**CZU: 612.39:612.017** **https://doi.org/10.59295/sum1(181)2025_11**

# IMPACTUL MACRO- ȘI MICRONUTRIENȚILOR ASUPRA STATUTULUI IMUN

***Olga BULAT,***
*Universitatea de Stat din Moldova,*

Alimentația este un proces esențial în menținerea sănătății organismului. Macronutrienții (proteinele, glucidele și lipidele) și micronutrienții (vitaminele, mineralele și substanțele biologic active) stau la baza tuturor proceselor organismelor vii. Aportul redus sau excesiv al nutrienților poate cauza diferite dereglări funcționale și structurale ale organelor și sistemelor de organe, inclusiv și ale sistemului imunitar. Studierea influenței acestor nutrienți asupra sistemului imunitar în ansamblu, precum și asupra parametrilor statului imun, va oferi o oportunitate de a modifica indicatorii statutului imun, prin activarea sau suprimarea anumitor funcții ale sistemului imunitar după necesitate prin intermediul rațiilor alimentare individualizate.

***Cuvinte-cheie:*** *micronutrienți, macronutrienți, sistem imunitar, proteine, lipide, glucide, vitamine.*

## THE IMPACT OF MACRO- AND MICRONUTRIENTS ON IMMUNE STATUS

Nutrition is an essential process for maintaining the body's health. Macro- (proteins, carbohydrates, and lipids) and micronutrients (vitamins, minerals, and biologically active substances) form the foundation of all processes in living organisms. An insufficient or excessive intake of nutrients can lead to various functional and structural disorders of organs and organ systems, including the immune system. Studying the influence of these nutrients on the immune system as a whole, as well as on immune status parameters, provides an opportunity to adjust immune status indicators by activating or suppressing specific immune functions as needed through individualized dietary plans.

***Keywords:*** *micronutrients, macronutrients, immune system, proteins, lipids, carbohydrates, vitamins.*

### Introducere

Alimentația este una dintre componentele principale ce asigură existența și are impact direct asupra funcționării sistemului imunitar. Odată cu dezvoltarea științei Sanocreatologia, problema posibilei utilizări a rațiilor alimentare în scopul formării, menținerii și fortificării dirijate a sănătății, inclusiv și a sistemului imunitar, a devenit acută. Efectul de modelare al nutrienților, se realizează la nivelurile de interacțiune subcelular, celular și intercelular. Produsele alimentare sunt constituite din macro- și micronutrienti. Macronutrienții sunt nutrienții de care are necesitate organismul în cantități relativ mari în fiecare zi. În funcție de structura lor chimică și de caracteristicile metabolice, există trei tipuri de macronutrienți: proteine, grăsimi și carbohidrați. Micronutrienții – vitaminele, mineralele și substanțele biologic active, sunt substanțe esențiale, ce se conțin în alimente în cantități minime – miligrame sau micrograme.

Componentele alimentelor pot avea proprietăți modificatoare în raport cu imunitatea celulară și umorală, precum și cu imunitatea nespecifică și adaptivă. Aceștia pot fi considerați ca antigeni, mitogeni sau alergeni alimentari capabili să influențeze atât răspunsurile imune sistemice, cât și cele locale [1].

Rolul proteinelor în organism nu se limitează doar la funcțiile plastice. Proteinele joacă un rol activ în producerea de anticorpi și formarea imunității. Odată cu deficit de proteine alimentare, imunitatea celulară scade. Aportul insuficient de proteine reduce rezistența la infecții și inhibă hematopoieza. Proteinele joacă un rol cheie în activitatea funcțională a sistemului imunitar, deoarece toate citokinele, receptorii și enzimele de reglare sunt molecule proteice. Cele mai imunogene sunt peptidele formate din 8-10 aminoacizi [1].

