

# Naturalne modyfikatory odpowiedzi immunologicznej

## Natural immune response modifiers

EWELINA DYMARSKA<sup>1/</sup>, ALINA GROCHOWALSKA<sup>2/</sup>, HANNA KRAUSS<sup>3/</sup>, ZUZANNA CHĘCIŃSKA-MACIEJEWSKA<sup>3/</sup>

<sup>1/</sup> Zakład Mikrobiologii i Biosyntezy, Katedra Biotechnologii Żywności, Uniwersytet Ekonomiczny im. Oskara Langego we Wrocławiu

<sup>2/</sup> Instytut Ochrony Zdrowia, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. S. Staszica w Pile

<sup>3/</sup> Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Naturalne immunostymulatory stanowią liczną grupę produktów oraz preparatów pochodzenia roślinnego lub bakteryjnego, pobudzających układ immunologiczny. W literaturze ich wielokierunkowe działanie określane jest nazwą immunostymulatory, immunomodulatory lub modyfikatory odpowiedzi biologicznej. Obecnie badania naukowe skupiają się na dokładnym poznaniu mechanizmów ich działania oraz redukcji nielicznych objawów ubocznych. W pracy omówiono działanie: aloesu, aronii, bzu czarnego, czosnku, imbiru, malin, produktów pszczelich i zbożowych, cytrusów oraz probiotyków. Zwrócono uwagę na kierunki ich działania oraz potencjalne zastosowanie w terapii. Produkty te i wyizolowane z nich związki oprócz właściwości immunostymulujących działają przeciwzapalnie i antyseptycznie. Mogą one być wsparciem terapii konwencjonalnej.

**Słowa kluczowe:** naturalne immunomodulatory, czosnek, aloes, imbir, maliny, produkty pszczele, produkty zbożowe

Natural immunostimulators are a large group of products and preparations isolated from plants or bacteria, that activate immunological system. Due to their multidirectional impact they are described in the literature as immunomodulators, immunostimulants or biological response modifiers. Present research is aimed at exact determination of the mechanisms of their influence and at reduction of their minor side effects. The paper discusses the effect of: aloe, aronia, elderberry, garlic, ginger, raspberries, bee products, cereal products, citrus fruit and probiotics. It also focuses on the directions of their impact and potential therapeutic applications. These products and biologically active substances isolated from them manifest not only immunostimulating properties but are also anti-inflammatory and antiseptic. Those products and preparations can supplement the conventional therapy.

**Key words:** natural immunomodulators, garlic, aloe, ginger, raspberries, bee products, cereal products.

© Probl Hig Epidemiol 2016, 97(4): 297-307

www.phie.pl

Nadesłano: 15.03.2016

Zakwalifikowano do druku: 02.11.2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Ewelina Dymarska

Zakład Mikrobiologii i Biosyntezy, Katedra Biotechnologii Żywności

Uniwersytet Ekonomiczny im. Oskara Langego we Wrocławiu

ul. Komandorska 118/120, 53-345 Wrocław

tel. 697 37 76 95

e-mail: ewelina.dymarska@ue.wroc.pl; hjk12@poczta.fm

Immunostymulacja oznacza niespecyficzne, nieswoiste oddziaływanie na układ odpornościowy, mające doprowadzić do wzrostu sił obronnych organizmu. Substancje lecznicze o działaniu nieswoistym mogą poprzez wzrost lub hamowanie wydzielania mediatorów procesu zapalnego wzmacniać działanie zarówno swoistych, jak i nieswoistych systemów obronnych, działając albo na większość albo też tylko na niektóre elementy wchodzące w skład układu odpornościowego. Celem immunostymulacji jest: pobudzenie wytwarzania komórek macierzystych szpiku kostnego, pobudzenie komórek uczestniczących w reakcjach obronnych do wzrostu uwalniania cytokin, a także zwiększenie aktywności fagocytów.

Preparaty roślinne o działaniu immunostymulującym, znane są od zarania dziejów, są stale tematem zainteresowania wielu badaczy z powodu coraz

częstszego występowania przewlekłych chorób infekcyjnych i zapalnych oraz konieczności rozszerzenia terapii klasycznej o preparaty pochodzenia roślinnego, zwłaszcza te, które mają udowodnione właściwości immunomodulacyjne.

Preparaty roślinne o działaniu immunomodulacyjnym określane są jako modyfikatory odpowiedzi biologicznej (BMR – *biological response modifiers*). Immunostymulatory roślinne można podzielić na związki drobnocząsteczkowe, do których zalicza się m.in.: alkaloidy, kwasy fenolokarboksyłowe, chinony, seskwiterpeny, laktony, ligniny, izobutyloamidy, fenole, fosfatydy, estry forbolu i wielkocząsteczkowe, takie jak: pektyny, polisacharydy, nukleotydy, proteiny i heteroglikany.

Większość stosowanych biogennych stymulatorów, traktowanych jako leki pomocnicze i uzupełnia-

jące, można stosować zarówno w terapii, jak i profilaktyce.

Trudną do określenia jest dokładna liczba roślinnych immunostymulatorów. Najwięcej roślin o takim działaniu należy do rodziny *Asteraceae* (astrowate), np. *Echinacea purpurea* (Jeżówka purpurowa), *Eupatorium* sp. (Sadziec), ale znajdują się tu także rośliny należące do innych rodzin, jak np. *Drosera rotundifolia* (Rosiczka okrągłolistna), *Baptisia tinctoria* (Bratwa) czy *Aloë arborescens* (Aloes drzewiasty).

W medycynie ludowej ogromną popularnością cieszą się preparaty przygotowywane w domu, łączące czosnek, cytrynę i miód [1, 2].

### Aloes – „cichy uzdrowiciel”

Rodzaj *Aloë* należy do rodziny *Liliaceae* (liliowate). Medycyna naturalna najbardziej ceni gatunki: *Aloë arborescens* (Aloes drzewiasty), *Aloë vera* (Aloes zwyczajny) oraz *Aloë xerox* (Aloes kolczasty). Z liści tych gatunków pozyskuje się alonę (sok), a ze specjalnie spreparowanych liści *Aloë vera* żel aloesowy. Tylko z aloesu drzewiastego pozyskuje się sok i miazgę ze świeżych liści, o odmiennych działaniach farmakologicznych niż alona. Sok ze świeżych liści aloesu drzewiastego stosowany jest do produkcji preparatów immunostymulujących, a świeża miazga do leczenia trudno gojących się ran czy oparzeń popromiennych [3]. Walory lecznicze aloesu były doceniane przez Sumerów i starożytnych Egipcjan [4]. Te tropikalne sukulentki są źródłem żelu oraz mlecza o żółtym zabarwieniu, które otrzymywane są z komórek parenchymalnych i perycyklicznych liści. Produkty uzyskiwane z liści aloesu mogą być stosowane doustnie oraz miejscowo. Znane jest jego działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwwrzodowe oraz immunomodulujące [5]. Przeprowadzone dotychczas analizy chemiczne udowodniły, że aloes zawiera wiele związków aktywnie biologicznych. Wśród tych substancji czynnych znajdują się witaminy z grupy B, C, kwas foliowy, także składniki mineralne (Fe, Ca, Mg, Mn, K), kwas salicylowy, antrachinony, sterole, saponiny, ligniny, enzymy reprezentowane przez karboksypeptydazę, cyklooksygenazę czy amylazę [3]. Aloes wykazuje również wysokie stężenia polisacharydów, które oddziałują na układ odpornościowy. Głównym polisacharydem wykazującym właściwości immunomodulatora jest acemannan [5]. Ten acetylowany glukomannan stanowi większość substancji śluzowych zawartych w *Aloë vera*. Polisacharydy wyizolowane z *Aloë vera* wspomagają układ immunologiczny poprzez wpływ na wydzielanie IL-1 (interleukina), IL-6, TNF- $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu) oraz INF- $\gamma$  (interferon), które z kolei stymulują wzrost fibroblastów oraz zwiększają zdolność makrofagów do fagocytozy [6]. Mechanizm działania polega na aktywacji receptorów mannozowych, co

skutkuje pobudzeniem syntazy NO makrofagów [5]. Istotne dla układu immunologicznego są glikoproteiny, które w częściach białkowych cząsteczek zawierają kwas glutaminowy i asparaginowy. Z *Aloë arborescens* wyizolowano lektynę P-2, pobudzającą odpowiedź immunologiczną [7]. Lektyna P-2 reaguje z  $\alpha_2$ -makroglobulinami, aktywując komponent i proaktywator C3 dopełniacza. Pobudzony komponent C3 aktywuje limfocyty B do produkcji przeciwciał oraz stymuluje podziały mitotyczne limfocytów B [8].

Wyciąg wodny z *Aloë arborescens* podawany myszom w dawce 2 i 4  $\mu$ g na dobę wzmacniał niespecyficzną odpowiedź komórkową przez pobudzenie aktywności chemokinetycznej splenocytów oraz zdolność granulocytów do zabijania drobnoustrojów w procesach tlenowych. Stwierdzono również silny wpływ wyciągu podawanego doustnie na wzrost produkcji przeciwciał [7].

