

Některé možnosti podpory protiinfekční imunity: vitamin C a kolostrum

Protiinfekční imunita má zásadní význam pro přežití lidského organismu. V tomto článku se zaměříme na dvě možnosti, jak funkčnost obrany proti patogenním mikroorganismům podpořit: v první části se soustředíme na imunomodulační účinky vitaminu C, v druhé části na méně známou možnost – působení bovinního kolostra na imunitní systém.

VITAMIN C

Imunomodulační vlastnosti vitaminu C

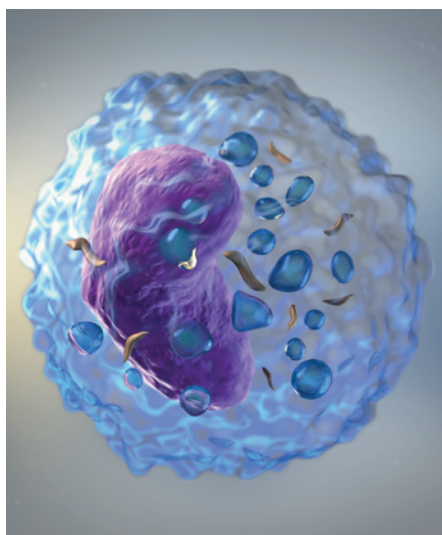
Pro funkci imunitního systému je dostatečná hladina vitaminu C nezbytná a suplementace tohoto vitaminu zlepšuje celkovou obranyschopnost organismu. Účinek vitaminu C na různé populace imunitních buněk byl potvrzen v klinických studiích; podávání vitaminu C zvyšovalo aktivitu všech druhů imunitních buněk, jejich proliferaci a chemotaxi i jejich funkci. Hladiny vitaminu C v imunitních buňkách jsou za normálních okolností až 100krát vyšší než v plazmě.

Imunitní buňky akumulují vitamin C proti koncentračnímu gradientu, což je dokladem významu vitaminu C pro funkci imunity. Hydroxylázy, tedy enzymy, které regulují transkripci genů a buněčnou signalizaci imunitních buněk, potřebují pro svou aktivitu vitamin C jako kofaktor.¹ V následujících odstavcích podrobněji rozvádíme vliv vitaminu C na některé složky imunity.

Biologické bariéry

Biologické bariéry – sliznice a kůže – hrají primární roli v obraně před průnikem patogenních agens do organismu. V buňkách slizničního epitelu hraje vitamin C významnou roli. Potvrdily to studie, v nichž suplementace vitaminu C zlepšovala antiinfekční funkci epitelu dýchacích cest. K mechanismu tohoto účinku patří například zvyšováním exprese proteinů zajišťujících tzv. těsná spojení (tight junctions) buněk epitelu. Bariéry proti vstupu infekce představují i buňky kůže (keratinocyty, fibroblasty). Pro adekvátní funkci těchto buněk je nepostradatelná

Vitamin C díky svému zásadnímu významu pro funkci všech složek imunitního systému hraje důležitou roli v antiinfekční imunitě.



dostatečně vysoká koncentrace vitaminu C. Navíc tento vitamin svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem chrání buňky sliznice zažívacího traktu, která hraje významnou bariérovou roli.^{2,3}

Deficit vitaminu C v buňkách biologických bariér vede nejen k poruchám bariérové funkce, ale může se projevit i symptomy

skorbutu, které vznikají selháním produkce kolagenu v kůži (vitamin C je kofaktor enzymů, potřebný pro syntézu kolagenu). Syntéza kolagenu ve fibroblastech je nutná i pro procesy hojení. Vitamin C se na hojení podílí také tím, že snižuje expresi prozánětlivých mediátorů a podporuje expresi mediátorů, potřebných pro hojení.³

Buňky vrozené imunity

Významnou linií obrany proti infekci zajišťují takzvané **profesionální fagocyty**, tedy neutrofilů a makrofágů, které mechanismem **chemotaxe** infiltrují místo infekce, **fagocytózou** odstraňují patogenní agens a poté v nich proběhne **apoptóza** a **odklizení** z místa infekce. Ke všem těmto fázím je zapotřebí vysoká intracelulární koncentrace vitaminu C.

Význam nitrobuňčného askorbátu spočívá také v tom, že pomáhá regenerovat další intracelulární antioxidanty, například glutathion a vitamin E. Aktivita imunitních buněk včetně fagocytózy spotřebovávají askorbát a zvyšují potřebu jeho doplňování. Dostatečná hladina askorbátu snižuje i aktivitu prozánětlivých látek jako je nukleární faktor kappa B (NF-kappa B) v imunitních buňkách. Chrání tak tkáň před vznikem chronického zánětu.³

Migrace makrofágů a neutrofilů do tkání postižených infekcí je předpokladem toho, aby tyto buňky mohly plnit svoji funkci. Děje se tak prostřednictvím **chemotaxe** – influxem buněk na potřebná místa působením chemoatraktantů. Pohyb těchto buněk závisí na intracelulární hladině vitaminu C. Jeho deficit vede k nedostatečné chemotaxi do infikovaných tkání. Jak ukázaly studie u pacientů s rekurentními infekcemi, které jsou obvykle doprovázeny deficitem askor-

bátu, narušenou chemotaxi je možno obnovit podáváním vysokých dávek vitamínu C. Jedna ze studií ukázala, že podávání vyšších dávek vitamínu C novorozencům se sepsí vedlo k významnému zlepšení chemotaxe neutrofilů.³

