

ХРАНАТА - ТРИГЕР И ПРОТЕКТОР ПРИ АВТОИМУННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Антония Атанасова¹, Миглена Георгиева²

¹Катедра по анатомия и клетъчна биология, Факултет по медицина,
Медицински университет - Варна

²Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

NUTRITION – TRIGGER AND PROTECTOR IN AUTOIMMUNE DISEASES

Antoniya Atanassova¹, Miglena Georgieva²

¹Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Храненето, имунната система на лигавицата, чревният микробиом и имуномедицираните заболявания са преплетени и си влияят взаимно. Настоящият обзор разглежда връзките между затлъстяването, употребата на сол, глутен, нискокалорийната диета, полиненаситени мастни киселини, зехтин, полифеноли, антиоксиданти, витамин D, пробиотици и имунната система, както и ролята им на пусков механизъм или превантивен фактор в каскадата на възпалението. Представени са и някои практически аспекти на диетата при автоимунни заболявания.

Ключови думи: хранене, автоимунни заболявания, имуномедицирани заболявания, възпаление, имунна система, микробиом, пробиотици

ABSTRACT

Nutrition, mucosal immune system, intestinal microbiome, and immune-mediated diseases are intertwined and interact with each other. This review examines the connections between obesity, salt consumption, gluten, low-calorie diets, polyunsaturated fatty acids, olive oil, polyphenols, antioxidants, vitamin D, probiotics, and the immune system, and their role as a trigger or protective factor in the inflammatory cascade. Some practical aspects of the diet for autoimmune diseases are also presented as part of the personalised approach.

Keywords: nutrition, autoimmune diseases, immune-mediated diseases, inflammation, immune system, microbiome, probiotics

Храната е мощен епигенетичен фактор. Смята се, че храненето, чревният микробиом, имунната система на интестиналната лигавица и автоимунната патология са преплетени и взаимно си влияят. От една страна храната, посредством съдържанието на сол, мазнини, емулгатори, из-

куствени подсладители, оцветители и стабилизатори, въздейства на имунната система ежедневно. Съществуващата генетична вариабилност създава известна предразположеност и в съчетание с външни фактори, към които може да се насложи бактериална и/или вирусна инфекция, се отключва ав-

тоимунна болест. Храната от друга страна, посредством различни механизми, може да оказва и предпазващо въздействие върху развитието и прогресията на имуномедираното заболяване (ИМЗ).

Автоимунните заболявания могат да засегнат всички органи и системи: щитовидна жлеза с картина на тиреоидит на Хашимото, Базедова болест и др.; ЦНС - по типа на мултиплена склероза (МС), синдром на Guillain-Barré, аутизъм; опорно-ставен апарат - ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит и др; гастроинтестинален тракт - цъолиакия, болест на Крон (БК), улцерозен колит (УК) и др.; кожа – псориазис (Пс), склеродерма, витилиго, екзема; бял дроб - грануломатозата на Wegener, астма и др.

Мултиплената склероза, РА, хроничните възпалителни заболявания на червата (ХВЗЧ), захарен диабет тип-1 (ЗД-т1) и Пс са хетерогенна група заболявания с мултифакторна етиология и хроничен ход през целия живот. В основата на патологичния процес е въвлечен Т-клетъчно-медирианият отговор (7).

Има различни теории за появата на ИМЗ: западният начин на живот, хигиенната хипотеза за ограничено излагане на патогени, психосоциалният стрес. Приемът на храни от заведения за бързо хранене („fast food“), както и на храна, която може накратко да бъде характеризирана като „прекалено много“, „прекалено мазна“, „прекалено солена“, води до една тиха пандемия от затлъстяване, повишен индекс на телесна маса (ИТМ), както и нарастване честотата на автоимунните заболявания. Не на последно място употребата на алкохол и тютюнопушенето, в съчетание с липсата на и/или намалена физическа активност, въздействат като ко-фактори за поява на ИМЗ (22).

Съществуват противоречиви данни относно влиянието на храната като пусков механизъм на имуномедирана реакция или част от лечебния процес на ограничаване, спиране на възпалението и прогресията на заболяването.