Aminoacizii exercită roluri multiple în sistemul imunitar, inclusiv reglarea activării celulelor imune adaptative și înnăscute (celule B și T, celule natural killer (NK), macrofage), proliferarea limfocitelor și producerea anticorpilor, citokinelor și factorilor citotoxici. Degradarea metabolică a anumitor aminoacizi (triptofanul, arginina) duce la producerea de substraturi chimice implicate în procesele biologice. Metabolismul triptofanului contribuie la sinteza cofactorului NAD+, care este implicat în reacțiile redox și transfe-

rul de electroni. Degradarea argininei a fost asociată cu inducerea căii non-canonice NF-kB și cu reglarea transcripției genelor în contextul toleranței imune. Metabolizarea argininei și metioninei duce, de asemenea, la sinteza poliaminelor, care sunt compuși organici ce reglează proliferarea celulară prin menținerea stabilității ADN-ului, ARN-m și membranei celulare. Poliaminele de asemenea induc și reglează inflamația și recunoașterea patogenului prin afectarea conexiunii receptor-ligand [1, 2, 3, 4, 5]. Descompunerea metioninei duce la sinteza glutationului, un compus organic antioxidant, implicat în prevenirea stresului oxidativ, reglarea citotoxicității celulelor NK și celulelor T, a activității macrofagelor și activarea celulelor T. Nivelurile ridicate de adenozină cresc AMPc, afectând răspunsul neutrofilelor și reduc expresia TNF-α. Alanina prezinta un substrat energetic semnificativ pentru leucocite, iar glicina, lizina și aspartatul sunt necesare în procesul de proliferare și antioxidare a celule. Histidina participă la producerea de histamină necesară pentru diferențierea și funcționarea limfocitelor T, iar tirozina reprezinta precursorul în activarea celulelor T și B [6].

S-a demonstrat, că hidrolizatele sau peptidele bioactive eliberate în procesul digestiei gastrointestinale au proprietăți antioxidante, cresc activitatea de distrugere a celulelor NK și activitatea fagocitară a macrofagelor, majorează populațiile de limfocite, producția de anticorpi și citokine. Studiile pe porcine și pe drosofile, au stabilit că aportul ridicat de proteine din rația alimentară are un efect pozitiv asupra imunității celulare și umorale intestinale asociat cu exprimarea crescută a peptidelor antimicrobiene. Pe de altă parte, s-a demonstrat, că dieta săracă în proteine, induce imunitatea contra celulelor tumorale la șoareci. Astfel, a fost stabilit, că o scădere a conținutului de proteine și evident, micșorarea conținutului de aminoacizi provoacă stresul reticulului endoplasmatic, duce la activarea celulelor T care secretă citokinele proinflamatorii. Un efect pozitiv al unei diete bogate în proteine asupra modulării răspunsurilor imune inflamatorii a fost demonstrat într-un studiu de intervenție la diabetul de tip 2 prin consumarea unei rații bogate în proteine animale sau vegetale timp de 6 săptămâni, ceea ce a indus micșorarea nivelului de adipokine proinflamatorii, chemerinei și progranulinei indiferent de sursa de proteine. Adulții supraponderali și obezi care au urmat o dietă cu restricții energetice, fie cu conținutul recomandat de proteine, fie ridicat, au obținut o scădere în greutatea corporală însoțită de descreșterea semnificativă a subpopulațiilor de monocite proinflamatorii, a lipidelor plasmatice și lipoproteinelor [2, 3, 4, 7].

Carbohidrații, având funcția esențială energetică, sunt recomandați în rația alimentară în raport de 4:1 cu proteinele și în raport de 2:1 cu lipidele. De rând cu monozaharidele, toți ceilalți carbohidrați (derivați de monozaharide, oligozaharide și polizaharide) reprezintă o sursă inepuizabilă de alergeni, mitogeni și imunomodulatori [1, 5]. Glicoproteinele și glicolipidele se pot conjuga cu proteinele care leagă glicanii, cum ar fi lectinele și anticorpii, reglând aderența celulară în timpul migrării leucocitelor și inhibând reacțiile imune la infecții, prin recunoașterea carbohidraților conținuți în membrana agenților patogeni. Totodată, carbohidrații participă la procesele enzimatice de glicozilare a proteinelor, care generează biopolimeri funcționali esențiali. Peptidele glicozilate acționează ca glicoantigene, care influențează legarea și recunoașterea ulterioară a celulelor T și peptidelor antigenice. Glicoantigenele procesate prin căi intracelulare ale celulelor prezentatoare de antigen, sunt transmise celulelor Th, Tc și NKT și modulează activarea și producția de citokine [8, 9, 10].

Restricția totală la carbohidrați, cum ar fi în dietele ketogenice, reduce numărul total de limfocite și conținutul seric de IGF-1 (factor de creștere asemănător insulinei) deja după șapte zile. Raportul dintre T-helper și limfocite T-citotoxice nu depinde direct de carbohidrați și se modifică doar odată cu scăderea valorii energetice a dietei și a nivelului de proteine [5].