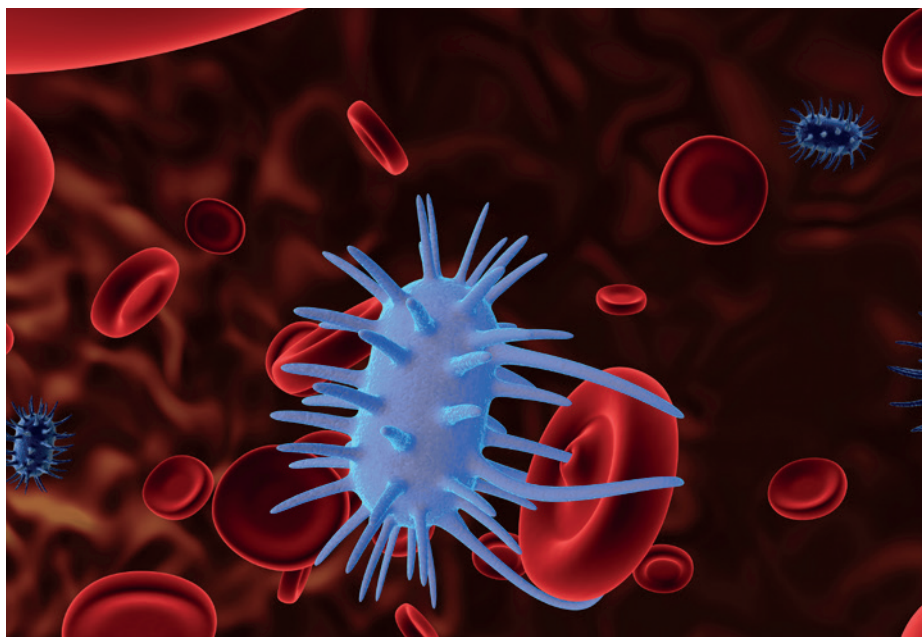
Další fází aktivity neutrofilů a makrofágů v místě infekce je **fagocytóza patogenních mikrobů**. V neutrofilech se tvoří fagozom, který patogeny izoluje a zničí za účasti kyslíkových radikálů (ROS). Průběh fagocytózy závisí na dostatečné intracelulární hladině vitamínu C. Tato souvislost bylo prokázána v klinických studiích u osob s deficitem askorbátu a sníženou schopností fagocytózy; po suplementaci dávek vitamínu C v řádu gramů se u nich funkce fagocytózy zlepšila až o 20 %, což se projevilo i ve zlepšení jejich klinického stavu. I u pacientů s recidivujícími infekcemi, pro které je charakteristická porucha fagocytózy, se v klinické studii po podávání vysokých (gramových) dávek fagocytóza výrazně zlepšila.¹

Aby se neutrofile chránily před oxidačním poškozením ROS, akumulují vysoké koncentrace vitamínu C, což vede ke zlepšení jejich pohyblivosti a následně ke zvýšené fagocytóze mikrobů. Bylo prokázáno, že perorální podávání vitamínu C posiluje funkci neutrofilů. Neutrofile izolované od pacientů se sepsí vykazovaly narušené funkční schopnosti; tyto poruchy jsou spojeny se sníženými koncentracemi vitamínu C v plazmě a leukocytech během infekčních chorob a stresových stavů, což souvisí se zvýšenou spotřebou vitamínu při infekcích.¹

Jakmile neutrofile, přitažené chemotaxi do infikovaných tkání, dokončí proces fagocytózy a likvidace patogenů, je třeba, aby zanikly **apoptózou** a byly z postižené tkáně **odklizeny**. Apoptóza probíhá za účasti kaspáz, enzymů, k jejichž ochraně vitamín C přispívá. Makrofágy odklízejí vyčerpané apoptotické neutrofile tím, že je fagocytují. Tím je ukončen akutní, obranný fyziologický zánět. Makrofágy tím zabraňují rozvoji chronického zánětu. Vitamín C má zásadní význam i pro tento proces ukončování akutního zánětu.

NK buňky pocházejí ze stejných lymfoidních progenitorů jako T a B lymfocyty a hrají důležitou roli při eliminaci patogenů včetně virů. Vitamín C přispívá i u NK buněk k zajištění jejich proliferace, diferenciaci a adekvátní funkce, která spočívá především v cytotoxickém působení na infikované (ale i nádorové) buňky. Studie ukázaly, že vitamín C zvyšuje cytotoxickou aktivitu NK buněk.^{1,3}

Vitamín C je také nezbytný pro funkci



Deficit vitamínu C u pacientů se závažnými infekcemi vede k poruše ukončení akutní fáze zánětu.

dendritických buněk, které patří mezi nejúčinnější antigen prezentující buňky, mají zásadní význam pro zachycování patogenů a tvoří spojovací článek mezi vrozenou a adaptivní imunitou.¹

Deficit vitamínu C, který je častý například u pacientů se závažnými infekcemi, vede k poruše ukončení akutní fáze zánětu. Je tak narušen proces apoptózy neutrofilů, tyto buňky nekrotizují a uvolňují se z nich látky, které vedou k **chronizaci zánětu** a poškození okolní tkáně. Další patologický proces doprovázející deficit askorbátu je vznik takzvané **NETózy**. Tento proces souvisí se vznikem tzv. neutrofilových extracelulárních pastí (NET, neutrophil extracellular traps), což je síť sestávající z vláken DNA, histonů a enzymů, která za fyziologických okolností slouží k zachycení patogenů. Při deficitu askorbátu a silné infekci může tato síť poškodit tkáň a vést k orgánovému selhání. Jak ukázaly studie, tomuto škodlivému procesu (NETóze) lze zabránit zvýšenou suplementací vitamínu C.³