Ролята на затлъстяването

В световен мащаб нараства честотата на наднорменото тегло (индекс на телесна маса ИТМ >25) и затлъстяването (ИТМ>30) (по данни на Световната здравна организация). Успоредно с това нараства и честотата на метаболитния синдром, инсулиновата резистентност, дислипидемията, хипертонията. При тези заболявания се наблюдава нискостепенно системно възпаление (15).

Докато при МС, РА и Пс скорошни проучвания доказват, че метаболитният синдром и свързаните с него състояния са рискови фактори за отключване на автоимунното заболяване, то при ХВЗЧ не се открива такава ясна връзка. Високото съдържание на мазнини в храната е фактор, който води до натрупване на бяла мастна тъкан и системно възпаление. Бялата мастна тъкан не е инертна, а освобождава широка гама от провъзпалителни цитокини, наречени още адипонектини като: туморнекротичен фактор-алфа (ТНФа), интерлевкин-6, интерлевкин-8, лептин, резистин, С-реактивен протеин. Тези адипонектини оказват влияние върху CD4+ Т-клетъчната популация, Treg лимфоцитите и тласкат възпалението към Th17 пътя с последващо ново производство на провъзпалителни цитокини (19).

Повишеният прием на NaCl

В зависимост от географския регион, фамилените и индивидуалните предпочитания употребата на NaCl (сол) варира в широки граници от 1 g до 20 g/дневно. Отдавна е изяснена ролята на повишения прием на сол за появата и развитието на хипертоничната болест. Повишеният прием на NaCl води до осмотичен стрес на клетъчно ниво и промяна в Т-клетъчните отговори чрез р38/MAPK и транскрипционния ядрен фактор на активираните Т-клетки-5 (NFAT5). NFAT5 е част от интегралния клетъчен отговор на хиперосмотична среда (14,17,19,27). В наивните CD4+ Т-клетки, Treg лимфоцити и макрофаги, под въздействието на солта и чрез активирането NFAT5, се задвижва каскада от про-

цеси, при които под въздействието на серум-глюкокортикоид-киназа 1, се повишава експресията на рецептори за интерлевкин-23, нараства деференциацията към Th17 и се увеличава производството на проинфламаторни цитокини при липсваща или понижена секреция на антиинфламаторни цитокини (25).

Ролята на глутена

През последните десетилетия над четирисеткратно е нарастнала употребата на храни, които съдържат глутен. Глутенът представлява смес от пептиди (глутенини и глиадини), които преминават кръвно-мозъчната бариера и действат като екзорфини. Те се свързват с рецепторите за ендорфини и предизвикват усещане за удоволствие (21). Това обяснява защо отказът от този вид храна е труден - изисква постоянство, самодисциплина и самоконтрол.

Чувствителността към глутена може да се прояви като картина на Th1-имуномедирана болест, при която антигенпредставящите клетки активират В-лимфоцитите за производство на антиглиадинови, антигъканна трансглутаминаза и антиендомизиумни антитела. Активират се и Т-лимфоцитите, които отговарят с повишено производство на гама-интерферон, с лизиране, активиране, пролифериране на интраепителните лимфоцити и последващо свръхпроизводство на провъзпалителни цитокини. Последва увреда на епитела на тънкото черво и поява на повишена пропускливост. Разгръща се картината на ИМЗ, която може да даде прояви от всеки орган, дори и без да засяга тънкото черво. При поява на глутеновата ентеропатия (ГЕ) основното лечение е прилагане на безглутенова диета (БГД). ГЕ може да бъде свързана и с други ИМЗ. До каква степен има превантивна роля БГД за намаляване и/или предотвратяване на ИМЗ при ГЕ дава отговор едно проспективно проучване сред 1255 възрастни пациенти с ГЕ. Те са проследени в рамките на пет години дали ще развият Th1-Th17/Th2-ИМЗ. Още при поставяне на диагнозата ГЕ 257 пациенти (20.5%) имат ИМЗ, като при 58.4% от тях е Th1/Th17-