Acizii grași oferă o sursă importantă de energie, sunt componente ale membranei celulare și modulează funcția celulară, acționând ca molecule de semnalizare care pot regla expresia genelor. Aceștia pot influența, de asemenea, funcțiile celulelor imune, având rol de precursori pentru sinteza compușilor lipidici implicați în reglarea răspunsurilor imune. Lipidele, atât cele ingerate, cât și cele sintetizate endogen sunt extrem de importante pentru menținerea homeostaziei întregului organism și a activității sistemului imunitar. Reprezentanții tuturor claselor de lipide au potențial imunomodulator activ [5].

Derivații metabolici ai acizilor grași, inclusiv acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic, sunt precursori ai moleculelor antiinflamatorii care contribuie la recrutarea monocitelor în locurile de inflamație,

unde fagocitează și elimină neutrofilele apoptotice. Acizii grași reglează activitatea fagocitară a macrofagelor, infiltrarea celulelor dendritice în ganglionii limfatici și activarea mastocitelor. De asemenea, reacționează încrucișat cu receptorul de activare a proliferării peroxizomilor şi receptorul Toll-like. Acizii grași pot avea un efect dublu asupra reglării inflamației în funcție prezența sau lipsa legăturilor duble între atomii de carbon (acizi grași nesaturați și saturați). S-a demonstrat, că acizii grași saturați stimulează *in vitro* și *in vivo* inflamazomul complexului macromolecular intracelular Nod-like receptor protein 3 (NLRP3), care intensifică producția de citokine proinflamatorii IL-1β și IL-18, în timp ce acizii grași nesaturați exercită un efect inhibitor asupra inflamazomului NLRP3, ceea ce ar putea limita activitatea inflamazomului NLRP3 prin reglarea factorului de transcripție. Concentrația de acizi grași prezintă un factor, care poate influența efectul acestora asupra celulelor imunitare. Concentrațiile scăzute de acizi grași liberi induc proliferarea celulelor T și producția de citokine, în timp ce concentrațiile sporite de acizi grași liberi provoacă disfuncția membranei mitocondriale, conducând la activarea căilor apoptotice și moartea celulelor. A fost demonstrat că plutele lipidice contribuie la activarea celulelor Th, iar acizii grași, ca componente ale plutelor lipidice din membrana celulară, pot modula semnalizarea celulară, ceea ce afectează funcția celulelor imune. De asemenea, s-a dovedit, că derivații metabolici ai acizilor grași omega-3 inhibă diferențierea celulelor Th0 în celule Th proinflamatorii și reduc secreția de citokine proinflamatorii (IL-2, IFN-g, TNF-a, IL-17) de către celulele Th și Tc. Acizi grași cu lanț scurt (Short-chain fatty acids SCFA), precum acetatul, propionatul și butiratul exercită un rol important în menținerea homeostaziei imune. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-6, mediate de lipopolizaharide pot fi inhibate de SCFA. SCFA reduce semnificativ expresia ARNm a histon deacetilazei în monocite. SCFA, cu excepția acetatului sau propionatului poate să reprogrameze metabolismul spre fosforilarea oxidativă, ceea ce conduce la un fenotip antiinflamator tolerant [5, 8, 9, 10].

Deficiența de micronutrienți, uneori numită „foame ascunsă”, de rând cu dezechilibrul macronutrienților, de asemenea, prezintă o problemă majoră de sănătate globală și un factor care indică necesitatea rațiilor alimentare personalizate, având ca consecință modificarea statutului imunitar [9].

Vitaminele A, C, D, B2 și B12, acidul folic, fierul, zincul și seleniul sunt doar câțiva micronutrienți care au efecte imunomodulatoare și/sau antioxidante și, astfel, influențează susceptibilitatea la boli infecțioase, precum și evoluția și rezultatul infecției [11].

*Vitamina A* are rol în prima linie de apărare împotriva invaziei patogenului, prin secreția mucinei participând ca promotor al morfologiei și diferențierii celulare, la integritatea structurală și funcțională a celulelor mucoasei în barierele înnăscute (pielea, tractul respirator ș. a.). De asemenea, amplifică funcționarea celulelor imune înnăscute (NK, macrofage, neutrofile), limfocitelor T și B, intensifică dezvoltarea și diferențierea celulelor Th1 și Th2, contribuie la răspunsul antiinflamator Th2 [11, 12].