Aloes jako biogeny immunomodulator daje możliwość zastosowania go w profilaktyce i terapii chorób infekcyjnych, jako normalizatora funkcji układu odpornościowego.

### Aronia – cenna roślina użytkowa i lecznicza

Kolejną rośliną o ogromnym potencjale leczniczym jest aronia czarnoowocowa (*Aronia melanocarpa*) z rodziny różowatych (*Rosaceae*). Surowiec farmaceutyczny i spożywczy stanowią dojrzałe owoce. Ze świeżych owoców aronii sporządza się przetwory spożywcze, jak: soki, syropy, dżemy, a także preparaty wzmacniające i obniżające ciśnienie krwi. Na rynku możemy znaleźć suplementy diety: Bioaron C, Aronox, Aronia oraz leki roślinne (Immunofort), zawierające wyciągi z aronii [9, 10]. Za właściwości lecznicze aronii czarnoowocowej odpowiadają obecne w jej owocach polifenole: antocyjany, kwasy fenolowe i flawonoidy. Antocyjany aronii, to głównie pochodne cyjanidyny (3-O-galaktozyd cyjanidyny, 3-O-arabinozy cyjanidyny, 3-O-ksylozyd cyjanidyny i 3-O-glukozyd cyjanidyny). Ich zawartość w owocach waha się z zakresie 200-1000 mg/100 g produktu. Przedstawicielami flawonoidów są: 3-O-wiscjanozyd kwercetyny oraz 3-O-robinobiozyd kwercetyny. Spośród fenolokwasów aronia zawiera kwas felurowy, kawowy, chlorogenowy i neochlorogenowy [11]. Dodatkowo owoce aronii zawierają bogaty zestaw witamin (A, B, C, PP, E) oraz składników mineralnych (Cu, Mn, Ca, Fe), a także garbników i kwasów organicznych [10]. Dojrzałym owocom aronii czarnoowocowej przypisuje się działanie antyhepatotoksyczne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwwirusowe i antibakteryjne [12].

Działanie przeciwzapalne antocyjanin *Aronia melanocarpa* polega na blokowaniu ekspresji indukowanej syntazy tlenu azotu oraz COX-2 (cyklooksygenazy II), co prowadzi do hamowania uwalniania

pirogennej PGE<sub>2</sub> (prostaglandyna) i znacznego obniżenia wytwarzania tlenu azotu [12]. Antocyjany pełnią rolę ochronną w procesie zapalnym indukując wytwarzanie PGI<sub>2</sub> (prostacyklina) w komórkach śródbłonna [13]. Ponadto antocyjany aronii obniżają aktywność TNF- $\alpha$  oraz hamują uwalnianie białka chemotaktycznego dla monocytów MCP-1, co skutkuje zmniejszeniem adhezji monocytów do powierzchni śródbłonna naczyń [11, 13]. Barwniki antocyjaninowe zmniejszają degranulację mastocytów, regulując tym samym przepływ w naczyniach włosowatych, co może wpływać na ograniczenie miejscowego stanu zapalnego [11].

### Bez czarny – „drzewo życia”

Jedną z ważnych roślin o znaczeniu leczniczym jest czarny bez (*Sambucus nigra* L.). Kwiaty bzu zawierają flawonoidy (kampferol, rutozyd, kwercetynę, izokwercytynę), a także kwasy organiczne i trójterpeny oraz sole mineralne (głównie potas) [15, 16]. *Sambuci flos* stosowane są jako środek napotny, przeciwgorączkowy i uszczelniający naczynia. Natomiast owoce bzu czarnego, oprócz flawonoidów, bogate są również w antocyjany, a wśród nich cyjanidyno-3-O-glikozyd, cyjanidyno-3-O-5-O-diglikozyd, cyjanidyno-3-O-sambubiozyd i sambucynę. Preparaty sporządzone z *Sambuci fructus* posiadają właściwości przeciwwirusowe i immunomodulacyjne, postuluje się również ich działanie przeciwleukemiczne [15, 17].

Z przeprowadzonych badań *in vitro* wynika, że wyciągi z bzu czarnego zwiększają produkcję cytokin (jak IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) oraz TNF- $\alpha$  przez monocytów aktywowane lipopolisacharydem bakteryjnym [17, 18]. Natomiast antocyjany owoców *Sambucus nigra* L. hamują stan zapalny w mechanizmie zbliżonym do antocyjanin *Aronia melanocarpa* [13]. Badania potwierdziły również właściwości przeciwwirusowe wyciągów z *Sambucus nigra*. Ekstrakt bzu czarnego w warunkach *in vitro* hamował replikację wirusa grypy A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) w 50% przy stężeniu 252  $\mu$ g/ml, natomiast 100% zahamowanie zakażenia nastąpiło przy stężeniu 1000  $\mu$ g/ml. Związki ekstraktu bzu hamują infekcję wirusową H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> poprzez wiązanie otoczki wirusowej, a właściwie domen HA odpowiedzialnych za wnikanie wirusa do komórek gospodarza [19]. W randomizowanym badaniu klinicznym stwierdzono, że u osób zakażonych wirusem grypy typu B i A przyjmujących 4 razy dziennie 15 ml ekstraktu z bzu czarnego, infekcja trwała 4 dni krócej w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo [18].

### Czosnek – „antybiotyk starożytności”

Czosnek pospolity (*Allium sativum* L.) w medycynie stosowany jest od najdawniejszych czasów. Znane jest szerokie spektrum działania czosnku: przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwnia-

dzycowe, przeciwzakrzepowe, regulujące ciśnienie krwi i obniżające poziom cukru we krwi, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe oraz immunomodulujące [20, 21]. Z cebulki czosnku wyizolowano wiele substancji bioaktywnych, z których najważniejsze to pochodne siarkoorganiczne, a wśród nich allicyna, sulfid diallilowy, disulfid diallilowy, S-allocysteina [22].

Właściwości immunomodulujące preparatów *Allium sativum* przejawiają się w stymulowaniu aktywności komórek NK (*natural killer*), wzmaganiu fagocytozy makrofagów oraz aktywowaniu odpowiedzi limfocytów na miogeny i cytokiny [20]. Wykazano również, że organiczne związki siarki z czosnku ograniczają aktywność cyklooksygenazy i lipooksygenazy oraz ekspresję syntazy tlenu azotu przez makrofagi [23]. Skuteczność terapii ekstraktem czosnku stwierdzono w leczeniu zakażenia *Leishmania major*. Stosowanie czosnku w parazytozie przyczyniło się do wzrostu aktywności odpowiedzi Th1 warunkującej prawidłowy profil cytokinowy (IL-2, INF- $\gamma$ ), a w efekcie do skutecznej odporności komórkowej [20].

Procesy zapalne charakteryzują się brakiem sprzężenia zwrotnego hamującego odpowiedzi immunologiczną w miejscu objętym zapaleniem. Skutkiem tego jest wzrost poziomu cytokin prozapalnych, produktów utleniania lipidów, RFT i cząsteczek adhezyjnych. Kaskada ta stanowi podłoże do rozwoju zmian chorobowych śródbłonna naczyniowego. Stwierdzono, że wodny wyciąg czosnku wywierał pozytywny wpływ na wewnątrzkomórkowe uwalnianie adhezyny odpowiedzialnej za przyleganie leukocytów ICAM-1 oraz naczyniowy czynnik VCAM-1 [21].

Związki czosnku wykazują silne właściwości przeciwdrobnoustrojowe, które obejmują bakterie (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Helicobacter*, *Mycobacterium*, *Clostridium*), grzyby (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia anomala*, *Hanseniaspora valbyensis*, *Aspergillus niger*), pierwotniaki (*Entamoeba histolytica*). Przeprowadzone dotychczas badania sugerują, iż związkiem bioaktywnym wyciągów czosnku jest allicyna, posiadająca zdolność wnikania do wnętrza komórki i oddziaływania na składniki cytoplazmy i enzymy. Allicyna oprócz hamowania aktywności czynników wirulencji bakterii, jak proteazy, blokuje syntezę lipidów oraz RNA u bakterii [24].

Dodatkowo połączenie antybiotykoterapii z preparatami czosnku (np. wankomycyna + wyciągi czosnku) wykazuje częściowy lub całkowity synergizm w działaniu obu substancji [20, 24].

Efektywna dzienna dawka czosnku nie została dotąd określona, jednak wg Tallemana osoby dorosłe powinny przyjmować 4 g świeżego czosnku lub 2-3 razy 300 mg porcje w postaci kapsułek [25].