Buňky získané imunity

Obdobně jako fagocyty a makrofágy, tak i B-lymfocyty, T-lymfocyty a NK buňky (natural killers) akumulují za fyziologických podmínek aktivně vysoké koncentrace vitamínu C. Vitamín C hraje ve funkci lymfocytů důležitou roli, a to svým ochranným, antioxidačním účinkem, zvyšujícím odolnost vůči vnějším destruktivním vlivům a dále i podporou jejich proliferace a zlepšení funkce.^{1,4}

B lymfocyty jsou hlavní složkou adaptivní humorální imunity. Produkuje antigenně specifické protilátky. B lymfocyty aktivně akumulují vitamín C; bylo prokázáno, že při jeho nedostatku je snížena jejich životaschopnost a funkce, především produkce protilátek. Studie, které se zabývaly účinkem vitamínu C na produkci protilátek B buňkami, prokázaly, že suplementace vitamínu C byla spojena s významným zvýšením koncentrací imunoglobulinů IgA a IgM v séru.^{2,5}

Funkce všech typů **T lymfocytů** jako klíčových hráčů adaptivní buněčné imunity jsou ovlivněny vitamínem C, a to jak pokud jde o proliferaci, tak aktivitu. Nedávná studie ukázala, že podávání vitamínu C během sepse zlepšovalo aktivitu regulačních T lymfocytů (Treg) přímo zvýšením buněčné proliferace.¹

Mediátory zánětu

K hlavním mediátorům produkovaným buňkami vrozené i adaptivní imunity v reakci na infekci patří cytokiny. Vitamín C hraje v regulaci exprese a působení různých cytokinů komplexní roli, potlačuje pro-

dukci prozánětlivých cytokinů a podporuje tvorbu protizánětlivých cytokinů v různých buňkách. Vitamin C má prospěšný vliv i na produkci **interferonu beta** – cytokinu, který hraje velmi významnou roli v obraně proti virovým infekcím.³

Protiinfekční působení vitamínu C

Díky významnému vlivu vitamínu C na imunitní systém vede jeho deficit ke zvýšené náchylnosti k infekčním onemocněním. Jak ukázaly studie, pacienti s respiračními infekcemi, například bronchopneumonií, trpí často deficitem vitamínu C.

Deficit vitamínu C, který často předchází vzniku infekčních onemocnění, je samotným průběhem onemocnění dále prohlubován v důsledku zvýšené spotřeby vitamínu C doprovázející intenzivnější metabolismus v průběhu zánětu. To je i důvodem, proč jsou požadavky na jeho suplementaci jako součást léčby infekčních onemocnění podstatně větší než dávky preventivní.^{3,6,7}

Antibakteriální účinky

Pro **antibakteriální imunitu** má základní význam bariérová funkce, především sliznic. Dostatečná hladina vitamínu C dále podmiňuje adekvátní funkci všech druhů **leukocytů**, včetně jejich migrace, schopnosti fagocytózy patogenů i apoptózy vyčerpaných buněk. Jak bylo uvedeno, hladina vitamínu C v imunitních buňkách je za normálních okolností mnohonásobně vyšší než v plazmě. Součástí antimikrobiální imunity je migrace fagocytů do ložiska infekce a po proběhlé fagocytóze mikrobů apoptóza vyčerpaných buněk. Lokální antigen prezentující buňky přenáší informaci o patogenu regionálním **T lymfocytům**, které působí cytotoxicky na bakterie, aktivují se **B lymfocyty**, které se mění na plazmatické buňky a produkují protilátky. Dále se protibakteriální imunity účastní **Th1 lymfocyty** aktivující makrofágy k zabíjení bakterií a **Th2 lymfocyty**, které stimulují B lymfocyty k produkci protilátek.

Funkce všech uvedených složek závisí na dostatečné hladině vitamínu C. Studie například prokázaly, že suplementace tohoto vitamínu snižuje míru infekce bakteriemi *Mycobacterium tuberculosis*, hemolytickými streptokoky skupiny A, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*.¹

Antivirové, antiparazitární a protiplísňové účinky

Protivirová imunita je plně závislá na dostatečné hladině vitamínu C. Prvořadou roli hraje **bariérová funkce sliznic**, pro kterou je vitamin C nepostradatelný. Pro boj proti virům, které proniknou touto bariérou, je zásadní role **interferonu I. typu**. Jeho produkci podporuje vitamin C, jehož silné antivirové schopnosti zahrnují inhibici virové replikace, stimulaci aktivity NK buněk, zvýšení povrchové exprese MHC I molekul a tím i prezentace antigenů cytotoxickým T buňkám.

Velmi důležitou složkou nespécifické protivirové imunity jsou **NK buňky**, jejichž funkce také závisí na dostatečné hladině vitamínu C. Dále se v protivirové imunitě uplatňují **makrofágy** svou schopností fagocytózy. Účinným protivirovým nástrojem získané imunity jsou i **protilátky** produkované B lymfocyty.

Pokud jde o buněčnou specifickou imunitu, nejvýznamnější jsou **cytotoxické (CD8+) T lymfocyty**. Pro všechny uvedené složky protivirové imunity je nutný dostatečný přísun vitamínu C. Několik studií prokázalo, že vitamin C působil inhibičně na replikaci viru herpes simplex typu 1, polioviru typu 1 a viru chřipky typu A, viru Epstein-Barrové (EBV) nebo cytomegaloviru (CMV) RS virů a dalších. Ve studiích bylo prokázáno, že deficit vitamínu C vede ke vzniku závažných změn v plicích při vystavení virové (například chřipkové) infekci; suplementace vitamínu C zlepšuje stav pacientů s virovou pneumonií.^{1,2,8,9}

Byly také prokázány **antiparazitární účinky** vitamínu C. Studie například ukázala, že vitamin C snižuje míru infekce *Trypanosoma cruzi* a *Plasmodium yoelii*. Kromě toho byly prokázány některé **protiplísňové účinky** vitamínu C; například u infekce *Candida albicans*.