ИМЗ. След 5-годишен период на проследяване 682 пациенти (54.3%) имат ново ИМЗ, въпреки че спазват БГД. От тези с новопоявило се ИМЗ 57.3% са с Th1/Th17-ИМЗ и 42,7% Th2-ИМЗ ($p=0,8$). Броят на пациентите с Th1 / Th17- и/или Th2-ИМЗ през периода на БГД е нараснал значително (20.5% vs 54.3%, $p<0.01$ или 1.9). Оказва се, че честотата на ИМЗ при ГЕ е висока и се увеличава в периода на проследяване въпреки БГД (16).

Ролята на нискокалорийната диета, полиненаситени мастни киселини, зехтин, полифеноли

Експериментални миши модели на МС, РА и ХВЗЧ разкриват благоприятната роля върху възпалението на нискокалорийната диета, която снижава нивата на лептин. Полиненаситени мастни киселини, зехтин, полифеноли, посредством индукция на PPAR- γ , ограничават възпалителната реакция. Рибеното масло засилва макрофагеалната функция, зеленият чай снижава активирания от възпалителните процеси ядрен фактор NF κ B, а трансмазнините индуцират диференциация в посока Th17 (23,24,26).

Ролята на Ω -3 полиненаситените мастни киселини

При ХВБЧ все още не може по безспорен начин да се докаже, че храната е етиологичен фактор за появата на БК и УК (6). Системен анализ на литературните данни, обаче, разкрива, че диета, богата на животински мазнини посредством Ω -3 полиненаситените мастни киселини (Ω -3 ПНМК) има протективен ефект при БК, УК и ЗД-т1 (3,20). Други проучвания разкриват подобно предпазно въздействие на Ω -3 ПНМК при МС и РА (1,2).

Ролята на антиоксидантите

През 1956 г. д-р Денъм Харман открива ролята на антиоксидантите за потискане производството на свободни радикали. През 1972 е установено, че митохондриите са основен източник на свободни радикали. Инактивирането им е чрез стехиометрична реакция, където 1 mol витамин С инактивира 1 mol свободен радикал. Ви-

соките нива на свободни радикали активират специфичен ядрен протеин Nrf2. Той от своя страна активира гени, които генерират производството на антиоксиданти и детоксикиращи ензими. Естествени/природни активатори на Nrf2 са Ω -3 ПНМК, ейкозапентаеноичната киселина, зеленият чай, кафето, сулфорафанът (броколи), силимаринът, куркуминът (*Curcuma longa* от сем. Джинджифилови) - липоева киселина, ашваганда (индийски женшен, *Withania somnifera*) (12,21).

Ролята на броколи (сем. Brassicaceae, броколи, зеле, брюкселско зеле)

Сулфорафанът (Sulphoraphan), който се съдържа в броколи, активира арил-въглеродороден рецептор (AhR). Повишената експресия на този рецептор върху интраепителните чревни лимфоцити участва в защитата срещу антигенни атаки от лумена на тънкото черво чрез синтез на дефензини, антимикробни пептиди и подобряване на микробния състав. При пациенти с ХВЗЧ на местата с активно възпаление има снижена до липсваща експресия на AhR. Активирането на рецептора AhR от хранителните вещества има благоприятен ефект при ИМЗ (18).

Ролята на витамин D

През 70-те години на ХХ век се установи, че рецептори за витамин D има в островните клетки на панкреаса, лимфоцитите и ентероцитите. Витамин D участва в регулацията на имунната система. Той инхибира пролиферацията на провъзпалителни CD4+Th1 клетки, намалява производството на провъзпалителни цитокини - IFN- γ , IL-17; повишава нивата на противовъзпалителния Th2. Витамин D е директен и косвен регулатор на клетките естествени убийци (iNK). Индуцира IL-4 в миши и човешки iNKT клетки. Необходими са 72 часа за оптимално експресирание и активиране на витамин D рецептора (VDR) в човешки и миши T- и iNKT клетки. След този период от време самите T-клетки са потенциални автокринни източници на 1,25 (OH) 2D[5]. При пациенти с МС добавянето на Витамин D води до промени във фекал-

ния микробиом, който започва да прилича на този при здрави контроли. Повишава се изобилието на *Akkermansia*, *Ruminococcus* и *Faecalibacterium* до подобни нива, наблюдавани при здрави контроли (4).

