



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Państwowa Wyższa Szkoła
Zawodowa im. Witelona
Legnica

Immunomodulacyjne działanie witaminy D w chorobach obturacyjnych płuc

Immunomodulatory effect of vitamin D in obstructive lung diseases

S U M M A R Y

Recent studies have shown wide non-metabolic effects of dietary supplements containing many substances, among which are vitamins. Attention has been paid to the immunomodulatory and anti-inflammatory effects of these substances in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). At the same time vitamin deficiencies were identified in these conditions and the negative effects of reduced vitamin D3 on the clinical course of both diseases. Recently, the importance of Vitamin D3 in immune resistance, resulting from immunomodulatory interference in the innate and acquired immune response, has been of particular interest. Vitamin D3 also has a significant impact on the condition and regeneration of the respiratory epithelium, increasing the resistance of the respiratory tract to infections.

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV2 coronavirus infection, due to the risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS), especially in asthma and COPD, refreshed the idea of using vitamin D3. Useful in the adjunctive treatment of COVID-19 seems to be the immunomodulatory properties of this vitamin against SARS-CoV2-induced immune activation and systemic inflammation, characterized by a significant increase of many cytokines (cytokine storm) and macrophage activation

.....

Badania ostatnich lat wykazały szerokie, pozametaboliczne działanie wielu suplementów diety, zawierających witaminy z grupy A, D, E i K. Zwrócono szczególną uwagę na immunomodulacyjne oraz przeciwzapalne działanie tych substancji w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Równocześnie stwierdzono niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w obydwu schorzeniach i negatywny wpływ obniżonego stężenia witaminy D na przebieg kliniczny tych chorób. Szczególne zainteresowanie wywołuje ostatnio znaczenie Witaminy D3 w procesach odpornościowych organizmu, wynikające z immunomodulacyjnej ingerencji w zakresie odpowiedzi immunologicznej wrodzonej oraz nabytej. Witamina D3 ma również istotny wpływ na kondycję i regenerację nabłonka oddechowego, zwiększając odporność dróg oddechowych na infekcje. Pandemia COVID-19, spowodowana zakażeniem koronawirusem SARS-CoV2, ze względu na zagrożenie zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – acute respiratory distress syndrome), szczególnie w astmie i POChP odnowiła ideę zastosowania witaminy D3. Przydatne w leczeniu wspomagającym COVID-19, wydają się immunomodulacyjne właściwości tej witaminy wobec wywołanej przez SARS-CoV2 aktywacji immunologicznej i ogólnoustrojowego zapalenia, charakteryzującego się znacznym wzrostem stężenia wielu prozapalnych cytokin (burza cytokinowa) i aktywacją makrofagów.

Panaszek B: Immunomodulacyjne działanie witaminy D w chorobach obturacyjnych płuc. *Alergia*, 2020, 4; 32-35

Słowa kluczowe:
witamina D3,
odporność wrodzona,
odporność nabyta,
Sars-CoV2, astma
oskrzelowa, POChP

Key words:
vitamin D3, innate
immunity, acquired
immunity, SARS-Co2,
bronchial asthma,
COPD

Intygującym odkryciem ostatnich lat okazało się pozametaboliczne działanie substancji, które uznawano wyłącznie za suplementy diety, niezbędne w funkcjonalnej i strukturalnej homeostazie poszczególnych narządów i układów [1]. Wśród tych związków, obejmujących głównie różne grupy witamin lub minerałów, polifenole, flawonoidy oraz kwas hialuronowy ujawniono różnicowane działanie antyoksydacyjne i immunomodulacyjne [2]. Zmniejszenie skutków stresu oksydacyjnego, regulacja funkcji segmentu odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej oznacza istotny efekt przeciwzapalny miejscowy oraz ogólnoustrojowy, który można wykorzystać w chorobach obturacyjnych układu oddechowego to jest

w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) [3]. Największą aktywność przeciwzapalną i przydatność w terapii wspomagającej w chorobach obturacyjnych płuc przypisuje się witaminom grupy A, D, E i K [2,4,5,6]. Odpowiednio sporządzona dieta powinna zapewnić wystarczający poziom witamin i innych substancji, jednak współczesne nawyki żywieniowe sprzyjają błędom dietetycznym, których efektem jest niedobór wielu z tych związków, wymagających uzupełnienia w postaci suplementów diety, albo zdefiniowanych farmakologicznie i farmaceutycznie leków.