Vitamin C má tedy silné antimikrobiální vlastnosti snižující patogenitu bakterií, virů, parazitů a plísní a má proto své místo v prevenci i komplementární léčbě těchto infekcí.¹

Vitamin C a mikrobiota: další imunostimulační mechanismus

Vnější i vnitřní povrchy lidského těla jsou osídleny prospěšně působícími mikroorganismy, označovanými celkově jako mikrobiota; největší část se nalézá ve střevě. Kromě metabolických účinků (trávení) chrání fyzi-

ologická mikrobiota střeva před kolonizací patogenními mikroorganismy a má význam pro imunitní systém jako celek. Schopnost fyziologické mikrobioty inhibovat kolonizaci patogenů je zprostředkována několika mechanismy, včetně kompetice o živiny a posílení lokálních a systémových imunitních reakcí.¹⁰

V posledních letech byla nalezena u řady onemocnění porucha střevní mikrobioty, například u zánětlivých, metabolických a neurodegenerativních chorob. Z těchto zjištění vyplývá, že prospěšné ovlivnění střevní mikrobioty by se mohlo stát významnou součástí terapeutických, ale i preventivních opatření. K těmto zásahům patří i podávání

Dostatečná hladina vitamínu C podmiňuje adekvátní funkci všech druhů leukocytů.

probiotik (prospěšných bakterií) a probiotik (látek, které podporují růst fyziologické mikrobioty).

Podle definice International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) je vitamin C v současné době řazen mezi prebiotika.¹¹ Prospěšný vliv vitamínu C na mikrobiotu ukázaly studie, v nichž došlo ke stimulaci růstu bakterií podporujících fyziologický stav střeva a zvýšení produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA) – bakteriálních metabolitů s protizánětlivým působením ve střevě.^{11,12} Suplementace vysokých dávek vitamínu C, následné změny složení střevní mikrobioty a související protizánětlivé účinky mohou být prospěšné pro pacienty s chorobami charakterizovanými narušenou homeostázou střevní mikrobioty, kupříkladu idiopatickými střevními záněty a dalšími, například kardiovaskulárními a neurologickými chorobami.⁸

Výskyt deficitu vitamínu C, význam suplementace

Jak ukazují průzkumy, deficit vitamínu C není omezen jen na chudé země. **Vyskytuje se překvapivě často i v rozvinutých**

zemích. Týká se to i dětské populace. Důvodem deficitu může být dostupnost kvalitní zeleniny a ovoce pro nízkopříjmové skupiny, u některých sociálních skupin je nedosta- tečný příjem potravin bohatých na vitamin C na základě přehnaně permissivní výchovy, některých stravovacích zvyklostí, nebo i ne- správně stanovených dietních opatření. Ten- to deficit se nejčastěji vyskytuje u dětí s ně- kterými chronickými chorobami, například potravinovými alergiemi, malabsorpcí, neu- rologickými a psychiatrickými (například poruchami autistického spektra).

Výskyt deficitu je častý i u českých dětí s různými zdravotními problémy (deficit lze orientačně zjistit detekčními proužky pro stanovení obsahu vitamínu C v moči.)¹³ Proto má svůj velký význam suplementace tohoto vitamínu; výhodné jsou přípravky s lipozo- málním vstřebáváním, u kterých je vitamin C absorbován ze střeva lymfatickým systé- mem a je tak zajištěna jeho podstatně vyšší biologická dostupnost než u běžných pero- rálních forem.¹³

KOLOSTRUM

Kolostrum je mateřské mléko, které se tvo- ří u savců tvoří v poslední třetině těhotenství a v prvních dnech po porodu. Oproti zralé- mu mléku produkovanému v dalších obdo- bích laktace, je kolostrum bohatší o celou řadu složek, které podporují vznik funkční imunity, tedy ochranu před infekcemi. Kro- mě toho kolostrum umožňuje fyziologický vývoj a funkci trávicího traktu, i usídlení žá- doucí střevní flóry (mikrobioty) ve střevě.

Složení kolostra se během fylogeneze sav- ců vyvíjelo tak, aby novorozená mláďata byla matkou v první fázi laktace chráněna před ohrožujícími faktory prostředí. Složení kolostra některých savců se od sebe zásad- ně neliší. Na tuto tradici navazuje novodo- bé zavedení bovinního (hovězího) kolostra do spektra prostředků zlepšujících zdravot- ní stav člověka. Opírá se o moderní medi- cínský výzkum, který ukazuje, že prospěš- né komplexní působení bovinního kolostra především v oblasti imunity je umožněno obsahem širokého spektra účinných složek s různým mechanismem působení.¹⁴

Podle současných poznatků má bovinní kolostrum řadu prospěšných účinků, napří- klad antimikrobiální a protizánětlivé účinky v trávicím traktu, podpůrné účinky na inte- gritu střevní sliznice včetně podpory hojení při narušení této integrity při různých pa-

tologických stavech. **Kolostrum má pro- spěšný vliv na imunitní systém, a to nejen na lokální imunitu střeva, ale po kontaktu se střevní sliznicí může při- spívat i k systémové podpoře imunity.** Obsahuje řadu faktorů ovlivňujících získa- nou i vrozenou imunitu. Ve stručnosti zmí- níme hlavní komponenty kolostra a jejich účinky.