## Imbir – lek o „funkcjach ministerskich”

Imbir (*Zingiber officinale Roscoe*) należy do rodziny *Zingiberaceae* (imbirowatych) i jest rośliną leczniczą stosowaną na całym świecie już od starożytności. Znalazł on zastosowanie jako lek ziołowy w leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), bólu gardła, zaparć, niestrawności, wymiotów, nadciśnienia tętniczego, gorączki, chorób zakaźnych i robaczyc [26]. Imbir lekarski zawiera wiele substancji biologicznie czynnych. Zapach imbiru zależy od zawartości w kłączach olejków eterycznych, wśród których zidentyfikowano głównie monoterpeneoidy (cyneol, geraniol, cytral, teripenol, kamfen) oraz seskwiterpeneoidy (zingiberen, kurkumen, b-bisabolen). Efekty farmakologiczne imbiru przypisuje się gingerolom, które są pochodnymi fenoli. Wśród nich najobficiej występuje [6]-gingerol. Podczas przechowywania i suszenia kłączy imbiru powstają shogaole, produkty dehydratacji gingeroli [26, 27]. Właściwości farmakologiczne imbiru lekarskiego i związków z niego izolowanych, obejmują działanie immunomodulacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, antyapoptyczne, przeciwwymiotne [26].

Przeciwzapalne właściwości imbiru udowodniono zarówno w badaniach na modelu zwierzęcym, jaki i na komórkach organizmu ludzkiego. Już w latach 80. XX w. udowodniono zdolność imbiru do hamowania aktywności prostaglandyn przez gingerole, dehydrogingerdiony i gingerdiony, porównywalną do działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ponadto wykazano, że gingerole bardzo aktywnie hamują wytwarzanie prostaglandyn i leukotrienów komórek RBL-1, natomiast gingerole z długim bocznym łańcuchem alkilowym są silniejszymi inhibitorami powstawania leukotrienów. Imbir posiada zdolność modulacji szlaków aktywowanych w przewlekłym stanie zapalnym. Stwierdzono, że hamuje działanie genów biorących udział w odpowiedzi zapalnej oraz niektóre geny kodujące enzym COX-2, cytokiny oraz chemokiny. Gingerole, a szczególnie [8]-paradol, hamują COX-1 bardziej niż aspiryna. Mechanizm tej blokady opiera się o grupy karbonylowe w pozycji C3 paradolu i może przyczyniać się do silnego ograniczenia agregacji płytek oraz inhibowania COX-1 (cyklooksygenaza 1) [26]. Wykazano, że związki zawarte w imbirze, jak [6]-gingerol, [8]-gingerol, paradol i shoagol, są inhibitorami COX-1 w komórkach białaczki w modelu szczurzym, natomiast [8]-paradol i [6]-shoagol blokują COX-2 w komórkach ludzkiego nabłonka dróg oddechowych [28].

Naturalne immunostymulatory roślinne posiadają zdolność specyficznego hamowania głównych cytokin prozapalnych w RZS (TNF- $\alpha$ , IL-2), co może przyczynić się do postępu w leczeniu tej choroby. Związki imbiru hamują ekspresję IL-2 przez limfocyty T oraz ekspresję genu IL-2, a także zwiększają wrażliwość

limfocytów NK na IL2. Dodatkowo olejki eteryczne hamują wydzielanie IL-1 $\alpha$  przez makrofagi. Postuluje się, więc że wpływ olejku imbirowego na wydzielanie przez makrofagi IL-1 $\alpha$ , powoduje jego działanie przeciwzapalne [29]. Wykazano, że [6]-gingerol selektywnie hamuje produkcję prozapalnych cytokin przez makrofagi i nie wpływa na ich funkcję prezentacji antygeny [26]. Ekstrakty imbiru aplikowane szczurom w dawce 200 mg/kg/dzień powodowały obniżenie poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6) oraz TNF- $\alpha$ , a także wykazywały działanie zbliżone do indometacyny [30].

Imbir, jak i izolowane z niego związki, wykazują zdolność modulowania proliferacji limfocytów T oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Sugeruje to, że ekstrakty imbirowe mogą wywierać korzystny wpływ w leczeniu przewlekłych zapaleń oraz chorób autoimmunologicznych [29].

## Malina z „kreteńskiej góry Idy”

Malina (*Rubus idaeus* L.) przez tysiąclecia wykorzystywana była jako roślina lecznicza łącząca w sobie działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i napotne. Rodzaj *Rubus* L. należy do rodziny *Rosaceae* i liczy ok. 750 gatunków rosnących w strefie klimatu umiarkowanego [31, 32]. Zbiorowy owoc maliny, utworzony przez soczyste pestkowce, jest jadalny zarówno w postaci surowej, jak i przetworów [33]. W leczeniu wykorzystywane są zarówno świeże, jak i suszone owoce malin oraz suszone liście. W chorobach z przeziębienia oraz grypie, napar z suszonych owoców oraz syrop malinowy stosowane są jako środki napotne i przeciwgorączkowe. W infekcjach bakteryjnych i wirusowych przebiegających z gorączką, jako środek przeciwzapalny i przeciwgorączkowy, stosowane są mieszanki ziołowe zawierające w swoim składzie suszone owoce maliny [34]. Maliny cechuje bogactwo witamin (C, E oraz B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>), jak również składników mineralnych (K, Ca, Cu, Fe, Mn) [34, 35]. Dodatkowo owoce te są naturalnym źródłem polifenoli (antocyjanów, kwasów fenolowych, flawonów, tanin i  $\beta$ -sitosterolu) [36]. Całkowita zawartość związków polifenolowych w owocach *Rubus idaeus* L. waha się w zakresie 140-662 mg/100 g świeżego produktu. Na zawartość związków fenolowych w owocach malin wpływają głównie czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [33, 37]. Natomiast zawartość antocyjanów wynosi 40-100 mg/100 g świeżego produktu lub soku. Głównymi antocyjanami w malinie właściwej są: wolna cyjanidyna, 3-glukozyd cyjanidyny, 3-glukozylorutozyd cyjanidyny, 3-rutozyd cyjanidyny oraz w niższych stężeniach pelargonidyny, malwidyny i delfinidyny [34]. Działanie przeciwzapalne owoców *Rubus idaeus* L. potwierdzono w badaniach *in vitro*, które dowiodły, że antocyjany wykazują zdolność inhibowania enzymów procesu zapalnego (COX-1 oraz COX-2) [31, 36]. Zdolność hamowania aktywności

tych enzymów zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się liczby reszt cukrowych w cząsteczce i jest najbardziej efektywna dla wolnej cyjanidyny. W badaniach prowadzonych przez Seeram i wsp. [37] wykazano, że cyjanidyna inhibowała enzymy stanu zapalnego w stężeniu 5  $\mu\text{M}$ . Owoce malin najsilniej, bo w 45,4%, hamowały COX-1, natomiast COX-2 w 40,1%. Wartości te uzyskano stosując ekstrakty jagód w stężeniu 125  $\mu\text{g}$ . Bowen-Forbes i wsp. [36] wykazali zdolność hamowania aktywności COX-1 i COX-2 w zakresie 27,5-33%, przy zastosowaniu homogenatu o stężeniu 100  $\mu\text{g}$ .

Biorąc pod uwagę terapię oraz profilaktykę przeziębień, istotne są właściwości przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne *Rubus idaeus* L. Kwas elagowy obecny w owocach wszystkich *Rosaceae*, obok właściwości przeciwwirusowych i przeciwbakteryjnych, wykazuje również właściwości przeciwnowotworowe i antyoksydacyjne. Jego zawartość w różnych odmianach malin waha się w granicach 38-118 mg/100 g świeżego produktu [31]. Zaobserwowano, że kwas elagowy zwiększa działanie oksacylii, klindamycyny i daptomycyny na szczep *Staphylococcus aureus*, a także wpływa hamująco na wytwarzanie przez szczep gronkowca biofilmu [38].

### Produkty zbożowe – immunomodulujące właściwości $\beta$ -glukanu

Produkty zbożowe posiadają ogromną zaletę – zawierają całą gamę podstawowych składników pokarmowych: białka, tłuszcze, węglowodany, witaminy i sole mineralne oraz błonnik [39]. Zawarty w produktach zbożowych błonnik ( $\beta$ -glukan), bierze udział w procesach naprawczych, detoksykacyjnych, metabolicznych oraz korzystnie oddziałuje na kondycję organizmu, przeciwdziałając stanom patologicznym. Źródłem  $\beta$ -glukanu są ziarna zbóż (owies, jęczmień, pszenica, żyto i sorgo), a także grzyby, drożdże, algi, bambus i niektóre bakterie patogenne [40]. Spośród zbóż jęczmień i owies zawierają najwięcej  $\beta$ -glukanu (odpowiednio 2,5-11,3% i 2,2-7,8%); zaraz za nimi plasuje się żyto (1,2-2,9%), pszenica (0,4-1,4%), sorgo (0,1-1,0%) i ryż (0,04%) [41].  $\beta$ -glukany obecne są przede wszystkim w zewnętrznych warstwach ziarniaków zbożowych, głównie w warstwie aleuronowej. Zbożowy  $\beta$ -glukan jest liniowym homopolisacharydem reszt D-glukopiranozylowych, połączonych za pomocą dwóch wiązań  $\beta$ -(1-4) i  $\beta$ -(1-3). Wiązania  $\beta$ -(1-4) w homopolisacharydzie występują grupowo i są podzielone pojedynczymi wiązaniami  $\beta$ -(1-3) [39, 42].