Wpływ diety na stężenie witamin odzwierciedlają wyniki badań Lin YC i wsp. [2], którzy wykazali niskie



poposiłkowe stężenie karotenoidów, prekursorów witaminy A, korelujące ze składnikami pożywienia u chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi.

Astma oskrzelowa, a szczególnie POChP charakteryzuje się przewlekłymi systemowymi zmianami zapalnymi, prowadzącymi do uszkodzenia nabłonka oddechowego i pojawiania się wielu towarzyszących schorzeń przewlekłych różnych narządów i układów w tym także osteoporozy [7]. Wziewne, a czasami systemowe glikokortykosteroidy, jako podstawowe leki w astmie i niektórych kategoriach POChP nasilają niekorzystne zjawiska ogólnoustrojowe w tych schorzeniach [8]. W tej sytuacji, podawanie suplementów diety i leków witaminowych może zapobiegać działaniom ubocznym glikokortykosteroidów, stanowiąc istotne wskazanie profilaktyczne do suplementowania witamin w przypadkach przewlekłej terapii glikokortykosteroidowej [9].

Pandemia COVID-19, spowodowana zakażeniem koronawirusem SARS-CoV2, stanowiąca poważne zagrożenie dla osób z przewlekłymi chorobami obturacyjnymi układu oddechowego (astma oskrzelowa, POChP) ze względu na możliwość wystąpienia zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – acute respiratory distress syndrome) odnowiła ideę zastosowania w tej sytuacji witaminy D3 [10,11]. Przydatne w leczeniu wspomagającym wydają się immunomodulacyjne właściwości witaminy D3 wobec wywołanej przez SARS-CoV2 aktywacji immunologicznej i ogólnoustrojowego zapalenia, charakteryzującego się znacznym wzrostem aktywności IL-6 i IL-1 TNF- α , IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF (burza cytokinowa) i aktywacją makrofagów [12].

Podstawowa charakterystyka witaminy D

Witamina D znajduje się obecnie w kręgu najczęściej analizowanych steroidowych organicznych związków chemicznych w aspekcie wpływu na częstość występowania i przebieg kliniczny wielu chorób przewlekłych ze szczególnym podkreśleniem jej roli w astmie oskrzelowej i POChP [7,9]. Podstawowym źródłem witaminy D w organizmie jest synteza jej prekursora (7-dehydrocholesterol) w skórze pod wpływem promieni słonecznych, a wydajność tego zjawiska zależy od szerokości geograficznej. W mniejszym stopniu podaż witaminy D uzupełniają produkty spożywcze z dużą zawartością tłuszczu, głównie ryby i mleko. Obydwa źródła dostarczają do organizmu nieaktywną postać witaminy D, która ulega dwuetapowej hydroksylacji, prowadzącej do pojawienia się w surowicy aktywnej formy witaminy D to jest 1,25-dihydrocholecalciferolu, czyli 1,25(OH) $_2$ - witaminy D3 (kalcitriol), stosowanej w suplementacji farmaceutycznej [13]. Zasadniczym zadaniem witaminy D3 jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej poprzez zwiększone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego i mineralizację tkanki kostnej, ale szczególne znaczenie tego związku wynika również z jego właściwości immunomodulacyjnych, niezwykle istotnych w chorobach obturacyjnych płuc i procesach odpornościowych [4]. Dobbowe zapotrzebowanie na witaminę D3 wzrasta z wiekiem i wynosi 5 μ g/dobę w grupie wiekowej

0-50 lat, 10 μ /dobę u osób w wieku 51-65 lat oraz 15 μ g/dobę u osób w podeszłym wieku powyżej 65 r.ż. Dobbowej podaż D3 w poszczególnych grupach wiekowych powinna zapewnić prawidłowe stężenie tego związku w surowicy, to jest minimum 30 μ g/ml [13].