Ролята на микробиома

Микробиомът участва в редица процеси: храносмилане, продукция на витамини, съзряване на лигавицата, регулация на чревния транзит, механична бариера срещу закрепване на бактерии, предотвратяване на колонизация на ентеропатогени, както и стимулация на имунната система. Участва и модулира интестинални имунни отговори, изгражда баланса Treg/Th17 и намалява Th17 клетките чрез изхвърляне в лумена на червото. Микробиомът участва в превръщането Treg в T-клетки, секретирани антиинфламаторния цитокин интерлевкин-10 (10).

Микробиомът при различните ИМЗ е специфичен и се отличава от този при здрави контроли. Редица фактори оказват влияние върху състава му, като възраст, пол, типът фекалии според Бристолската скала, приемът на медикаменти (инхибитори на протонната помпа, антибиотици, антидепресанти, лаксативи, орални контрацептиви), средната консумацията на месни изделия/седмично, приемът и видът на шоколад, средната консумация на плодове, нивата на хемоглобин, триглицериди, гликиран хемоглобин и други (11).

Възможно ли е да въздействаме на микробиома, а чрез него и на възпалението, което лежи в основата на ИМЗ? Според едно съвременно проучване употребата на: липоева киселина 600 mg/дн, витамин D3 5000 IU/дн, кокосово масло 1 ч.л./дн; рибено масло или морски водорасли; ресвератрол 2 x 100 mg/дн; куркума 2 x 350 mg/дн; пробиотици над 10 млрд живи култури, с поне 10 различни щамове, може да окаже благоприятно въздействие (9). Естествени източници на липоева киселина са: спанак, броколи, брюкселско зеле, моркови, цвекло, сладки картофи, картофи, ориз, хлебна мая, червени меса.

Ролята на пробиотиците

Пробиотиците изпълняват множество функции: повишават киселинността в лумена на червата; променят имунния отговор на лигавицата на гастроинтестиналния тракт; повишават нивата на противовъзпалителни медиатори, като IgA+, IL-10; намаляват нивата на гама-IFN и TNF α (провъзпалителни медиатори); предизвикват T-клетъчна промяна към Th2 (противовъзпалително действие); инхибират захващането на патогенните бактерии към клетъчната стена; изработват бактериоцини, вещества, подобни на антибиотиците; увеличават производството на късоверижни мастни киселини и витамини (13). Промените, индуцирани от приложението на пробиотици при експериментални миши модели на ЗД-т1, МС, РА, системен лупус, сочат недвусмислено, че пробиотиците създават благоприятна среда за производство на антивъзпалителни цитокини чрез контрол над дизбиозата (8).

Систематизирането на **диетата при автоимунните заболявания** може да се сведе до следните препоръки, които могат да претърпят и някои индивидуални изменения според вида на ИМЗ:

I. Да се изключат:

1. **Захари:** захар, бонбони, шоколад, царевичен сироп, фруктоза, високофруктозен царевичен сироп, мед, кленов сироп, меласа, захароза и т.н.
2. **Плодове с висок гликемичен индекс:** банани, консервирани плодове, сушени плодове, манго, ананас, стафида, диня.
3. **Зърнени храни:** пшеница, булгур, царевича, кус-кус, камут, ечемик, овес, ръж, **лимец**.
4. **Глутен-съдържащи продукти:** включително барбекю сос, бульони, бирена мая, колбаси, кренвирши, кетчуп, соев сос, малц и малцов ароматизатор, малцов оцет, преработени салатни сосове, сайтан, някои миксове на подправки, стабилизатори, терияки сос, табаско сос.