W ostatnim czasie poświęcono wiele uwagi właściwościom immunomodulującym  $\beta$ -glukanu. W przeprowadzonych dotąd badaniach potwierdzono jego zdolność do podnoszenia odporności organizmu na infekcje, do synergii z antybiotykami, jako czynnika

wspomagającego terapię przeciwnowotworową [42]. Badania *in vitro* potwierdziły wzrost wydzielania cytokin przez makrofagi stymulowane  $\beta$ -glukanem. Inkubacja mysich makrofagów wraz z owsianym  $\beta$ -glukanem, spowodowała wzrost sekrecji IL-1 oraz TNF- $\alpha$ . Owsiany  $\beta$ -glukan zwiększał również aktywność fagocytarną makrofagów. Frakcje ryżowego  $\beta$ -glukanu również wpływały na wytwarzanie TNF- $\alpha$  przez monocyty ludzkie. Ponadto zbożowy  $\beta$ -glukan powodował zwiększenie ekspresji cytokin (IL-2, INF- $\gamma$ , IL4) przez mysie komórki śledziony [41].

$\beta$ -glukany owsiane wykazują właściwości przeciwpasożytnicze, przeciwbakteryjne oraz przeciwwirusowe. Wykazano, że podawanie myszom  $\beta$ -glukanu w dziennej dawce 3 mg przez 10 dni przed zakażeniem *Eimeria vermiformis*, przyczyniło się do zwiększenia wydalania cyst, zmniejszenia objawów klinicznych infekcji, zmniejszenia śmiertelności oraz ograniczenia spadku masy ciała u zarażonych zwierząt. U myszy immunokompetentnych wzrósł poziom jelitowych antymerozoitowych IgA oraz obniżył się poziom sekrecji IL-4 z komórek węzłów chłonnych krezki [41].

Badania wykazują, że za immunostymulujące działanie  $\beta$ -glukanów odpowiada obecność wiązań  $\beta$ -(1-3) glikozydowych. Mechanizm immunomodulacyjnego działania polega na przyłączaniu  $\beta$ -glukanu do specyficznych receptorów obecnych na makrofagach, limfocytach T i B oraz neutrofilach. Te komórki efektorowe rozpoznają strukturę  $\beta$ -glukanu za pomocą swoistych receptorów, co w efekcie uruchamia komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną. Dochodzi do wydzielania cytokin, pobudzających aktywność makrofagów i limfocytów T, co skutkuje fagocytozą patogenu, produkcją przeciwciał oraz cytokin IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ .  $\beta$ -glukan oddziałuje głównie na komórki pierwszej linii obrony (makrofagi), które niszczą czynniki chorobotwórcze [40, 41, 43, 44]. Aktywowane makrofagi rozkładają polisacharydy glukozowe i uwalniają w postaci aktywnych fragmentów, wiążących się z powierzchnią neutrofilii. Następuje aktywacja układu dopełniacza alternatywnym szlakiem aktywacji. Patogen aktywujący zostaje opłaszczony składnikiem C3 dopełniacza, a dokładnie jego składnikiem C3b. Fragment C3b ulega proteolizie do fragmentu iC3b, który odpowiada za przyłączenie opsonizowanych patogenów do receptorów iC3 komórek fagocytarnych i komórek NK [44]. Ważną cechą  $\beta$ -glukanu pochodzącego z owsa są jego właściwości prebiotyczne.  $\beta$ -glukan będąc pożywką dla bakterii probiotycznych, pod ich wpływem ulega częściowemu rozpadowi w świetle jelita grubego do kwasów organicznych, tj. octowego, butyrylowego oraz propionowego. Kwas butyrylowy stymuluje układ odpornościowy jelita grubego oraz hamuje rozwój bakterii kancerogennych, natomiast kwas propionowy charakteryzuje się właściwościami przeciwzapalnymi, przeciwbólowymi i pleśniobójczymi.



$\beta$ -glukany zbóż są naturalną częścią naszej codziennej diety. W ostatnim czasie Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA – *European Food Safety Authority*) potwierdził oświadczeniem zdrowotnym, ich zdolność do redukcji poziomu cholesterolu. Agencja Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) przyjęła, że codzienne spożycie 3 g  $\beta$ -glukanów w połączeniu z 30-35 g włókna pokarmowego, przyniesie efekty żywieniowe oraz zapewni wzrost aktywności układu odpornościowego i ochronę przed infekcjami [42].

### Cytrusowe flawonoidy i olejki eteryczne

Pośród owoców należących do rodzaju *Citrus* (*Rutaceae*) znajduje się m.in. cytron (*Citrus medica*), cytryna (*Citrus limon*), limonka (*Citrus aurantifolia*), pomelo (*Citrus maxima*), pomarańcze (*Citrus aurantium*), mandarynki (*Citrus reticulata*), grejpfrut (*Citrus aurantium Macfad*). Wiele prowadzonych dotychczas badań podkreśla, że spożywane cytrusy wywierają korzystne działanie na organizm człowieka. Cytrusy są bogatym źródłem witamin, minerałów, olejków eterycznych, karotenoidów i błonnika. Flawonoidy cytrusowe w owocach obecne są w postaci glikozydów i aglikonów. Wśród flawonoidów, soki i świeże owoce zawierają: hesperydyne, neohesperydyne, hespetytyne, naringeninę, naringinę, rutynę, diosminę, nobilitynę, kwercetynę, i apigeninę. Oprócz witaminy C obecne w cytrusach są witaminy z grupy B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_6$ ), witamina A i składniki mineralne (K, Ca, Mg, P, Zn, Se). Ponadto cytrusy obfitują w olejki eteryczne, z których w największej ilości występuje limonen. Za nim plasuje się terpinen, cytral, linalol i wiele innych [45, 46].

Wśród owoców cytrusowych właściwości zdrowotne przypisuje się związkom aktywnym zawartym w cytrynie (*Citrus lemon* L.) Jej korzystne działanie wynika z wysokiej zawartości witaminy C oraz flawonoidów. Owoce cytryny są istotnym produktem w zrównoważonej diecie, szczególnie ze względu na jej istotną rolę w prewencji chorób takich jak otyłość, cukrzyca, chorób układu krążenia czy niektórych typów nowotworów [46]. Obecna w owocach cytryny apigenina, kwercetyna i naryngenina wykazują działanie przeciwzapalne, którego mechanizm polega na hamowaniu aktywności LOX-5 (5-lipooksygenazy) i COX-2. Flawonoidy te blokując COX-2, przyczyniają się do zmniejszenia syntezy  $PGE_2$ ,  $LTB_4$  i  $TXA_2$ , co w efekcie hamuje napływ leukocytów, reguluje napięcie naczyń włosowatych i zmniejsza stan zapalny [13, 47]. Kwercetyna ogranicza również ekspresję TNF- $\alpha$  oraz IL-1 $\alpha$ . Mechanizm ten tłumaczy się modulacją NF- $\kappa$ B w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej przez kwercetynę, co w efekcie hamuje geny ekspresji TNF- $\alpha$  [48]. Cytryna oraz pozostałe cytrusy zawierają bogaty w grupy metylowe flawonoidy – nobiletynę. Nobiletyna tłumaczy produkcję IL-1 oraz

$PGE_2$  przez ludzkie komórki błony maziowej. Dodatkowo zmniejsza ekspresję COX-2, nie wpływając na wydzielanie COX-1. Nobiletyna indukuje również produkcję cytokin prozapalnych IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 przez makrofagi indukowane LPS. Hamuje również ekspresję metaloproteina macierzy pozakomórkowej, a także zwiększa syntezę inhibitorów tkankowych TIMP-1. Działanie nobiletyny jest dwufunkcyjne, co oznacza że hamuje IL-1, TNF- $\alpha$ ,  $PGE_2$ , a także aktywuje systemy układu immunologicznego [49].

W badaniach prowadzonych przez Kil-Nam K i wsp. [50] wykazano przeciwzapalne właściwości olejków eterycznych cytronu (*Citrus medica* L.). Olejki eteryczne cytronu hamują proces zapalny poprzez inhibicję aktywności COX-2, a następnie produkcji  $PGE_2$ . Wydaje się, że właściwości przeciwzapalne można przypisać składowej cytrusowych olejków eterycznych – limonenowi. Limonen jest jednym z najczęściej występujących w przyrodzie terpenów i jest obecny w pomarańczach, mandarynkach, cytrynie, limonce oraz grejpfrutach. Ponadto olejki eteryczne cytronu znacząco obniżają wytwarzanie cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  i IL-6 przez makrofagi stymulowane lipo polisacharydem. Zdolność do inhibicji mediatorów zapalenia może być kluczem do zwalczania tego procesu. Mechanizm działania olejków eterycznych *Citrus medica* polega na blokowaniu fosforylacji komponentów NF- $\kappa$ B: białka p65 i I $\kappa$ -B $\alpha$ . NF- $\kappa$ B odgrywa kluczową rolę w regulacji genów życia komórki oraz ekspresji prozapalnych enzymów i cytokin, takich, jak iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6. Blokada aktywności NF- $\kappa$ B w jądrze makrofagów hamuje ekspresję iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6. Zatem, supresyjne działanie cytrusowych olejków eterycznych na ekspresję COX-2 i iNOS może wynikać z inhibicji NF- $\kappa$ B.