Wpływ witaminy D na reakcje odpornościowe

Witamina D3 moduluje adaptacyjną odpowiedź immunologiczną, a wpływając na zjawiska prezentacji antygeny działa jako szczególny pomost między odpornością wrodzoną a nabytą [12].

Z tego powodu witamina D3 zajmuje szczególną pozycję w klinice chorób obturacyjnych płuc, ponieważ obserwuje się ścisłe relacje między infekcjami wirusowymi, a przebiegiem klinicznym astmy i POChP. Witamina D3 poprzez receptor VDR odgrywa istotną rolę w zwalczaniu zakażeń, zwłaszcza układu oddechowego, wpływając zarówno na wrodzoną, jak i nabytą odpowiedź immunologiczną. Ochronne właściwości witaminy D zostały potwierdzone licznymi badaniami obserwacyjnymi oraz metaanalizą badań klinicznych dotyczących profilaktyki wirusowej ostrej infekcji dróg oddechowych [14].

Metabolity witaminy D stymulują wrodzoną odpowiedź immunologiczną na kilka typów wirusów, kolonizujących nabłonek oddechowy, obejmujących rinowirusy i RSV (respiratory syncytial viruses), zmniejszając tempo replikacji wirusa, poprzez indukcję peptydów antywirusowych.

Ponadto, obserwuje się wzmocnienie odporności komórkowej, połączone ze zmniejszeniem produkcji cytokin prozapalnych i zwiększeniem aktywności cytokin przeciwzapalnych, a więc zjawisk korzystnych w przebiegu obturacyjnych chorób płuc [15].

Zarówno badania epidemiologiczne, jak i kliniczne wykazały, że witamina D3, jako ważny immunomodulator, może zmniejszyć częstość infekcji dróg oddechowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [15].

Ochrona przeciwwirusowa witaminy D3 w chorobach obturacyjnych płuc, polega na kontrolowaniu równowagi pomiędzy antywirusowym korzystnym działaniem stresu oksydacyjnego, a negatywnym wpływem tego zjawiska w patogenezie przede wszystkim w POChP [10].

Witamina D3 wpływa na homeostazę prozapalnych wolnych rodników tlenowych ROS (reactive oxygen species) i prozapalnej syntazy tlenu azotu NOS (nitric oxide synthase), indukując jednocześnie odpowiedź przeciwwirusową oraz zapobiegając zjawiskom immunopatologicznym niekorzystnym dla POChP poprzez usuwanie (scavenging) ROS z komórek immunologicznie aktywnych w tej chorobie [16].

Racjonalne podstawy stosowania witaminy D w chorobach obturacyjnych płuc

Istotnym argumentem, przemawiającym za suplementowaniem witaminy D3 w astmie oskrzelowej i POChP jest jej niedobór ujawniony w wynikach wielu wiarygodnych badań naukowych, który często koreluje z zaostrzeniem objawów choroby [17,18]. Między innymi, w pracy

Esfandiar N, i wsp. [19] wykazano ponad sześciokrotnie częstsze występowanie astmy oskrzelowej u dzieci z niedoborem witaminy D3, niezależne od ciężkiego przebiegu i poziomu kontroli choroby.

Wiele opublikowanych badań wskazuje również na niedobory witaminowe w grupie pacjentów z POChP. Wśród tych publikacji można wymienić interesujące badania Jolliffe DA, i wsp. [18], które wykazały niskie stężenie witaminy D3 w reprezentatywnej grupie POChP, występujące niezależnie od wskaźnika masy ciała – BMI, niskiego statusu socjalnego, pory roku, czy liczby słonecznych dni wakacyjnych. Inne wiarygodne badanie w postaci meta-analizy, przeprowadzone na dużej grupie chorych wykazało niskie stężenie (< 20 ng/mL) witaminy D3 u wszystkich pacjentów z ciężką stabilną postacią POChP oraz u chorych w okresie zaostrzenia POChP w porównaniu z grupą kontrolną [4].