Složky kolostra

Imunoglobuliny

Významnou složkou jsou protilátky – imu- noglobuliny. Jejich vysoký obsah je dán důleži- tostí kolostra pro imunitu novorozených mlá- dat. Ta nezískávají imunoglobuliny od matek během gravidity (transplacentárním přeno- sem), ale až po narození z kolostra prostřední- tvím střevní absorpcí.¹⁵ Proto je obsah protilá- tek v bovinním kolostru vysoký a má zásadní význam při ochraně před infekcemi, pře- děvším gastrointestinálními a respiračními.

Nejvíce je v bovinním kolostru zastou- pená třída IgG, jsou však zastoupeny také IgA a IgM protilátky. Ve třídě IgG je nejvíc zastoupen izotyp IgG1; v této skupině jsou obsaženy protilátky proti rotavirům a celé řadě patogenních bakterií (například *Yer- sinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marescens*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Cryptosporidium*, *Helicobacter*, patogenní *Escherichia coli*, *Pseudomonas*). Bo- vinní kolostrum obsahuje také IgG1 protilát- ky proti bakteriím způsobujícím nekrotizu- jící kolitidu, například *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* a *Serratia*, dále proti mikroo- rganismům způsobujícím respirační infek- ce, například RS virům, chřipkovým virům a bakterií *Streptococcus pneumoniae*. Proto užívání kolostra může přispět ke snížení vý- skytu respiračních infekcí u dětí. Navíc ko- lostrum obsahuje **imunoglobuliny speci- fické pro vzdušné alergeny** jako je travní pyl, domácí prach, alergeny obilovin.

Bovinní kolostrum tedy obsahuje proti- látky proti celé řadě patogenních mikroo- rganismů způsobujících gastrointestinální a respirační infekce, a také imunoglobuliny schopné vázat některé inhalační a potravi- nové alergeny.¹⁶

Tyto imunoglobuliny působí prospěšně několika mechanismy: 1/ prostřednictvím přímé vazby na potenciální patogeny a pod- porou jejich odstranění, 2/ podporou barié- rové funkce střeva a 3/ podporou dalších

funkcí imunitního systému.

1/ Prvním mechanismem je **vazba imu- noglobulinů na patogenní mikroo- rganismy** ve střevním lumen. Tato vazba umožňuje tzv. imunitní exkluzi, tedy zabrá- nění přilnutí patogenů na střevní sliznici a tím znemožnění střevních infekčního one- mocnění.

2/ Druhým z mechanismů je **podpora ba- riérové funkce střeva**. Pokud je bariérová funkce narušena, tak se patogenní mikroo- rganismy, jejich fragmenty či toxiny a potra- vinové alergeny dostávají do střevní sliznice a způsobují její zánět a infekci. Imunoglo- buliny kolostra podporují bariérovou funk- ci střeva svým protizánětlivým účinkem, a to prostřednictvím blokády produkce prozá- nětlivých cytokinů v epiteliálních buňkách střevní sliznice.

Imunoglobuliny bovinního kolostra za- braňují v součinnosti s dalšími kompen- tami vstupu bakterií a jejich složek do střevní sliznice, podporují expresi proteinů takzva- ných těsných spojení (tight junctions) střev- ního epitelu a zabraňují vzniku zánětlivých změn střevní sliznice. Snižují intenzitu zá- nětlivých změn střevní sliznice u střevních zánětlivých nemocí jako je nekrotizující kolitida či u nespecifických střevních zánětů (Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy) či u pacientů s dráždivým tračníkem.¹⁶

3/ Třetím mechanismem působení imu- noglobulinů kolostra je **podpora celkové imunity**, a to prostřednictvím vazby takzva- ného konstantního regionu imunoglobuli- nů na aktivační receptory (Fc receptory) imu- nitních buněk. Bylo prokázáno, že bovinní IgG protilátky jsou schopny se takto vázat na monocyty, neutrofile, makrofágy a B lymfo- cyty. Dále bylo prokázáno, že bovinní IgG in- dukoval v imunitních buňkách fagocytózu a destrukci některých patogenních bakterií a virů, například *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis* a RS virů. Imuno- globuliny kolostra zvyšují citlivost a aktivitu lidských imunitních buněk, například T a B lymfocytů a NK buněk vůči patogenním mi- kroorganismům.^{14,16}

Antimikrobiálně působící peptidy

Bovinní kolostrum obsahuje dále anti- mikrobiálně působící peptidy laktoferin, lakto- peroxidázu a lysozym.

Laktoferin je multifunkční glykoprotein s **antibakteriálními a protivirovými účin- ky**. Jeho baktericidní účinky jsou založeny na mechanismu destrukce stěn bakterií (někdy

je také označován jako „přirozené širokospektré antibiotikum“). Má významné **protizánětlivé účinky**, působí jako inhibitor prozánětlivých cytokinů (například TNF-alfa), což má značný význam pro ochranu střevní sliznice před zánětlivým poškozením. Je významným faktorem slizniční imunity ve střevě a dýchacích cestách, podílí se i na celkové imunitě tím, že **podporuje vyvrávání, migraci a aktivitu imunitních buněk**. Má prospěšný vliv na obnovu střevních buněk. Význam má i pro absorpci železa ze střeva.^{17,18}