*Vitaminele grupei B* sunt implicate în activarea, diferențierea și proliferarea celulelor T. De asemenea, au un rol antiinflamator, duc la producția de citokine proinflamatorii, care blochează activitatea componentelor NF-kB în citoplasmă, reduc TNF-α, în timp ce sporesc expresia citokinelor antiinflamatorii IL-10 și producția de agent oxid nitric antibacterian/antiviral. Acestea influențează funcția și activitatea celulelor imune înnăscute, inclusiv a celulelor dendritice, celulelor NK și fagocitelor, participă la sinteza și modularea limfocitelor și activarea producției de anticorpi și reglează răspunsul anticorpilor la antigene și a Th1 [13].

Efectul antiinflamator al *vitaminei C* se datorează activității sale antioxidante în citoplasmă, unde inhibă speciile reactive de oxigen și este oxidat până la acidul dehidroascorbic (DHA) cu eliberarea de electroni. DHA inhibă direct kinaza IKKβ, blocând activarea NF-kB și expresia citokinelor proinflamatorii, este implicat în diferențierea și proliferarea limfocitelor. De asemenea, s-a demonstrat că vitamina C ameliorează imunitatea adaptivă prin promovarea diferențierii și proliferării celulelor T și B și prin creșterea producției de anticorpi, care reglează structura, funcția și mișcarea neutrofilelor, fagocitelor și limfocitelor. Aceasta participă la apoptoza și eliminarea neutrofilelor de către macrofage din locul infecției [11].

*Vitamina D* suprimă proliferarea celulelor T helper (Th), diferențiază și modulează producția de citokine, inhiba interleukinele proinflamatorii Th1 (IL2, interferon-γ, factor de necroză tumorală α), Th9 (IL9) și Th22 (IL22), dar activează producerea mai multor citokine Th2 antiinflamatorii (IL3, IL4, IL5, IL10) și IL17 [14].

*Vitamina E* protejează de consecințele radicalilor liberi, optimizează activitatea citotoxică a celulelor IL-2 și NK, intensifică funcția mediată a celulelor T, stimulează Th1 și suprimă Th2 [11].

*Seleniul* este esențial pentru funcția enzimatică (selenoproteine), care contracarează radicalii liberi, afectează funcția celulelor NK și a leucocitelor, stimulează proliferarea celulelor T [15].

*Cuprul* posedă proprietăți antimicrobiene, captează radicalii liberi, produce IL-2, participă la răspunsul și proliferarea celulelor T [16, 17].

*Zincul* are proprietăți antioxidante, modulează citokinele prin intensificarea proliferării CD8+, activează celulele T și răspunsul Th1 [16, 18].

*Fierul* este necesar pentru reglarea proliferării celulelor imune și a răspunsului imun înnăscut. Receptorii transferinei responsabili de captarea fierului sunt exprimați în celulele imune (monocite, macrofage, celule T) [19, 20].

**Concluzii**

1. Componentele esențiale ale alimentelor, în special proteinele, lipidele, carbohidrații, vitaminele, mineralele prezintă activitate imunomodulatorie, mai mult sau mai puțin, influențând toate verigile răspunsului imun, inclusiv reacțiile de apărare nespecifice și imunitatea nativă.
2. Conținutul macro- și micronutrienților în rația alimentară este necesar să fie în concordanță cu perioada de vârstă, tipul de activitate și constituția organismului în scopul reducerii afectării diverselor verigi ale sistemului imunitar, sporirii răspunsul imunitar, reducerii stresului oxidativ și inflamator.
3. Elaborarea rațiilor alimentare personalizate prin includerea echilibrată a macro- și micronutrienților va permite de a forma și menține dirijat homeostazia sistemului imunitar în diverse perioade ale ontogenezei postnatale.