Zależności pomiędzy skutecznością wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS), zwłaszcza w astmie oskrzelowej, a suplementacją witamin, głównie witaminy D3 oraz zmniejszanie miejscowych (uszkodzenie nabłonka oddechowego, infekcje grzybicze, miopatia krtani) i ogólnoustrojowych (zaburzenia wzrostu, osteoporoza) działań ubocznych kortykosteroidoterapii stanowi również racjonalną podstawę uzupełniania witaminy D3 w chorobach obturacyjnych płuc [9]. Profilaktyka działań ubocznych glikokortykosteroidów jest inspiracją do realizacji wielu projektów badawczych. W badaniu Beyhan-Sagmen S, i wsp. [20] wykazano, że grupa pacjentów z astmą oskrzelową i ciężkim niedoborem witaminy D3 stosowała wyższe dawki wGKS, niezbędne do uzyskania kontroli choroby w porównaniu z pacjentami, u których stężenie D3 w surowicy nie odbiegało od normy.

Wyższe dawki wGKS sprzyjają działaniom ubocznym miejscowym i ogólnoustrojowym tych leków, a przeciwdziałanie temu zjawisku poprzez suplementację witamin stanowi ważny element profilaktyki przewlekłych obturacyjnych chorób płuc.

Interesujące badania na modelu zwierzęcym astmy wykazały wyraźny ochronny wpływ witaminy D3 przed ubocznymi skutkami działania deksametazonu takimi jak hyperglikemia, hiperlipidemia i zaburzenia behawioralne [21]. Wiedza przekazana pacjentom o możliwościach profilaktycznych witaminy D3 wobec działań ubocznych glikokortykosteroidów niewątpliwie zmniejszy rozmiary spotykanej powszechnie steroidofobii, która, zwłaszcza w astmie oskrzelowej, stanowi często główną przeszkodę na drodze do uzyskania całkowitej kontroli choroby [9].

Działanie miejscowe – wpływ witaminy na zapalenie dróg oddechowych w astmie i POChP

Astma oskrzelowa jest heterogennym zespołem chorobowym (zespołem astmatycznym), charakteryzującym się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, określającym fenotyp alergiczny, IgE-zależny, atopowy oraz fenotyp niealergiczny, w którym występuje patomechanizm nieimmunologiczny. W zasadach diagnostyki

i zindywidualizowanej terapii, należy uwzględnić również endotyp choroby, rozumiany, jako jednolity, spójny i odrębny patomechanizm astmatycznego zapalenia w drogach oddechowych, odzwierciedlający pełny i złożony charakter astmy [22]. Szczególnie astma niealergiczna stanowi heterogenny i trudny do zdefiniowania zespół chorobowy o złożonej etiopatogenezie, w której alergeny zdają się odgrywać znacznie mniejszą rolę niż inne czynniki działające na nabłonek dróg oddechowych. Wśród tych czynników należy wymienić wirusy, bakterie i grzyby, które, jako molekularne cząstki patogenne (PAMPs – pathogen associated molecular patterns) uszkadzają nabłonek oddechowy poprzez działanie toksyn i ich ligandów albo stanowią superantygeny zmieniające fenotypowo komórki dendrytyczne w kierunku odpowiedzi kontrolowanej przez limfocyty Th2 [23].

Warto podkreślić ochronne działanie witaminy D3, która moduluje odpowiedź immunologiczną wrodzoną i adaptacyjną, powodując supresję aktywności limfocytów Th2 i wzrost funkcji komórek NK (natural killer) [24].

W procesie zapalenia astmatycznego uczestniczy wiele komórek immunologicznie czynnych, tworząc finalnie typowy obraz przewlekłego zapalenia eozynofilowego, którego aktywność zmniejsza się pod wpływem witaminy D3, poprzez hamowanie IL-5 w astmie niealergicznej [21, 25].

Najważniejszym czynnikiem etiopatogenetycznym POChP jest dym tytoniowy, w którego składzie znajduje się kilka tysięcy substancji chemicznych, w tym również oksydanty i wolne rodniki tlenowe, które uruchamiają reakcję zapalną o typowym dla POChP układzie komórkowo-cytokinowym w zakresie dróg oddechowych i miąższu płucnego [26]. W układzie komórkowo-cytokinowym, w rozwoju POChP kluczową rolę odgrywa wiele komórek, głównie makrofagów, neutrofilów i limfocytów CD8+, a także komórek dendrytycznych oraz nabłonkowych, odpowiedzialnych za zachwianie równowagi między proteinazami i antyproteinazami, na niekorzyść tych ostatnich [27].

