Antocyjaniny	Kwas hydroksycynamonowy	Proantocyjanidyny
Winogrona Muscadine	250 ekwiwaleńtów kwasu galusowego mg/100 g	55 mg/100g	nie stwierdzono	nie stwierdzono
Sok winogronowy	76 μ mol/L	296 μ mol/L	162 μ mol/L	434 μ mol/L
Czerwone wino	1200 mg/L	280 mg/L	162 mg/L	320 mg/L

[Źródło: Percival S. S. (2009); Grape consumption supports immunity in animals and humans. J. Nutr.]

przyczynić się do powstania metod leczenia stanów patologicznych [29, 30, 31].

Potencjał immunomodulacyjny wykazują również bioaktywne związki zawarte w winogronach i produktach winogronowych (Tabela 2). Przypuszczalnie spożywanie produktów winogronowych działa modulująco na funkcje limfocytów T $\gamma\delta$. Komórki te charakteryzują się działaniem supresyjnym, ponieważ w wyniku interakcji z aktywowanymi makrofagami indukują ich śmierć. Konsekwencją jest osłabienie toczącego się stanu zapalnego. Dodatkowo limfocyty T $\gamma\delta$ regulują uwalnianie interferonu γ i apoptozę komórek nowotworowych. Dieta zawierająca winogrona lub ich produkty mogą wspierać działanie limfocytów T $\gamma\delta$ w redukcji zapalenia oraz w prewencji nowotworów. Za immunomodulację limfocytów odpowiadają proantocyjanidyny oraz antocyjany obecne w winogronach i ich produktach. Wpływ winogron na limfocyty T $\gamma\delta$, udowodniono w badaniu na grupie 78-osobowej spożywającej sok winogronowy codziennie przez 10 tygodni. U osób tych zaobserwowano znaczący wzrost liczby komórek T $\gamma\delta$ krążących we krwi [32].

Proantocyjanidynom w winogronach i winie towarzyszy resweratrol, związek o strukturze stilbeny. Resweratrol stymuluje przemiany RFN poprzez ograniczenie aktywności syntazy tlenu azotu, co skutkuje obniżeniem cytotozyczności NO i ograniczeniem stanu zapalnego. Jego działanie opiera się również na blokowaniu cyklooksygenazy i fosfolipazy A2. Proantocyjanidyny zawarte w winie korzystnie wpływają na procesy zapalne w naczyniach. Mianowicie zmniejszają adhezję monocytów do komórek nabłonka oraz poziom markerów stanu zapalnego: interleukiny 1 α , naczyniowej cząsteczki adhezyjnej-1 (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (ICAM-1). U osób spożywających ciemną czekoladę wzrasta poziom katechiny w surowicy i ulegają poprawie funkcje śródbłonna naczyniowego. Procyjanidyny obecne w kakao ograniczają syntezę cytokin prozapalnych (IL-1 β) i zwiększają uwalnianie przeciwwzapalnej IL-4 [28].

Dzięki rozpowszechnieniu w świecie roślin flawonoidy są istotnym składnikiem diety. Przeciętnie w krajach rozwiniętych spożywa się około 1 g flawonoidów, z czego 23–170 mg stanowią aglikony, a 230–1000 g glikozydy. Wśród produktów zasobnych w związki flawonoidowe znajdziemy warzywa cebulowe: (czosnek, cebula), warzywa kapustne (brokuły, kapusta czerwona), psiankowate (czerwona papryka, pomidor), korzeniowe (burak ćwikłowy). Spośród owoców dużą zawartością flawonoidów odznaczają się truskawki, czarna i czerwona porzeczka, maliny, aronia czarno-owocowa, żurawina, bez czarna, dzika róża. Szczególnie bogate we flawonoidy są: zielona herbata, winogrona i czerwone wino, kakao. Poza tym znajdują się w suplementach diety oraz preparatach farmaceutycznych np. Syllimarol, Venoruton, Rutinoscorbin [27, 28].

Zakończenie

Przeprowadzona analiza składników pokarmowych wykazała, że:

1. Nie można jednoznacznie stwierdzić, że immunomodulatory nie przynoszą korzystnych efektów dla układu odpornościowego.

2. Wpływ składników diety na modulację układu immunologicznego zależy od ilości i częstości ich przyjmowania.

3. Działanie składników pokarmowych na mechanizmy odporności komórkowej i humoralnej sygnalizuje możliwość wykorzystania immunomodulacji żywieniowej głównie w zwiększonej odpowiedzi zapalnej, w profilaktyce i leczeniu chorób infekcyjnych, przewlekłych, a także w czasie i po działaniu stresu emocjonalnego i w wieku podeszłym.

4. Zdecydowany wpływ na układu immunologiczny mają wielonienasycone kwasy z rodziny ω -3. Podkreśla się również konieczność przyjmowania witamin A, E, D, a także składników mineralnych, tj. seleny, cynku, żelaza niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego.