Laktoperoxidáza je enzym, který **blokuje metabolismus celé řady gram pozitivních a gramnegativních bakterií, vyznačuje se také protivirovým působením. Působí baktericidně** tím, že katalyzuje reakce, ve kterých peroxid vodíku oxiduje některé organické a anorganické látky přítomné ve střevě za vzniku baktericidních sloučenin. (Peroxid vodíku je přítomen v zažívacím traktu, protože vzniká ve slinách z glukózy a kyslíku.) Laktoperoxidáza hraje významnou roli ve vrozené imunitě.¹⁹

Lysozym je lytický enzym, který hraje významnou roli ve vrozeném imunitním systému, **narušuje složky stěny bakterií** (převážně gram pozitivních) a vede k jejich rozpadu. Kromě tohoto enzymatického mechanismu působí lysozym i neenzymaticky tím, že podporuje vazbu bakterií na protilátky a navázání tohoto komplexu na receptory T lymfocytů, které se tím aktivují. Lysozym je **důležitou součástí vrozené imunity**.²⁰

Polypeptidy bohaté na prolin (PRP)

K dalším peptidům obsaženým v kolostru patří polypeptidy bohaté na aminokyselinu prolin, označované zkratkou PRP (Proline-Rich Polypeptides). PRP jsou signální molekuly, které během ontogeneze podporují vývoj brzlíku – žlázy, která je odpovědná za normální vývoj imunitního systému. PRP dále působí jako **imunomodulátory** a modulátory zánětlivé reakce (**působí protizánětlivě**); indukují proliferaci leukocytů a ovlivňují produkci řady cytokinů, například tumor necrosis faktoru alfa (TNF-alfa), interferonu gamma (INF-gamma), interleukinů IL-6 a IL-10 (IL-6 and IL-10).

PRP působí proti řadě patogenních mikroorganismů tím, že podporují protiinfekční imunitu, zvláště proti patogenům napadajícím zažívací systém a způsobujícím průjmý. PRP svým komplexním účinkem mohou přispívat ke snížení intenzity symptomů některých neurodegenerativních onemocnění. Dvě hlavní skupiny PRP jsou PRP-2 s antimikrobiálním účinkem a PRP-3 s protizánětlivým

účinkem. PRP-2 zvyšují aktivitu imunity v případech hrozící infekce (aktivují makrofágy, NK-buňky a T-lymfocyty). PRP-3 tuto aktivitu inhibují v situaci, kdy je již infekce zvládnuta. Také pomáhají snižovat intenzitu alergických příznaků. PRP jsou tedy důležité pro modulaci imunitního systému v různých situacích ohrožení, pro modulaci fyziologického zánětu a pro protialergické působení.¹⁴

Cytokiny, mikroRNA

Bovinní kolostrum obsahuje rovněž řadu **cytokinů** důležitých pro imunitu, například interleukiny (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17), TNF-alfa (tumor-necrosis factor-alfa), interferon-gamma; a další molekuly významné pro vyvrávání imunitního systému, pro komunikaci mezi imunitními buňkami, rozpoznávání patogenů, aktivaci imunitních buněk a komunikaci mezi nimi, a ve výsledku **pro protiinfekční imunitu a řízení fyziologické zánětlivé reakce**.¹⁴

Dále jsou v kolostru obsaženy molekuly **specifických mikroribonukleových kyselín** (mikroRNA).

MikroRNA jsou poměrně nedávno objevené malé molekuly RNA, které se podílejí na regulaci genové exprese a zasahují do různých signálních, metabolických a regulačních okruhů, čímž se podílejí na udržování homeostázy. Mají velkým význam i pro regulaci imunity. V kolostru jsou přítomny v ochranných obalech, takzvaných mikrovezikulách, které je chrání před agresivním prostředím žaludku, a molekuly mikroRNA se tak dostávají neporušené do střeva, kde přicházejí do kontaktu s imunitními buňkami GALT (gut-associated lymphoid tissue), které prospěšně ovlivňují.²¹

Oligosacharidy, růstové faktory

Další důležitou složkou bovineho kolostru jsou **bioaktivní oligosacharidy**, které patří mezi **prebiotika**. Mají význam pro **podporu růstu fyziologické mikrobioty** v tlustém střevě a tím i pro ochranu proti střevním infekčním onemocněním.²²

Kolostrum obsahuje i řadu **růstových faktorů**. Proto má **podpurný vliv na integritu a hojení střevní sliznice**, pokud je poškozená. Tento účinek má svůj značný význam i vzhledem k roli, která se připisuje poškození integrity střevní sliznice při vzniku takzvaného syndromu zvýšené propustnosti střeva (leaky-gut syndrome), při kterém dochází k narušení těsných spojů mezi buňkami střevního epitelu a následnému průniku patogenních látek, například toxinů bakterií, ze střeva do oběhu; tím se zvyšuje riziko

vzniku onemocnění dalších orgánů, kupříkladu jater nebo mozku.^{23,24}

Růstové faktory obsažené v kolostru působí na střevní sliznici hojivě, podporují její integritu.²⁵

Příkladem může být TGF-beta (Transforming growth factor-beta), jenž je významný pro funkci a integritu epitelu. Kromě toho má protizánětlivý účinek a **reguluje proliferaci, diferenciaci a vývoj T regulačních lymfocytů**, tedy buněk, které brání vzniku autoimunitních chorob tím, že zabraňují imunitnímu systému, aby se obracel proti vlastním tkáním.¹⁴