**Bibliografie:**

1. ПЕТРОВ, И. М., ГАГИНА, Т. А., ТРОШИНА, И. А., МЕДВЕДЕВА, И. В. *Современные особенности питания и иммунная система*. В: *Сибирский медицинский журна.,* 2006, N 6. с. 10-14
2. MARKOVA,, M., KOELMAN L., HORNEMANN, S., ET AL. *Effects of Plant and Animal High Protein Diets on Immune-Inflammatory Biomarkers: A 6-Week Intervention Trial.* In: *Clin Nut.* 2019, N39, p.862–869.
3. NOBS, SP., ZMORA, N., ELINAV, E. *Nutrition Regulates Innate Immunity in Health and Disease*. In: *Annu Rev Nutr*. 2020, N. 40, p. 189-219.
4. RUBIO-PATINO, C., BOSSOWSKI, JP., DE DONATIS, GM., ET AL. *Protein Diet Induces IRE1alpha-Dependent Anticancer Immunosurveillance.* In: *Cell Metab*. 2018, N27, p.828–842.
5. МАРТЫНОВА, Е. А., МОРОЗОВ, И. А. *Питание и иммунитет роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа*. В: *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Прил. № 14, 2001, Т.11, № 4, с. 28-38.
6. GROHMANN, U., et al.. *Amino-Acid Sensing and Degrading Pathways in Immune Regulatio*n. In: *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017, N 35, p. 37–45.
7. GANDECHA, H., KAUR, A., SANGHERA, R., PREECE, J., PILLAY, T. *Nutrition and Immunity in Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury.* In: *Nutrients.* 2022, N.14(13), p.27-47.
8. CUMMINGS RD. *Stuck on Sugars–How Carbohydrates Regulate Cell Adhesion, Recognition, and Signaling.* In: *Glycocon J*. 2019, N. 36, p. 241–257.
9. KARLSSON, EA., BECK, MA., MACIVER, NJ. *Editorial: Nutritional Aspects of Immunity and Immunometabolism in Health and Disease.* In: *Front Immunol*. 2020, N.11, p. 595-615.
10. NIEMIRO, GM., CHIARLITTI, NA., KHAN, NA., DE LISIO, M. A. *Carbohydrate Beverage Reduces Monocytes Expressing TLR4 in Children With Overweight or Obesity*. In: *J Nutr*. 2019, N.150, p.616–622
11. TOURKOCHRISTOU, E., TRIANTOS C., MOUZAKI A. *The Influence of Nutritional Factors on Immunological Outcomes.* In: *Front Immunol*. 2021, N12, p. 1-17.
12. STEPHENSEN CB., LIETZ, G. *Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2*. In: *J Nutr*. 2021, N.126, p. 1663–1672.

13. LINDSCHINGER, M., TATZBER, F., SCHIMETTA, W., ET AL. *A randomized pilot trial to evaluate the bioavailability of natural versus synthetic vitamin b complexes in healthy humans and their effects on homocysteine, oxidative stress, and antioxidant levels.* In: *Oxid Med Cell Longev*. 2019, p. 1-4.
14. PRIETL, B.,, TREIBER G., PIEBER, TR., AMREIN, K. *Vitamin D and immune function*. In: *Nutrients.* 2013, N.5(7), p. 2502-2521.
15. TAYLOR, EW., RADDING, W. *Understanding selenium and glutathione as antiviral factors in COVID-19: does the viral Mpro protease target host selenoproteins and glutathione synthesis?* In: *Front Nutr*. 2020, N 7, p. 143.
16. RAHA, S., MALLICK, R., BASAK, S., DUTTAROY, AK. *Is copper beneficial for COVID-19 patients?* In: *Med Hypotheses*. 2020, N. 142, p. 1-3.
17. STAFFORD, SL., BOKIL, NJ., ACHARD, MES., ET AL. *Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper.* In*: Biosci Rep*. 2013, N.33, p. 541-554.
18. WESSELS, I., MAYWALD, M., RINK, L. *Zinc as a gatekeeper of immune function.* In: *Nutrients*. 2017, N. 9, p. 1286.
19. CHEN, X., KANG, R., KROEMER, G., TANG, D. *Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity.* In: *J Exp Med*. 2021, N. 218(6), p. 1-15.
20. NAIRZ M., WEISS G. *Iron in infection and immunity.* In: *Mol Aspects Med*. 2020, N. 75, p. 1-18.

**Date despre autor:**
***Olga BULAT*,** cercetător ştiinţific, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova.
**ORCID ID:** 0000-0002-9667-6747
**E-mail:** bulatolga@mail.ru

*Prezentat: 05.03.2025*