Piśmiennictwo

1. Szeffel J., Kruszewski W.J., Ciesielski M. Żywnienie immunomodulujące w onkologii. *Współczesna Onkologia*. 2009;1: 9-15.
2. Skopińska-Różewska E., Sawicki K.A. Rola immunomodulatorów pochodzenia naturalnego w zapobieganiu i leczeniu chorób. *Wydawnictwo Medyk*. Warszawa, 2003,7-14.
3. Jańczyk W., Socha P. Kliniczne efekty suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi ω -3. *Standardy Medyczne*. *Pediatrics*. 2009;4:6.
4. Socha P. Korzystny efekt immunomodulacyjny składnika tłuszczowego. *Pediatrics Współczesna*. 2001;3,1:29-32.
5. Dobryniewski J., Szajda D.S., Waszkiewicz N. Biologia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). *Przegl Lek*. 2007;62,2:91-99.
6. Krzysik M., Biernat J., Grajeta H. The influence of nutrients on immune system functioning - Part I. Immunomodulatory effects of fatty acid on the human body. *Adv Clin Exp Med*. 2006;15,6:1055-1062.
7. Nowak Z. J. Przeciwwzapalne "prowygaszeniwe" pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. *Postępy Hig Med Dośw*. 2010;64:115-132.
8. Serhan C. N., Yang R., Martin K. Maresins: novel macrofage mediator with potent anti-inflammatory and proresolving actions. *J Exp Med*. 2009;206:13-23.
9. Jarosz M., Buhlak-Jachymczyk B. Normy żywienia człowieka. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*. Warszawa, 2008.
10. Achremowicz K., Szary-Sworst K. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe czynnikiem poprawy stanu zdrowia człowieka. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*. 2005;44,3:23-35.
11. Rutkowski M., Matuszewski T., Kędziora J. Witaminy A, E i C jako antyoksydanty. *Pol Merk Lek*. 2010; XXIX, 174:377-381.
12. Semba R. D. Vitamin A and Immune Function. (Red.) Costello B. R., Poss I. M., Yates A. *Military Strategies for Sustainment of Nutrition and Immune Function in the Field*. National Academy Press. Washington, 1999,279-287.

13. Krzysik M., Biernat H., Grajeta H. The influence of Chosen Nutrients on Immune System Functioning. Part II. Immunomodulatory Effects of Vitamins and Trace Elements on the Human Body. *Adv Clin Exp Med*. 2007;1,16:123-133.
14. Całkosiński I., Rosińczuk-Tonderys J., Szopa M. Zastosowanie wysokich dawek tokoferolu w prewencji i potencjalizacji działania dioksyn w doświadczalnym zapaleniu. *Postępy Hig Med Dośw*. 2011;65:143-157.
15. Szymańska R., Nowicka B., Kruk J. Witamina E – metabolizm i funkcje. *KOSMOS. Problemy Nauk Biologicznych*. 2009;158,1-2:199-210.
16. Tukaj C. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Postępy Med Hig Dośw*. 2008;62:502-510.
17. Kosińska J., Billing-Marczak K., Krotkiewski M. Nowe nieznanne funkcje witaminy D. *Medycyna Rodzinna* 2008; 2:34-47.
18. Zwolak I., Zaporowska H. The role of selenium and some Se-proteins in human organism. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin Polonia*. 2005; LX, XVI:457-460.
19. Zagrodzki P. Selen, a układ odpornościowy. *Postępy Hig Med Dośw*. 2004;58:140-149.
20. Hawkes C. W., Kelley D. S., Taylor P. C. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biological Trace Element Research*. 2001;81:189-213.
21. Arthur J. R., McKenzie R. C., Beckett G. J. Selenium in the immune system. *J Nutr*. 2003;133:1457-1459.
22. Kuczyńska J., Biziuk M. Selenium biochemistry and its monitoring in biological samples. *Ecological Chemistry and engineering*. 2007;14, S1:47-65.
23. Ibs K.L., Rink L. Zinc – Altered Immune Function. *J Nutr* 2003;133:1452-1456.
24. Bodera P. Starzenie się a odporność. *Czasopismo aptekarskie*. 2008;172,4:20-26.
25. Beard L. J. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001;131:568-580.
26. Cichy W., Kobielska-Dubiel N. Immunologiczne aspekty żywienia. *Pediatr Pol*. 2003; LXXVIII,6,453-463.
27. Majewska M., Czeczot H. Flawonoidy w praktyce i terapii. *Farm Pol*. 2009;65,5:369-377.
28. Grajek W. Przeciwtleniacze w żywności. Aspekty zdrowotne, techniczne, molekularne i analityczne. Wydawnictwo Naukowo Techniczne, Warszawa, 2007.
29. Edwards S.W. The respiratory burst: The generation of reactive oxygen metabolites and their role in bacterial killing. In: *Biochemistry and physiology of neutrophil*. Edwards S.W. [Ed.], Cambridge University Press, 1994, 5, 149-158.
30. Zielińska-Przyjemska M., Dobrowolska-Zachwieja A. Metabolizm tlenowy granulocytów obojętnochłonnych u pacjentek z otyłością przed i w trakcie redukcji masy ciała: wpływ kwercetyny i rutyny in vitro. *Pol Arch Med Wewn*. 2005;CXIII,3:231-240.
31. Zielińska-Przyjemska M., Grajek W., Olejnik A. Wpływ soku z buraka ćwikłowego i aronii in vitro na metabolizm tlenowy i apoptosę ludzkich granulocytów obojętnochłonnych. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*. 2007;51,2: 174-186.
32. Percival S.S. Grape consumption supports immunity in animals and human. *J Nutr*. 2009,138:1801-1804.

Adres do korespondencji:

Ewelina Dymarska
ul. Rycerska 3/7
58-100-Świdnica