### Właściwości immunomodulujące produktów pszczelich

Produkty pszczele jak i dyscyplina, która została stworzona na ich gruncie cieszy się ogromnym zainteresowaniem świata nauki. Obecnie apiterapia zajmuje znaczącą pozycję wśród współczesnych metod leczenia. Do najcenniejszych produktów przeznaczonych do terapii należą miód i propolis [51].

#### Miód

Według przekazów historycznych miód był jednym z najstarszych produktów wykorzystywanych zarówno do spożycia, jak i leczenia. Miód jest produktem pszczelim wytwarzanym z nektaru kwiatowego, spadzi lub obu tych surowców. Chemiczny skład jakościowy i ilościowy miodu jest bardzo zróżnicowany i zależy m.in. od gatunku rośliny, z której pszczoły pozyskiwały nektar bądź spadź. W różnych typach miodu zidentyfikowano ok. 300 składników. Wśród substancji organicznych i nieorganicznych znajdują się:

woda, monosacharydy i oligosacharydy, polisacharydy, kwasy organiczne, globuliny, albuminy i aminokwasy, karotenoidy, flawonoidy, enzymy, a także witaminy (kwas nikotynowy, C, z grupy B) i biopierwiastki (K, P, Mg, Ca) [52].

Przeprowadzone dotąd badania dowodzą, że miód pszczeli wpływa korzystnie na wskaźniki biochemiczne i hematologiczne organizmu ludzkiego. Usprawnia on funkcje układu czerwokrwinkowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego i immunologicznego, metabolizm lipidów i węglowodanów, nerek i wątroby [53]. Liu JR i wsp. [54] w badaniu nad właściwościami przeciwzapalnymi wielokwiatowych miodów leśnych dowiedli, że mają one znaczący wpływ na poziom IL-8. IL-8 jest wydzielana przez wiele typów komórek, m.in. monocytów, neutrofile, komórki nabłonkowe, fibroblasty, komórki śródbłonna, mezotelialne oraz komórki nowotworów. Wzrost jej ekspresji towarzyszy przewlekłym stanom zapalnym, łuszczycy, POChP, RZS, nowotworom oraz zwiększa się wraz ze wzrostem aktywności choroby. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że miód hamuje sekrecję IL-8, co pociąga za sobą ograniczenie stanu zapalnego i prawdopodobnie hamuje przerzutowość niektórych nowotworów. Za działanie immunomodulacyjne miodu odpowiadają jego aktywne składniki: białka royal jelly-1, endotoksyny, kwasy fenolowe, flawonoidy i kwas elagowy. Jednak molekularny mechanizm działania miodu pozostaje wciąż niejasny.

Przyjmowanie diety wzbogaconej w miód w ilości 2,2 g/kg m.c. przez dwa tygodnie spowodowało zwiększenie puli neutrofilów, eozynofiliów oraz monocytów. Miód przejawiał również aktywność w stymulowaniu monocytów do wydzielania TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6. Czynniki martwicy nowotworów stymulują przemianę monocytów w makrofagi oraz pobudza makrofagi do fagocytozy. Przypuszczalnie ekspresję cytokin indukują glikozylowane białka. Wydaje się więc, że regularne przyjmowanie miodu powoduje wzrost odporności nieswoistej poprzez pobudzenie wzrostu komórek żernych [55, 56]. Miód aplikowany dożylnie zdrowym owcom w dawce 25 g co 10 dni wyraźnie obniżał poziom limfocytów we krwi, nawet o 42%. Natomiast u osób przyjmujących regularnie wraz z dietą miód w ilości 1,2 g/kg m.c. liczba limfocytów w surowicy krwi nie zmieniła się. Z kolei poziom immunoglobuliny IgE w surowicy krwi obniżył się o 33%. Miód podawany doustnie w dawce 1,2 g/kg m.c. w postaci rozpuszczonej w wodzie przyczynił się do obniżenia poziomu prostaglandyn PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>- $\alpha$  oraz tromboksanu B<sub>2</sub> w przeciągu trzech godzin po podaniu. Wpływ miodu na limfocyty, przeciwciała IgE oraz prostaglandyny może świadczyć o jego działaniu immunosupresyjnym. Właściwości immunosupresyjne miodu mogą więc zmniejszać ryzyko powstania reakcji alergicznych, wynikających z połączenia

immunoglobuliny E ze swoistymi antygenami. Dodatkowo miód ogranicza aktywność cyklooksygenaz w granulocytach zasadochłonnych, co prowadzi do zmniejszenia poziomu prostaglandyn, odgrywających istotną rolę w przebiegu reakcji alergicznych [53, 57].

Lekarze bułgarscy na poprawę samopoczucia zalecają spożywanie przez okres 1-2 miesięcy 100-120 g miodu dziennie na pół godziny przed posiłkami w trzech dawkach po 30, 60 i 30 g. W chorobach ze strony układu sercowo-naczyniowego zaleca się 1-2 łyżek stołowych miodu trzy razy dziennie, przez okres 1-2 miesięcy. Większość źródeł podaje, że dzienna dawka miodu powinna mieścić się w zakresie 70-120 g i być przyjmowana długotrwale (2-3 miesięcy). W przypadku infekcji z przeziębienia stosowanie miodu najlepsze efekty daje na początku stanu chorobowego. Podczas leczenia stopniowo ustępuje ból gardła, chrypka, kaszel i podwyższona temperatura ciała. Leczenie miodem można zastosować również w przewlekłych i ostrych stanach zapalnych gardła, ostrych i przewlekłych zapaleniach migdałków oraz zapaleniach nosogardzieli [56, 58]. Pamiętać należy, żeby nie podawać miodu dzieciom poniżej 1 roku życia ze względu na ich słabą odporność przeciwko *Clostridium botulinum* (potencjalne zanieczyszczenie miodu), która prowadzić może do botulizmu u niemowląt.

### **Propolis – lek z pasieki**

Propolis, inaczej kit pszczeli, jest naturalnym kompleksem biologicznym wytworzonym przez pszczoły składającym się z roślinnych substancji żywicznych, pyłku kwiatowego, wosku pszczelego, wydzieliny gruczołowej pszczoł, substancji garbnikowych i lotnych. Związki występujące w propolisie są bardzo zróżnicowane. Wśród estrów aromatycznych miodu wymienia się: estry etylowe kwasu cyjanonowego, kawowego i fenylometylowe kwasu benzoowego. Kwasy aromatyczne obejmują: kwas cyjanonowy, kawowy, ferulowy, salicylowy, benzoowy. Do flawonoidów zaliczane są m.in.: chryzyna, tektochryzyna, pinostrobin, apigenin, kempferol, galamina. Obok wymienionych związków w propolisie obecne są związki lotne, węglowodory, alkohole triterpenowe, enzymy i mikroelementy [59]. Wyciągi z propolisu wykazują silne działanie przeciwutleniające, uspokajające, hepatoprotekcyjne, przeciwpróchnicze, przeciwzapalne oraz przeciwdrobnoustrojowe i stymulujące układ odpornościowy. Koncentraty propolisowe wykazują działanie lecznicze w dawce 600 mg/dzień. Natomiast w przypadku dziennej suplementacji zaleca się dla osób dorosłych 180 mg, a dla dzieci 45 mg koncentratu propolisowego [53]. Propolis znalazł zastosowanie w leczeniu ran, oparzeń, hemoroidów, chorób ginekologicznych i położniczych oraz regeneracji błon śluzowych [60].



Badania Bachiega i wsp. [61] wykazały, że propolis wpływa na zwiększenie wydzielania IL-1 $\beta$  przez makrofagi, co sugeruje jego działanie immunostymulujące. Wydaje się, że immunomodulacja propolisu wynika z synergistycznego działania jego składników. Mechanizm immunomodulacyjnego działania propolisu polega na pobudzaniu ekspresji receptorów *Toll-like* (TLR2 i TLR4) oraz cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-6) przez makrofagi i komórki śledziony. U obciążonych myszy propolis wywierał efekt przeciwdziałający hamowaniu ekspresji TLR2 i TLR4. Lopes Mochando i wsp. [62] zauważyli, że ekstrakty propolisu podawane w zapaleniu płuc, indukowanym lipopolisacharydem, powodowały zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych IL-6 i TNF- $\alpha$ , a zwiększały poziom TGF- $\beta$  i IL-10, co może wyjaśniać ograniczenie zapalenia. Ekstrakty propolisowe wykazują lokalne i systemowe działanie przeciwzapalne wynikające z właściwości immunomodulujących. Ograniczanie procesu zapalenia płuc wynika prawdopodobnie z synergicznego działania związków zawartych w propolisie.