5. **Ядки и семена:** бадеми, фъстъци, слънчогледови семки, сусам.
6. **Млечни продукти и яйца:** сирене, краве, овче, козе, биволско прясно и кисело мляко, кремове, замразени десерти, маргарин, майонеза, суроватка.
7. **Соя:** включително соеви ядки, мисо, соево мляко, соев протеин, соев сос, темпе, тофу.
8. **Гъби:** всички видове, годни за консумация.
9. **Боб и бобови растения:** включително черен боб, леща, фъстъци, грах, шарен боб, соя.
10. **Храни от семейството на патладжан,** чушки, картофи, домати.
11. **Други:** консервирани храни, кафе, преработени храни.
12. **Алкохол:** всякакъв алкохол.

II. Храни, които да се включат. Препоръчително е да се добавят храни с повишено съдържание на микроелементи за подобряване на микробиома и улесняване възстановителният процес на организма.

1. **Повечето зеленчуци (най-добре биопроизводство):** анасон, артишок, аспержи, цвекло, бок чой, броколи, зеле, моркови, карфиол, целина, лук, чесън, праз, зеле, къдраво зеле, маруля, репички, ревен, шалот, спанак, тиква, сладки картофи, кестени, кресон, ямс, тиквички, краставици, маслини. Трябва да се обърне внимание на факта, че брюкселското зеле, карфиолът и броколи спадат към така наречените гойтрогенни храни, които при болести на щитовидната жлеза се препоръчват само след термична обработка или ферментация.
2. **Ферментирани храни:** кисело зеле, кимчи, Мариновани краставички, кокосово кисело мляко, комбуча, воден кефир и др.
3. **Анаеробни ферментирани храни,** които се съхраняват в херметически затворени контейнери (за да не произвеждат хистамини).

4. **Месо:** включително говеждо месо, пиле, риба, агнешко, пуешко, суппродукти, костен бульон. Пилешко, пуешко и агнешко месо, но произведени без приложението на хормони и антибиотици. Говеждо месо от животни, хранени с трева, без хормони и антибиотици (животни от местна ферма, които са хранени с трева). Да се избягва месо от фабрично отгледани животни, тъй като им се прилагат антибиотици и хормони. **Рибата** да е дива морска или океанска, тъй като този вид риба има минимално съдържание на живак.
5. **Авокадо, зехтин, кокосово масло, масло от животни на свободна паша.**
6. **Плодове с нисък гликемичен индекс** (най-добре биопроизводство): ябълки, кайсии, авокадо, ягоди, череша, грейпфрут, лимони, портокали, праскови, круши, сливи.
7. **Кокосови продукти,** включително кокосово масло, мана, кокосово мляко, неподсладени кокосови стъргодини, неподсладен кокосов йогурт.
8. **Билки и подправки:** босилек, магданоз, кориандър, кимион, чесън, джинджирил, лимонена трева, мента, риган, розмарин, градински чай, морска сол (до 2 g), мащерка, куркума. Трябва да се обърне внимание на употребата на черния пипер, който е често срещан алерген.
9. **Сок от алое вера.**
10. **Други:** ябълков оцет, билкови чайове, зелен чай.
11. **Храносмилателните ензими**
12. **Пробиотик.** Ако пациентът не е ползвал пробиотик до този момент, уместно е да се започне с такъв, който съдържа нисък брой живи култури и през няколко седмици да се увеличава до 20 милиарда живи култури на ден.
13. **Бульон от кости** ежедневно заради високото му съдържание на желатин, протеин, пролин, L-глицин и глута-

мин. Ежедневно да се приемат добавки с колаген и глутамин, особено ако не може да се пие костен бульон всеки ден.