Stres tlenowy jest wyróżniającą się cechą w patogenie POChP, w której, produkowane w nadmiarze wolne rodniki tlenowe przełamują obronę antyoksydacyjną organizmu, powodując rozległe zniszczenia w postaci uszkodzenia struktur komórkowych oraz białek lipidów i materiału genetycznego – DNA [3].

Witamina D3 zapobiega skutkom stresu tlenowego, poprzez zachowanie homeostazy pomiędzy mediatorami tego zjawiska to jest ROS i NOS, ale często w surowicy chorych na POChP obserwuje się niskie stężenie tej witaminy, które nie zapewnia właściwej ochrony antyoksydacyjnej [16].

Wpływ suplementacji witaminowej na funkcję układu oddechowego

Efektom stanu zapalnego dróg oddechowych, typowego dla astmy oskrzelowej jest nadreaktywność oskrzeli oraz zaburzenia funkcji wentylacyjnej płuc, które dotyczą głównie obniżenia wartości FEV1 (forced expiratory volume in one second) oraz PEF (peak expiratory flow) w astmie niekontrolowanej i w okresie zaostrzeń choro-



by [22]. Dane literaturowe wskazują, że niedobór witaminy D3 koreluje z obniżeniem wartości FEV1 u chorych na astmę [20].

POChP powoduje postępującą degradację funkcji płuc (obturacyja, hiperinflacja) określaną przez roczny spadek wartości FEV1 (około 40 ml), który pogłębia się wraz ze stopniem zaawansowania choroby [8]. Zmiany powyższe określa się za pomocą takich parametrów spirometrycznych jak FEV1, FEV1/FVC, wskazujących na obturację oraz IC, FRC, TLC, wyznaczających zjawisko hiperinflacji [28,29]. W pracach klinicznych wykazano powiązania pomiędzy stężeniem witaminy D3, a funkcją płuc w POChP, ponieważ niedobór witaminy D3 korespondował z redukcją FEV1 i FVC, chociaż nie obserwowano takiej zależności w odniesieniu do FEV1/FVC oraz innych elementów globalnej oceny pacjentów takich jak dawki wGKS, siła mięśniowa oraz jakość życia badanych chorych [3,4,7,18,30].

Działanie ogólne – wpływ witaminy D na zmiany ogólnoustrojowe i przebieg kliniczny chorób obturacyjnych płuc

Zmiany ogólnoustrojowe w przewlekłych chorobach obturacyjnych wyrażają się głównie zjawiskiem wielochorobowości, które w największym stopniu dotyczy POChP [26]. Wielochorobowość pogarsza przebieg kliniczny astmy oskrzelowej, w której trudniej uzyskuje się zadawalającą kontrolę choroby, i POChP, w której częściej zdarzają się zaostrzenia. Leki witaminowe mogą pozytywnie wpływając na przebieg tych schorzeń, mogą zapewnić pełniejszą kontrolę astmy oskrzelowej oraz stabilizację POChP [10,31]. Świadczą o tym wyniki badań przeprowadzonych wśród chorych na astmę oskrzelową, u których obserwowano gorszą kontrolę choroby zależną od ciężkich niedoborów witaminy D3 [20]. Należy jednak wspomnieć, że wyniki badań klinicznych, dotyczące zależności pomiędzy kontrolą astmy oskrzelowej, a stężeniem witaminy D3 nie są jednoznacznie spójne, jak wykazały obserwacje Kavitha TK, i wsp. [32] którzy nie stwierdzili powiązań między poziomem kontroli choroby, a stężeniem tej witaminy u dzieci.