Propolis znalazł również zastosowanie we wspomaganiu terapii osób zakażonych HIV. Kit pszczeli w badaniach *in vitro* hamował replikację wirusa HIV oraz wzmacniał odpowiedź immunologiczną. Częściowy mechanizm przeciwwirusowego działania propolisu wynika z hamowania połączenia wirusa z limfocytom. Propolis wykazuje również wysoką aktywność w ograniczeniu rozkładu limfocytów T CD4 indukowanego przez białko Nef, będące czynnikiem rozwoju AIDS. Białko Nef powoduje śmierć komórek tkanki limfoidalnej w czasie infekcji HIV, a w efekcie osłabienie układu odpornościowego i wzrost wirulencji wirusa HIV. Dodatkowo propolis w stężeniu 7,4  $\mu$ g/ml wzmacnia działania zidowudyny. Składnikiem wykazującym właściwości przeciwwirusowe propolisu jest triterpen – kwas 3-oksoolean-18-en-28-owy [60].

Propolis jest naturalnym i nietoksycznym kompleksem, który jest obiecującym kandydatem do terapii wielu chorób, jednak należy udowodnić jego skuteczność w dalszych badaniach klinicznych.

### Immunomodulacyjny wpływ probiotyków i prebiotyków na układ odpornościowy

Termin probiotyki wg WHO oznacza żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny efekt zdrowotny. Do szczepów probiotycznych należą przede wszystkim bakterie kwasu mlekowego *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*. Do probiotyków zaliczane są również drożdżaki *Saccharomyces boulardii* [63]. Przeprowadzone dotąd badania dowiodły, że szczepy probiotyczne wykazują właściwości terapeutyczne w leczeniu i profilaktyce chorób, w których następuje nieprawidłowa aktywacja układu odpornościowego [64]. Źródło probiotyków stanowią preparaty farmaceutyczne, suplementy diety,

a także produkty spożywcze, jak: jogurty, kefir i napoje fermentowane [65].

Postuluje się, że suplementacja probiotykami może wyzwać jeden z trzech mechanizmów ich działania: zmianę mikrobioty jelit, pozytywne oddziaływanie na barierę śluzówkową jelit lub modulację odpowiedzi immunologicznej poprzez oddziaływanie z układem immunologicznym przewodu pokarmowego (GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*) [66]. Dostępne dane sugerują, że mechanizm działania probiotyków jest unikatowy dla każdego szczepu. Każdy szczep probiotyczny posiada charakterystyczne dla siebie właściwości, które nie mogą być ekstrapolowane na inne gatunki. Działanie probiotyków jest również uzależnione od dawki oraz częstości ich przyjmowania [66, 67].

Uważa się, że probiotyczne szczepy wywierają korzystny wpływ na układ immunologiczny, dzięki działaniu podobnym do mikroorganizmów jelitowych. Oddziaływanie probiotyków na układ odpornościowy jest wielokierunkowe: pobudzają komórki układu immunologicznego do produkcji cytokin, ograniczają ekspresję mediatorów reakcji uczuleniowych, indukują produkcję przeciwciał sIgA, pobudzają limfocyty T do odpowiedzi na antygen oraz uszczelniają barierę jelitową [64, 65]. Probiotyki indukując mechanizmy odpornościowe nie aktywują odpowiedzi skierowanej przeciwko sobie. Dzieje się tak poprzez rozpoznawanie probiotyków przez receptory PPRs (np. TLR, DN-SIGN) oraz hamowanie degradacji inhibitora czynnika NF- $\kappa$ B [68]. Mikroorganizmy probiotyczne aktywują komórki układu immunologicznego poprzez aktywację receptorów TLR (*Toll-like receptor*) obecnych na enterocytach oraz niedojrzałych komórkach dendrytycznych. Receptory TLR rozpoznają charakterystyczne struktury ścian drobnoustrojów: receptory TLR2 identyfikują fragmenty peptydoglikanu oraz kwas lipotejchowy bakterii Gram(+), TLR4 lipopolisacharydy bakterii Gram(-), TLR5 flagelinę, natomiast TLR9 niemetylowane sekwencje CpG. Dojrzewające komórki dendrytyczne pobudzają regulatorowe limfocyty T, odpowiedzialne za modulowanie odpowiedzi immunologicznej oraz kontrolę układu odpornościowego poprzez oddziaływanie supresyjne [64, 69, 70].

Dowodzono, że szczepy probiotyczne *Lactobacillus* pobudzają komórki dendrytyczne poprzez receptor pektynowy DN-SIGN (*dendritic cell-specific intercellular adhesion molekulę 3-grabbing non-integrin*). Efektem jest aktywacja regulatorowych limfocytów T i produkcja cytokiny IL-10 [64].

Mechanizm działania *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* na układ immunologiczny opiera się na pobudzeniu limfocytów T, zwiększeniu ekspresji receptorów biorących udział w procesie fagocytozy (CR1, CR3, Fc $\gamma$ RI, Fc $\alpha$ R), oddziaływaniu na stres oksydacyjny i właściwości bakteriofagocytarne neutrofilów. Dodatkowo



szczyty te zwiększają syntezę sIgA i IgG oraz modulują wytwarzanie cytokin IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ - $\alpha$  [69, 71].

Probiotyki odgrywają również istotną rolę w utrzymaniu równowagi cytokinowej Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>, dzięki czemu mogą wywierać korzystny efekt na przebieg reakcji zapalnych i alergicznych. W przypadku reakcji alergicznych w zależności od dawki mieszaniny probiotyków obserwuje się ograniczenie sekrecji cytokin Th<sub>2</sub> (IL-4, IL-5, IL-13) oraz wzrost wydzielania INF- $\gamma$  przez limfocyty Th<sub>1</sub> i IL-10 przez regulatorowe limfocyty T [69]. Zastosowanie probiotyków u pacjentów krytycznie chorych zagrożonych powikłaniami infekcyjnymi przyczyniło się do poprawy integralności jelit i przywrócenia równowagi cytokinowej Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>. Mianowicie po 21-dniowej suplementacji zmniejszyła się ilość cytokin INF- $\gamma$  i IL-12p40 (Th<sub>1</sub>), natomiast zwiększyło się stężenie cytokin właściwych dla Th<sub>2</sub>: IL-4 i IL-10 [66].

Jednym z głównych efektów działania probiotyków, uznanym niedawno, jest regulacja wytwarzania defensyn. Defensyny, to naturalne wytwarzane w organizmie peptydy przeciwbakteryjne. Niektóre probiotyki jak *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Pedococcus pentosaceus* indukują ekspresję defensyny-2 [66].

Mechanizm oddziaływania probiotyków na funkcję nabłonka jelitowego i integralność bariery jelitowej polega m. in. na regulowaniu produkowania białek obwódki zamykającej – okludyny i OZ-1. Następuje zmniejszenie translokacji bakterii i produktów bakteryjnej przemiany materii, co w efekcie zapobiega wytwarzaniu cytokin prozapalnych i reguluje wytwarzanie NO i wolnych rodników tlenowych w wątrobie i obwodowo [72].

Stosowanie probiotyków jest powszechnie uznawane za bezpieczne, o czym świadczy przyznanie przez FDA statusu GRAS (*Generally Recognised As Safe* – „uważane za bezpieczne”). Odstąpienie od stosowania bakterii probiotycznych lub zachowanie ostrożności jest uzasadnione u osób z niedoborem odporności, krytycznie chorych, wcześniaków, pacjentów żywionych dojelitowo czy z niewydolnością narządową [73]. Należy również podkreślić, że pomimo dostępności danych naukowych wykazujących immunostymulujące działanie mikroorganizmów probiotycznych EFSA wyraziła negatywną opinię i nie zaakceptowała tej tezy [74]. Skutecznej, minimalnej dawki probiotyków niestety dotąd nie określono. Dawki bakterii probiotycznych stosowane w badaniach i produktach wahają się w zakresie 10<sup>6</sup>-10<sup>10</sup> CFU. Niektóre badania kliniczne zakładają, że skuteczna dawka to 5-10 x 10<sup>9</sup> CFU. Zasadnym więc wydaje się stosowania probiotyków w dawce, która w badaniu przeprowadzonym na ludziach dawała korzystny efekt zdrowotny [73].