Принципите на приложение на диетата при автоимунни заболявания изискват да се проведе елиминация на посочените продукти в стадия на активно възпаление за период от 60, 90 до 180 дни. При постигане на ремисия и/или стихване на активното възпаление се преминава към реинтродукция на изключените храни постепенно. Например една чаена лъжичка за период от 15 минути и се изчаква. След това може да се въведе по-голямо количество от съответния хранителен продукт. След два до три часа изчакване, може да се премине и към по-голяма порция. Обикновено се изчаква за период от седем дни, след което продуктът се приема 7 дни всеки ден и пациентът се наблюдава за поява на симптоми на възпаление. Те могат да се появят бавно и да са най-разнообразни - храносмилателни смущения, промяна в настроението, умора, болка, нарушения в съня, липса на концентрация, кожни обриви и други.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все още данните от клиничните прочувания с експериментални модели не могат директно да се интерполират и прилагат в ежедневната практика. Разкриват се нови пътища на възпалението, индуцирани от храни и хранителни навици, а в същото време се натрупват научни доказателства за ролята на храната като фактор за повлияване на имуномедираните реакции. Далеч сме от постигане на трайна ремисия и излекуване при автоимунните болести, дори и след въвеждането на новите биологични имуносупресиращи медикаменти. Затова приложението на диетични режими с благоприятно въздействие върху активността на болестта могат да бъдат част от персонализирания подход при лечението на имуномедираните заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agranoff BW, Goldberg D. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet*. 1974;2(7888):1061–6.
2. Aho K, Heliövaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med*. 2004;36(4):242–51.
3. Andersen V et al. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2012;44(3):185–94.
4. Cantarel BL, et al.: Gut microbiota in multiple sclerosis. *J Investig Med* 2015; 63: 729–734.
5. Cantorna MT et al. Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells. *Nutrients*. 2015 Apr; 7(4): 3011–3021. Published online 2015 Apr 22. doi: [10.3390/nu7043011
6. Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(6):607–13.
7. Cotsapas C, Hafler DA. Immune-mediated disease genetics: the shared basis of pathogenesis. *Trends Immunol*. 2013;34(1):22–6
8. de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology* 2017
9. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J Gastroenterol* 2016; 22(7): 2179–2194
10. Esplugues E, et al. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature*. 2011; 475(7357): 514–518. [PubMed: 21765430] Study on intestinal control of Th17 responses.
11. Falony G., Vandeputte D., Caenepeel C, et al. The human microbiome in health and disease: hype or hope, (2019) *Acta Clinica Belgica*, 74:2, 53–64, DOI: 10.1080/17843286.2019.1583782
12. Gao L. et al. “Novel n-3 Fatty Acid Oxydation Products Activate Nrf2 by Destabilizing The Association Between Keap1 and Cullin 3” *Journal of Biological Chemistry* 282, №4 (January 26, 2007: 2529–37
13. Gionchettia P. et al. *Annals of Gastroenterology* (2012) 25, 100–105
14. Go WY, et al. NFAT5/Ton EBP mutant mice define osmotic stress as a critical feature of the lymphoid microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(29):10673–10678.
15. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860–7.
16. Imperatore N et al. Gluten-free diet does not influence the occurrence and the Th1/Th17-Th2 nature of immune-mediated diseases in patients with coeliac disease. *Digestive & liver disease*, 2016
17. Kino T, et al. Brx mediates the response of lymphocytes to osmotic stress through the activation of NFAT5. *Sci Signal*. 2009; 2(57):ra5.
18. Kiss et al. Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science* 2011; 334: 1561–1565.
19. Manzel A., Muller D. N. et al. Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* (2014) 14:404
20. Norris JM et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA*. 2007;298(12):1420–8.
21. Perlmutter D., MD *Grain Brain*, 2015
22. Procaccini C et al. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(3):287–94.
23. Sanchez-Fidalgo S, et al. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(7):1401–1413.
24. Sanna V, et al. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest*. 2003; 111(2):241–250.
25. Toussiro E, et al. Could Sodium Chloride be an Environmental Trigger for Immune-Mediated Diseases? An Overview of the Experimental and Clinical Evidence, 2018
26. Unoda K, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorates experimental

autoimmune encephalomyelitis. J
Neuroimmunol. 2013; 256(1-2): 7-12.

27. Woehrle T, et al. Hypertonic stress
regulates T cell function via pannexin-1
hemichannels and P2X receptors. J Leukoc
Biol. 2010; 88(6):1181-1189.

Адрес за кореспонденция:
Антония Атанасова
Факултет по медицина
Медицински университет - Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: aniatanassova@abv.bg