Istnieją ściśle powiązania pomiędzy patofizjologią, a kliniką w POChP. Wspomniany powyżej systematyczny roczny spadek FEV1 określa stopień zaawansowania choroby, nasilenie objawów i prognozowanie, podobnie, jak inne wskaźniki wentylacji oraz hiperinflacji. Z kolei niektóre objawy dominujące w POChP, jak np. duszność, ich nasilenie w okresie zaostrzenia istotnie przyspieszają degradację funkcji wentylacyjnej płuc [8]. W tej sytuacji, ważnym problemem jest eliminacja czynników ryzyka choroby lub zmniejszenie intensywności ich działania za pomocą suplementacji witamin [2,4] Zhu M, i wsp [4] w obszernej metaanalizie, obejmującej wyniki badań pacjentów z POChP wykazali wzrost ryzyka wystąpienia choroby w przypadkach niskiego stężenia witaminy D3 w surowicy, a schorzenie miało również cięższy przebieg. Podobne wyniki uzyskali Mekov E, i wsp [30], stwierdzając istotną korelację pomiędzy niedoborem witaminy D3 i częstotścią oraz ciężkością zaostrzeń POChP.

Wśród poznanych czynników równoczesnego lokalnego i układowego zapalenia wymienia się TNF- α , IL-1 i IL-6, które stymulują wątrobę do produkcji dalszych aktywnych mediatorów zapalenia systemowego, takich jak CRP, fibrynogen i inne białka pobudzające układ krzepnięcia. Wzajemne oddziaływanie tych elementów sprzyja podtrzymywaniu stanu zapalnego w mechanizmie małego stopnia systemowego zapalenia (low grade systemie inflammation), a coraz więcej danych wskazuje na ogólnoustrojowy charakter POChP, podkreślany współwystępowaniem wielu chorób w poszczególnych przypadkach schorzenia. [33] Wyniki badań nad powiązaniem pomiędzy stężeniem witamin w surowicy, a markerami systemowego zapalenia w POChP nie są jednoznaczne. Hendryx M, Luo J [34], analizując i porównując wyniki badań wielu prac, obejmujących dużą grupę pacjentów z POChP, u których zestawiono związki pomiędzy biomarkerami zapalenia oraz stężeniem witaminy D3 wykazali zdecydowany wpływ tej witaminy na zmniejszenie objawów choroby, ale niezależne od pojedynczego markera systemowego (CRP, leukocytoza, fosfataza alkaliczna) tylko od sumowania się relacji ogólnych procesu zapalnego i stanu klinicznego. Skuteczność witaminy D3 w tych badaniach wynikała z jej plejotropowego działania przeciwzapalnego na wiele ogniw patogenetycznych POChP.

Warto określić znaczenie witaminy D3 w uzyskaniu poprawy stanu klinicznego w POChP poprzez jej działanie na choroby współwystępujące takie jak zespół metaboliczny, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenie funkcji nerek, osteoporoza, dysfunkcja mięśni szkieletowych z kacheksją, niedokrwistość, zespół niedoboru testosteronu oraz zaburzenia psychiczne [26].

Badania kohortowe na dużej populacji osób, cierpiących na wiele chorób wykazały, że niskie stężenie witaminy D3 jest związane w wyższym współczynniku wielochorobowości w porównaniu z grupą kontrolną [35]. Szereg badań sugeruje, że dieta bogata w witaminę D3 zapobiega dysfunkcji mięśni szkieletowych w POChP, zwiększając ich masę, siłę skurczu, co poprawia tolerancję wysiłku i stwarza możliwość, niezbędnych do utrzymania kondycji ogólnej, ćwiczeń fizycznych w tej grupie chorych [36,37]. Z kolei synergistyczne działanie witaminy K z witaminą D ma istotny wpływ na mineralizację kości u chorych na POChP, co zapobiega osteoporozie, stanowiącej istotny problem, połączony z częstymi patologicznymi złamaniami w tej grupie pacjentów [5,38]. Wyniki badań nad wpływem suplementacji witaminowej na wielochorobowość w POChP również nie są spójne, co widać w interesującej pracy Mekov E, i wsp. [30], którzy nie wykazali korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D3, a nadciśnieniem, cukrzycą i zespołem metabolicznym w tej chorobie.

Wzmiankowane powyżej kontrowersje nie negują konieczności uzupełniania niedoborów witaminy D3 w astmie oskrzelowej i POChP ani możliwości jej korzystnego działania na odporność wrodzoną i nabytą w obydwu chorobach obturacyjnych płuc.

Prace nadesłano
10.12.2020
Zaakceptowano do
druku 14.12.2020

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczny -
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generala Ignacego
Prądzyńskiego 14/1A
e-mail: bernard.panaszek
@gmail.com