Působení složek kolostra na imunitu

Podpora bariérové funkce střeva

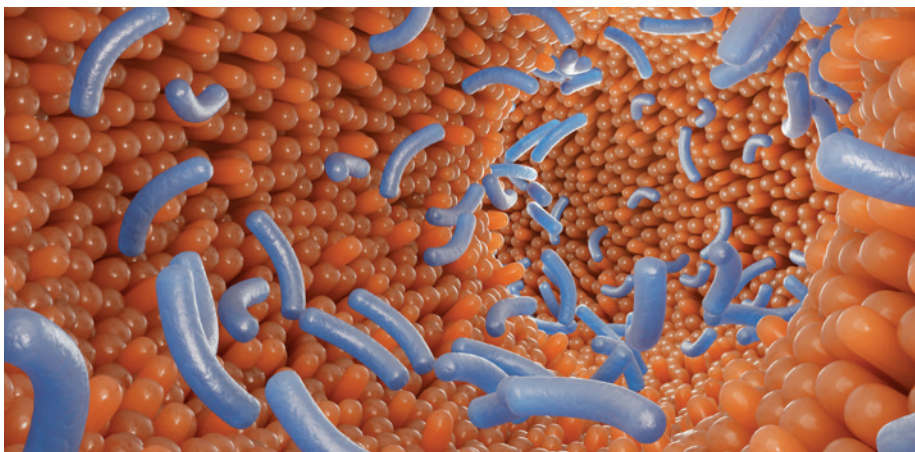
Pokud jde o účinky podávání bovineho kolostra na lidský organismus, existuje řada důležitých studií, které byly shrnuty v různých zaměřených přehledech.^{14,26,27} Příkladem prospěšného působení bovineho kolostra, ověřeného v různých typech studií, je **ochrana integrity sliznice zažívacího traktu**. V několika studiích bylo prokázáno, že bovine kolostrum chrání sliznici zažívacího traktu proti poškození působením nesteroidními antirevmatiky (NSA). NSA působí agresivně na sliznici, zvyšují její propustnost a průnik bakterií do krve. Všem těmto patologickým změnám kolostrum zabraňuje, a díky obsahu růstových faktorů působí na střevní sliznici hojivě.²⁸

Podpora střevní lokální imunity

Dalším příkladem účinnosti bovineho kolostra je **antibakteriální působení**, založené na podpoře střevní imunity. V klinických studiích bylo prokázáno, že u pacientů po operacích zažívacího traktu užívání kolostra výrazně snížilo krevní hladinu bakteriálních endotoxinů, který je mírou průniku bakterií ze střeva do ostatních částí organismu. Tento účinek je připisován především jeho antimikrobiálnímu účinku kolostrálních imunoglobulinů a protizánětlivému působení (například díky obsahu laktoferinu) a také hojivému účinku na střevní sliznici. Toto působení lze využívat **v prevenci infekcí gastrointestinálního traktu**.²⁹

V dalších studiích byl ověřen prospěšný účinek kolostra v **léčbě průjmu**. U skupiny dětí s infekčním průjmým, u kterých bylo nasazeno kolostrum do 48 hodin po začátku potíží, vedlo užívání kolostra k významnému zlepšení.³⁰ Průjem se vyskytuje také často u pacientů s HIV infekcí. Je multifaktoriálního původu a roli v jeho vzniku hraje i úbytek

Kolostrum obsahuje protilátky proti řadě patogenních mikroorganismů způsobujících gastrointestinální a respirační infekce.



některých imunitních buněk stěvní stěny a následné poruchy bariérové funkce střeva se zánětlivými změnami sliznice. V několika studiích se ukázalo, že užívání bovinního kolostra vedlo ke zlepšení stavu těchto pacientů a u některých i ke kompletnímu vymizení příznaků. Tento účinek kolostra je založen především na jeho protizánětlivém, antimikrobiálním a hojivém působení.¹⁴

Podpora celkové imunity

Kromě ovlivnění lokální střevní imunity působí kolostrum na systémovou imunitu. Jak ukázal výzkum, kolostrum zvyšuje aktivitu monocytů a polymorfonukleárů a moduluje aktivitu interferonu-gamma. Tyto výsledky ukazují, že bovinní kolostrum po kontaktu se střevní sliznicí může mít prospěšné **systémové imunostimulační působení**, které se může projevit v **obraně proti infekcím i mimo gastrointestinální systém**. V klinických studiích byla studována imunostimulační účinnost kolostra v **prevenci infekcí horních dýchacích cest**.

Studie ukázaly, že užívání kolostra vedlo u dospělých ke sníženému výskytu těchto infekčních onemocnění ve srovnání s placebem.³¹ V jiné studii u dětí se zvýšeným výskytem respiračních infekcí vedlo užívání kolostra k výraznému snížení frekvence těchto onemocnění (do této studie byly zařazeny i děti s opakovanými průjmy; jejich výskyt se také díky užívání kolostra snížil). **Kolostrum tedy má profylaktický efekt, pokud jde o výskyt respiračních infekcí.**³²

Pokud jde o bezpečnost kolostra, ve více než 50 klinických studiích, do kterých bylo zařazeno přes 2000 pacientů, se neobjevily závažné nežádoucí účinky. Pokud se vyskytly, byly mírného stupně, například lehká nauzea či nespecifický abdominální dyskomfort. Celkově je kolostrum hodnoceno jako bezpečné a dobře tolerované.¹⁴

Závěr

V článku jsou rozvedeny dvě možnosti, jak podpořit protinfekční aktivitu imunitního systému: podávání vitamínu C a bovinního kolostra.

Vitamin C díky svému **zásadnímu významu pro funkci všech složek imunitního systému** hraje zásadní roli v **antiinfekční imunitě (protivirové, protibakteriální i protiplísňové)**. Jeho deficit vede ke zvýšené náchylnosti k infekčním onemocněním, která dále zvýšenou spotřebou tento deficit prohlubují. Jak ukázaly studie, pacienti s infekčními chorobami trpí často deficitem vitamínu C. Tento deficit, který přispívá ke vzniku onemocnění, je jejich průběhem dále prohlubován. To je i důvodem, proč jsou požadavky na suplementaci vitamínu C jako součásti léčby infekčních onemocnění podstatně větší než dávky preventivní.