Niezbędne do działania probiotyków są fermentujące w przewodzie pokarmowym prebiotyki. Prebiotyki stanowią składniki pożywienia, które podlegają procesowi trawienia w przewodzie pokarmowym oraz selektywnie indukują aktywność i wzrost korzystnej dla organizmu mikroflory jelitowej. Fruktany (substancje probiotyczne), to niestrawiona skrobia oraz nieskrobiowe polisacharydy i oligosacharydy. Najpopularniejsze są fruktooligosacharydy (FOS), do których należy inulina i oligofruktoza. We fruktooligosacharydy bogate są szparagi, czosnek, cykorcia, cebula, miód, banany, pomidory, pszenica, jęczmień, żyto, karczochy, buraki. Efekt zdrowotny prebiotyków uzyskiwany jest przy dawce 4 g/dobę [74]. Odpowiednia podaż probiotyków wraz z fruktanami wpływa na utrzymanie prawidłowej mikrobioty jelitowej, obniża ryzyko zakażeń w przewodzie pokarmowym, a także zaburzeń motoryki jelit. Regularne przyjmowanie prebiotyków, takich jak FOS czy inulina, poprawia funkcje fizjologiczne, promuje rozwój prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, a także zmniejsza reakcje alergiczne [75]. Badania wykazały, że dieta bogata w inulinę i oligofruktozy podana gryzoniom, prowadzi do ogólnej poprawy stanu zdrowia tych zwierząt. Natomiast duża ilość inuliny i oligofruktozy podawana myszom wraz z dietą, wpływała na wzrost aktywności fagocytarnej makrofagów otrzewnowych, zwiększenie aktywności śledzionowych NK oraz zmniejszenie IgA w kale. Dowiedziono również, że dieta bogata w FOS lub inulinę powoduje wzrost IL-10 oraz INF-c w kępkach Peyera. Sugeruje to, że suplementacja prebiotykami stymuluje aktywność subpopulacji limfocytów T oraz komórek dendrytycznych w przewodzie pokarmowym. Ponadto dieta zawierająca fruktany zwiększa odporność organizmu na infekcje *Salmonella* i *Listeria*, a także chroni przed rozwojem nowotworu, co przejawia się w zwiększonej aktywności komórek NK i makrofagów [76].

## Podsumowanie

Obecnie celem nauk biomedycznych jest poszukiwanie i identyfikacja bezpiecznych związków, pozbawionych efektów ubocznych, które mogą być stosowane w leczeniu ludzi. Omówione naturalne związki pochodzenia roślinnego posiadają różnorodne zdolności immunostymulujące przebadane w wielu placówkach naukowych. Udowodniono, że leki pochodzenia naturalnego mogą być skutecznym środkiem wspomagającym terapię wielu schorzeń nie tylko w osłabionej odporności organizmu, ale również w prewencji wielu chorób u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym. Należy jednak pamiętać, że w skład tych leków wchodzi szereg substancji o silnym i wielokierunkowym działaniu, dlatego nie można stosować ich zbyt często, zbyt długo i w zbyt dużych dawkach.

## Piśmiennictwo / References

1. Paśnik J, Zeman K. Możliwości immunoprofilaktyki u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych – naturalne immunostymulatory. *Klin Pediatr* 2012, 20(1): 5-9.
2. Zapała Ł, Lasek W. Naturalne immunostymulatory egzogenne. *Post Biol Komórki* 2007, 34(3): 581-594.
3. Kukłowicz A, Steinka I. Aloes – możliwość wykorzystania jako suplementu diety. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(4): 632-636.
4. Zamiara K. Aloes – jego tajemnicza moc. *Farm Pol* 2010, 66(7): 495-497.
5. Roge A, Warwas M. Stężenie polisacharydów a aktywność antyoksydacyjna w preparatach aloesu. *Farm Pol* 2010, 66(9): 593-597.
6. Chow JT, Williamson DA, Yates KM, Goux JW. Chemical characterization of the immunomodulating polysaccharide of *Aloe vera* L. *Carbohydr Res* 2005, 340(6): 1131-1142.
7. Białas-Chromiec B, Skopińska-Różewska E, Strzelecka H i wsp. Immunomodulacyjne właściwości Biostyminy – wodnego wyciągu z liści roślin trzyletnich *Aloe arborescens* Mill. *Onkol Pol* 2000, 3(2): 85-89.
8. Glatthaar-Saalmuller B, Michalak A, Bastian P, Fal AM. Ocena aktywności przeciwwirusowej in vitro preparatów Biostymina i Bioaron C względem ludzkiego rhinowirusa (HRV14). *Post Fitoter* 2012, 3: 156-161.
9. Medicines Complete. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/search.htm?q=aronia> (04.04.2013).
10. Wolski T, Kalisz O, Prasał M, Rolski A. Aronia czarnoowocowa – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot – zasobne źródło antyoksydantów. *Post Fitoter* 2007, 3: 145-154.
11. Sikora J, Markowicz M, Mikiciuk-Olasik E. Rola i właściwości lecznicze aronii czarnoowocowej w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Bromat Chem Toksykol* 2009, XLII(1): 10-17.
12. Zielińska-Przyjemka M, Olejnik A, Grajek W. Wpływ soku z buraka ćwikłowego i aronii in vitro na metabolizm tlenowy i apoptozę ludzkich granulocytów obojętnochłonnych. *Żywn Nauk Technol Jakość* 2007, 51(2): 174-186.
13. Saluk-Juszczak J. Antocyjany jako składnik żywności funkcjonalnej stosowanej w profilaktyce chorób układu krążenia. *Post Hig Med Dośw* 2010, 64: 451-458.
14. Prokhorov EV, Ostrowskiy IM, Belskaya EA i wsp. Skuteczność stosowania preparatu Bioaron C w trakcie leczenia nawracającego zapalenia oskrzeli u dzieci. *Sowriemiennaja Peditrija* 2011, 37(3): 81-83.
15. Kołodziej B, Drożdżal K. Właściwości przeciwtleniające kwiatów i owoców bzu czarnego pozyskiwanego ze stanu naturalnego. *Żywn Nauk Technol Jakość* 2011, 77(4): 36-44.
16. Nowak G, Nawrot J. Surowce roślinne i związki naturalne stosowane w chorobach układu oddechowego. *Herba Pol* 2009, 5(4): 178-213.
17. Janeczko Z. Immunofarmakologiczne właściwości flawonoidów. [w:] Rola immunomodulatorów pochodzenia naturalnego w zapobieganiu i leczeniu chorób. Sawicki AK, Skopińska-Różewska E (red). *Medyk*, Warszawa 2003: 75-78.
18. Lifschitz C. Grypa – fakty i sposoby leczenia. *Stand Med Pediatr* 2011, (8): 703-710.
19. Roschek Jr. B, Fink RC, McMichael MD, et al. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro. *Phytochemistry* 2009, 70(10): 1255-1261.
20. Bany J. Mechanizmy działania przeciw pasożytniczemu niektórym substancji pochodzenia naturalnego. [w:] Rola immunomodulatorów pochodzenia naturalnego w zapobieganiu i leczeniu chorób. Sawicki AK, Skopińska-Różewska E (red). *Medyk*, Warszawa 2003: 155-172.
21. Dębski B, Milner JA. Molekularne mechanizmy przeciwnowotworowego działania czosnku; rola reaktywnych form tlenu. *Bromat Chem Toksykol* 2007, XL(3): 223-228.
22. Marciniak K, Włodarczyk-Marciniak B. Przeciwnowotworowe właściwości czosnku. *Post Fitoter* 2008, 2: 90-95.
23. Kwiecień H. Chemia i aktywność biologiczna czosnku (*Allium sativum*). *Wiad Chem* 2008, 62(9-10): 901-942.
24. Kędzia A. Przeciwnowotworowe właściwości czosnku (*Allium sativum* L.). *Post Fitoter* 2010, 1: 46-52.
25. Kwiecień M, Winiarska-Mieczan A. Czosnek jako zioło kształtujące właściwości prozdrowotne. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(4): 810-812.
26. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of (*Zingiber officinale* Roscoe). A review of recent research. *Food Chem Toxicol* 2008, 45(2): 409-420.
27. Newereli-Guz J, Pych M. Właściwości przeciwtleniające imbiru (*Zingiber officinale* Roscoe). *Zesz Nauk AM w Gdyni* 2012, 73: 28-33.
28. Piechal A, Widy-Tyszkiewicz E, Blecharz-Klin K. Imbir (*Zingiber officinale*) we współczesnej terapii. *Przew Lek* 2004, 5: 34-43.
29. Zhou H, Deng Y, Xie Q. The modulatory effect of the volatile oil of ginger on the cellular immune response in vitro and in vivo mice. *J Ethnopharmacol* 2006, 105: 301-305.
30. Baraniak J, Kania M. Wybrane surowce zielarskie o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwreumatycznym. *Post Fitoter* 2011, 2: 94-99.
31. Krauze-Baranowska M, Majdan M. Owoce malin – źródło cennych leczniczo metabolitów wtórnych i witamin. *Panacea* 2009, 26(1): 14-15.
32. Medicines Complete. Herbal Medicines. Raspberry. [http://www.medicinescomplete.com/mc/herbals/current/HBL1000736716.htm?q=malina&t=search&ss=text&p=1#\\_hit](http://www.medicinescomplete.com/mc/herbals/current/HBL1000736716.htm?q=malina&t=search&ss=text&p=1#_hit) (04.04.2013).
33. Gryszczyńska B, Iskra M, Gryszczyńska A, Budzyń M. Aktywność przeciwtleniająca wybranych owoców jagodowych. *Post Fitoter* 2011, 4: 256-274.
34. Krauze-Baranowska M. Owoce maliny – właściwości dietetyczne i lecznicze. *Panacea* 2007, 21(4): 22-23.
35. Czech A, Rusinek E, Merska M. Zawartość wybranych biopierwiastków w owocach i sokach z owoców jagodowych. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(4): 836-839.
36. Bowen-Forbes CS, Zhang Y, Nair GM. Anthocyanin content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties of blackberry and raspberry fruits. *J Food Compos Anal* 2010, 23: 554-560.
37. Seeram NP, Momin RA, Nair MG, Bourquin LD. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides in cherries and berries. *Phytomedicine* 2001, 8: 362-369.
38. Paszkiewicz M, Budzyńska A, Różalska B, Sadowska B. Immunomodulacyjna rola polifenoli roślinnych. *Post Hig Med Dośw* 2012, 66: 637-646.
39. Harasym J. Beta-glukan z owsa. *e-Biotechnologia.pl* 2011. <http://www.e-biotechnologia.pl/Artykuly/beta-glukan/> (04.04.2013).