Bovinní kolostrum, jak ukázaly studie, se vyznačuje účinky **imunomodulačními (lokálními vůči střevní sliznici, ale i systémovými), dále antibakteriálními a protivirovými**. Toto působení může účinně přispět k prevenci střevních a respiračních onemocnění. Kolostrum má prospěšné integrativní, respektive hojivé účinky na střevní sliznici s porušenou integritou. Na tomto regeneračním účinku se podílí jak působení protizánětlivé, tak vysoký obsah různých růstových faktorů. Díky obsahu PRP schopných navazovat se na alergeny má kolostrum také antialergické účinky. ■

Literatura

1. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. Eur J Microbiol Immunol 2019;9(3):73–79.
2. Sorice A, Guerriero E, Capone F, et al. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic

inflammation diseases. Mini Rev Med Chem. 2014;14:444–52.

3. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. Nutrients 2017;9:1211.
4. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, et al. Vitamin C promotes maturation of T-cells. Antioxid Redox Signal 2013;19:2054–2067.
5. Tanaka M, Muto N, Gohda E, et al. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood. Jpn J Pharmacol 1994;66:451–456.
6. Hemilä H. Vitamin C and infections. Nutrients 2017;9:339.
7. Hemilä H. Vitamin C, respiratory infections and the immune system. Trends Immunol 2003;24:579–80.
8. Kim Y, Kim H, Bae S, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of Interferon- α/β at the initial stage of influenza A virus (H3N2) Infection. Immune Netw 2013;13:70–4.
9. Uesato S, Kitagawa Y, Kaijima T, et al. Inhibitory effects of 6-O-acylated L-ascorbic acids possessing a straight- or branched-acyl chain on Epstein-Barr virus activation. Cancer Lett 2001;166:143–146.
10. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, et al. Gut Microbiota: role in pathogen colonization, immune responses and inflammatory disease. Immunol Rev 2017;279:70–89.
11. Pham VT, Fehlbaum S, Seifert N, et al. Effects of colon-targeted vitamins on the composition and metabolic activity of the human gut microbiome – a pilot study. Gut Microbes 2021;13:1875774.
12. Otten AT, Bourgonje, Peters V, et al. Vitamin C supplementation in healthy individuals leads to shifts of bacterial populations in the gut. A pilot study. Antioxidants 2021;10:1278.
13. Boženský J, Kopřiva F, Kotlářová L, et al. Vitamin C, antiinfekční imunita a problematika snížených hladin u dětí. Pediatrie pro praxi 2021;22(2):98–104.
14. Rathe M, Müller K, Sangild PT, et al. Clinical applications of bovine colostrum therapy: a systematic review. Nutr Rev 2014;72:237–54.
15. Hurlley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in kolostrum and milk. Nutrients 2011;3:442–74.
16. Ulfman LH, Leusen JHW, Savelkoul HFJ, et al. Effects of bovine immunoglobulins on immune function, allergy, and infection. Front Nutr 2018;5:52.

17. Coneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr* 2001;20(5 Suppl):389S–395S.
18. Legrand D, Ellass E, Carpentier M, et al. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2549–59.
19. Pruitt KM, Reiter B. Biochemistry of peroxidase systems: antimicrobial effects. In: Tenovuo JO, Pruitt KM (eds.). *The Lactoperoxidase system: chemistry and biological significance*. New York: Dekker, 1985: 272.
20. Grivel JC, SMith-Gill SJ. Lysozyme: antigenic structures defined by antipody and T cell responses. In: *Structure of antigens* (Van Regenmontel, MHV, ed.) New York: CRC Press, 91–144.
21. Sun Q, Chen X, Yu J, et al. Immune modulatory function of abundant immunerelated microRNAs in microvesicles from bovine colostrum. *Protein Cell* 2013;4:197–210.
22. Gopal PK, Gill HS. Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum. *Br J Nutr* 2000;84(Suppl 1):S69–S74.
23. Lin R, Zhou L, Zhang J, et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:5153–60.
24. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms* 2018; 6:107.
25. Playford RJ, MacDonald CE, Johnson WS. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr* 2000;72:5–14.
26. Struff WG, Sprotte G. Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: a review. Part I: biotechnological standards, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and principles of treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:193–202.
27. Struff WG, Sprotte G. Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: a review – Part II: clinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:211–225.
28. Playford RJ, Floyd DN, Macdonald CE, et al. Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. *Gut* 1999;44:653–658.
29. Bolke E, Jehle PM, Hausmann F, et al. Preoperative oral application of immunoglobulin-enriched colostrum milk and mediator response during abdominal surgery. *Shock* 2002;17:9–12.
30. Huppertz HI, Rutkowski S, Busch DH, Eisebit R, Lissner R, Karch H. Bovine colostrum ameliorates diarrhea in infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, Shiga toxin-producing *E. coli*, and *E. coli* expressing intimin and hemolysin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:452–6.
31. Brinkworth G, Buckley J. Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males. *Eur J Nutr* 2003;42:228–232.
32. Patel K, Rana R. Pedimune in recurrent respiratory infection and diarrhoea – the Indian experience – the PRIDE study. *Indian J Pediatr* 2006;73:585–591.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

SCHÉMA NĚKTERÝCH REGULAČNÍCH ÚČINKŮ VITAMINU C A KOLOSTRA NA IMUNITNÍ SYSTÉM