40. Jurczyńska E, Saczko J, Kulbacka J i wsp. Beta-glukan, jako naturalny antykarcyngen. *Pol Merk Lek* 2012, XXXIII(191): 217-220.
41. Rieder A, Samuelsen AB. Do cereal mixed-linked  $\beta$ -glucans possess immunomodulating activities. *Mol Nutr Food Res* 2012, 56: 536-547.
42. Gibiński M.  $\beta$ -glukany owsa jako składniki żywności funkcjonalnej. *Żywn Nauk Technol Jakość* 2008, 57(2): 15-29.
43. Andersson KE, Hellstrand P. Dietary oats and modulation of atherogenic pathways. *Mol Nutr Food Res* 2012, 56: 1003-1013.
44. Saluk-Juszczak J, Królewska K.  $\beta$ -glukan drożdży *Saccharomyces cerevisiae* – naturalny stymulator układu immunologicznego. *Kosmos* 2010, 59(1-2): 151-160.
45. Arias BA, Ramon-Laca L. Pharmacological properties of citrus and their ancient and medieval uses in Mediterranean region. *J Ethnopharmacol* 2005, 97: 89-95.
46. Gonzales-Molina E, Dominguez-Perles R, Moreno DA, Garcia-Viguera C. Natural compounds of Citrus limon for food and health. *J Pharm Biomed Anal* 2010, 51:327-345.
47. Majewska M, Czacot H. Flawonoidy w profilaktyce i terapii. *Farm Pol* 2009, 65(5): 369-377.
48. Menichini F, Loizzo MR, Bonesi M, et al. Phytochemical profile, antioxidant, anti-inflammatory and hypoglycemic potential of hydroalcoholic extracts from Citrus medica L. vs Diamante flowers, leaves and fruits at two maturity stages. *Food Chem Toxicol* 2011, 49: 1549-1555.
49. Lin N, Sato T, Takayama Y, et al. Novel anti-inflammatory actions of nobiletin, a citrus polymethoxy flavonoid, on human synovial fibroblast and mouse macrophages. *Biochem Pharmacol* 2003, 65: 2065-2071.
50. Kil-Nam K, Yeong-Jong K, Hye-Mi Y, et al. Anti-inflammatory effect of essential oil and its constituents from fingered citron (*Citrus medica L. var sacrodactylis*) through blocking ERK and NF- $\kappa$ B signaling pathways in LPS-activated RAW 264.7 cells. *Food Chem Toxicol* 2013, 57: 126-131.
51. Kędzia B, Hołderna-Kędzia E. Wykorzystanie propolisu i miodu w zakażeniach. *Post Fitoter* 2007, 4: 202-206.
52. Nartowska J, Sawicki KA. Apiterapia. [w:] Rola immunomodulatorów pochodzenia naturalnego w zapobieganiu i leczeniu chorób. Sawicki AK, Skopińska-Różewska E (red). Medyk, Warszawa 2003: 105-120.
53. Kędzia B, Hołderna-Kędzia E. Produkty pszczele w żywieniu i suplementacji diety. *Post Fitoter* 2006, 4: 213-222.
54. Liu JR, Ye YL, Lin TY, et al. Effect of floral sources on the antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory activities of honeys in Taiwan. *Food Chem* 2013, 139: 938-943.
55. Mandal MD, Mandal S. Honey: Its medicinal property antibacterial activity. *Asian Pacific J Trop Biomed* 2011, 1(2): 154-160.
56. Kędzia B. Wpływ miodu na przemiany metaboliczne zdrowych ludzi. *Post Fitoter* 2006, 3: 145-154.
57. Kędzia B. Działanie immunosupresyjne miodu. *Panacea* 2009, 26(1): 16-17.
58. Kędzia B, Hołderna-Kędzia E. Działanie miodu na serce i układ krążenia. *Post Fitoter* 2008, 3: 176-184.
59. Kędzia B. Pochodzenie propolisu w świetle teorii i badań naukowych. *Herba Pol* 2008, 54(4): 179-186.
60. Basista K. Propolis – naturalny produkt o właściwościach immunomodulujących i przeciwwirusowych oraz jego potencjalne zastosowanie w terapii wspomagającej u HIV-zoptywnych pacjentów. *Farm Pol* 2010, 66(9): 617-620.
61. Bachiega TF, Orsatti CL, Pagliarone AC, Sforcin JM. The effects of propolis and its isolated compounds on cytokine production by murine macrophages. *Phytother Res* 2012, 26(9): 1308-1313.
62. Lopes Machado J, Martins Assuncao AK, Pointo da Silva MC, et al. Brazilian Green Propolis: Anti-Inflammation property by an immunomodulatory activity. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, 12: 1-10.
63. Seale JV, Millar M. Probiotics: a new frontier for infection control. *J Hosp Infect* 2013, 84(1): 1-4.
64. Cukrowska B, Czarnowska E. Wpływ probiotyków na układ immunologiczny. *Zakażenia* 2007, 1: 59-64.
65. Szajewska H. Probiotyki w Polsce – kiedy, jakie i dlaczego? *Gastroenterol Klin* 2010, 2(1): 1-9.
66. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. *Int J Antimicrob Agents* 2012, 40(4): 288-296.
67. Nowak A, Śliżewska K, Libudzisz Z, Socha J. Probiotyki – efekty zdrowotne. *Żywn Nauk Technol Jakość* 2010, 71(4): 20-36.
68. Quigley EMM. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2011, 11(6): 593-603.
69. Książczyzna D. Wpływ *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium lactis* na utrzymanie równowagi flory jelitowej i kształtowanie odporności. *Zakażenia* 2011, 6: 58-63.
70. Mękal A, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Mikroorganizmy – nasi mali przyjaciele, czyli wybrane dane o hipotezie higieny. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(3): 377-381.
71. Castillo NA, de Moreno de LeBlanc A, Moldanado Galdeano C, Predigon G. Probiotics: an alternative strategy for combating salmonellosis: Immune mechanisms involved. *Food Res Int* 2012, 45(2): 831-841.
72. Wunsch E, Marlicz W, Milkiewicz P. Probiotyki w przewlekłych schorzeniach wątroby. *Pol Merk Lek* 2010, XXIX(174): 390-394.
73. Szajewska H. Probiotyki w zapobieganiu chorobom infekcyjnym dróg oddechowych u dzieci. Co mówią dane naukowe? *Zakażenia* 2012, 5: 36-41.
74. Cichocka O, Saluk J, Wachowicz B. Probiotyki i prebiotyki jako składniki naturalne niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. *Farm Pol* 2012, 68(1): 795-802.
75. Szeffel J, Kruszewski J, Ciesielski M. Żywnienie immunomodulujące w onkologii. *Współcz Onkol* 2009, 1: 9-15.
76. Choque Delgado GT, Tamashiro WMSC, Pastore GM. Immunomodulatory effects of fructans. *Food Res Int* 2010, 43: 1231-1236.
77. Homayouni Rad A, Torab R, Mortazavian AM, et al. Can probiotics prevent or improve common cold and influenza? *Nutrition* 2013, 29(5): 805-806.
78. Buda B, Dylus E, Górską-Frączek S i wsp. Właściwości biologiczne białek powierzchniowych bakterii z rodzaju *Lactobacillus*. *Post Hig Med Dośw* 2013, 67: 229-237.
79. Górską S, Jarzab A, Gamian A. Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy. *Post Hig Med Dośw* 2009, 63: 653-667.
80. Liu YW, Su YW, Ong WK, et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* K68 ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in BALB/c mice via the anti-inflammatory and immunomodulatory activities. *Int J Immunopharmacol* 2011, 12(11): 2159-2166.
81. Paoillo R, Carratelli R, Sorrentino S, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on human colon cancer cells. *Int J Immunopharmacol* 2009, 9(11): 1265-1271.