ROCZN. PZH, 2002, 53, NR 4, 385–392

MIROSŁAW KAŃTOCH, BOGUMIŁA LITWIŃSKA, MAREK SZKODA, JOANNA SIENNICKA

ZNACZENIE NIEDOBORU WITAMINY A DLA PATOLOGII I IMMUNOLOGII ZAKAŻEŃ WIRUSOWYCH

IMPORTANCE OF VITAMIN A DEFICIENCY IN PATHOLOGY AND IMMUNOLOGY OF VIRAL INFECTIONS

Zakład Wirusologii
Państwowy Zakład Higieny
00–791 Warszawa, ul. Chocimska 24
Kierownik doc. dr hab. *B. Litwińska*

W pracy przedstawiono doniesienia których autorzy rozpatrywali dwa aspekty podaży witamin w diecie: żywieniowe oraz wpływ witamin na obserwowane różnice dotyczące mechanizmów immu-nologicznych i molekularnych w doświadczalnych i naturalnych zakażeniach, a zwłaszcza wywołanych paramyksowirusami (wirus odry, wirus RS).

W materiałach z Konferencji WHO [31] czytamy, że: *„The provision of high-dose vitamin A supplements ... not only protects against blindness but has been shown to have a dramatic impact on the health of children ages 6 to 59 months"* („dodanie wysokich dawek witaminy A ... nie tylko chroni przed ślepotą, ale wykazało również że wywiera dramatyczny wpływ na zdrowotność dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy"). Dalej czytamy, że dodatek tejże witaminy redukuje śmiertelność z powodu odry o 50% i biegunek o 33%, a także że dodatek ten istotnie poprawia możliwości immunologiczne organizmu i stan zdrowotny.

Odnośnie znaczenia wszelkich witamin, w tym również witaminy A, dla zdrowia i patologii człowieka istnieje ogromne piśmiennictwo, a jego omawianie wykracza poza ramy niniejszego artykułu. Warto natomiast poddać analizie przesłanki dotyczące witaminy A, które wiążą się z jej znaczeniem dla patologii i immunologii zakażenia wirusowego, zwłaszcza że, jak sugeruje wspomniane zalecenie WHO, niedobór witaminy A może mieć istotny wpływ również dla programów immunizacyjnych. Szereg obserwacji wskazuje, że niedobór tej witaminy ma znaczenie nie tylko dla wirusowych zakażeń [patrz np. 20, 25, 26], ale również bakteryjnych i pasożytniczych, co między innymi przejawia się zmniejszoną odpornością, zwłaszcza w wieku dziecięcym. Szczególnie dramatycznie przejawia się to, w tak groźnych dla niemowląt i małych dzieci zakażeniach wirusem RS [patrz np. 9, 32]. Również stwierdzono wpływ witaminy A na przebieg zakażenia retrowirusem HIV, w tym pionowych z matki na dziecko [patrz np. 17, 18].

Należałoby więc poddać analizie obserwacje podstawowe, zarówno w doświadczeniach na zwierzętach jak i *in vitro* oraz wynikające z badań wykonanych na materiałach pochodzących od ludzi, a związane z określonymi mechanizmami odpornościowymi, dla kształtowania się których może mieć znaczenie obecność lub brak witaminy A. Prac tych jest stosunkowo niewiele, ale wydaje się, że rzucają światło na problem znaczenia w odporności przeciwwirusowej, w tym potencjalnie indukowanej określonymi szczepionkami.

I tak już w roku 1985 *Russel* i *Blalock* [16] opublikowali obserwacje nad wpływem witaminy A na syntezę antygenu T i DNA wirusa polioma. Użyto mysich zarodkowych fibroblastów. Stwierdzono, że w następstwie kilkugodzinnego zadziałania witaminą A na komórki następuje zahamowanie replikacji wirusa. Oddziaływanie to zależało od dawek i czasu działania witaminy A, nie dotyczyło potomnych generacji komórek, a było prawdopodobnie działaniem pośrednim, poprzez niezidentyfikowane przez autorów białko. Analogiczne w wymowie wyniki uzyskali *in vivo Sijtsma* i wsp. [22, 23] zakażając wirusem NDV szczep *LA Sota* kurczęta otrzymujące karmę o zróżnicowanej zawartości witaminy A. Przebieg zakażenia był cięższy u ptaków z dietą o obniżonej zawartości witaminy; co więcej zakażenie obniżało poziom witaminy A w plazmie. Autorzy sugerują wpływ zakażenia NDV na metabolizm witaminy A w wątrobie i katabolizm retinolu w innych tkankach.

Z tego samego ośrodka pochodzą też inne prace z tym samym ptasim paramyksowirusem (NDV, szczep La Sota), lecz ukierunkowane na komórki limfocytarne [13, 24]. W pracach tych badano szereg aspektów: oddziaływanie niedoboru witaminy A w organizmach zakażonych wirusem i w organizmach nie zakażonych, na narządy limfoidalne oraz na komórki limfocytarne w krążeniu, w tym na ich subpopulacje. Z istotniejszych obserwacji można wymienić: niedobór witaminy A powodował obniżenie masy bursy Fabryciusa (podobne zjawisko miało miejsce po zakażeniu wirusem); powiększenie śledziony po zakażeniu wirusem (niezależnie od poziomu witaminy A); zarówno niedobór witaminy A jak i zakażenie wirusem powodowały limfopenię, a najniższą liczebność białych ciałek krwi stwierdzono w przypadkach niedoboru witaminy A w czasie ostrej fazy zakażenia wirusowego (5-ty dzień od zakażenia); w grupach kontrolnych występowała limfocytoza. Wyniki wskazywały, że niedobór witaminy A pogłębiony przez zakażenie NDV ma wpływ na system komórek limfoidalnych. Analiza z pomocą cytometrii przepływowej przy użyciu przeciwciał monoklonalnych reagujących swoiście z komórkami B lub subpopulacjami komórek T wykazała zróżnicowane wyniki, w zasadzie trudne do jednoznacznej interpretacji, jednak wskazujące na ujemne znaczenie niedoboru witaminy A dla liczebności i aktywności komórek limfocytarnych.

Oznaczenia w kierunku różnych klas immunoglobulin [14] wykrywalnych w plazmie i żółci nie wykazały znamiennych różnic między zwierzętami, u których stwierdzono różny poziom witaminy A i zakażonych NDV.

Z powyższych obserwacji wynika bliżej nieokreślony, pod względem mechanizmów działania, ujemny wpływ niedoboru witaminy A na aktywność komórek limfocytarnych, a z drugiej jeszcze bardziej nieokreślony wpływ na humoralną ekspresję w postaci przeciwwirusowych immunoglobulin. W tej sytuacji określonego znaczenia nabierają również badania z wirusem grypy człowieka, szczepem adaptowanym do myszy, a więc symulującym zakażenie układu oddechowego u człowieka. Prace te [27, 28] poświęcone

wpływowi niedoboru witaminy A na odpowiedź organizmu na ostre zakażenie układu oddechowego u myszy BALB/c, uwzględniały szereg parametrów – stopień usuwania wirusa (virus clearance) z płuc, nasilenie zmian zapalnych i przeżywalność zwierząt. Żaden z tych parametrów nie uległ zmianie pod wpływem niedoboru witaminy A. Jednakże po ostrej fazie zakażenia regeneracja normalnego nabłonka w układzie oddechowym była mniejsza u zwierząt z niedoborem witaminowym i pojawiały się w nich zmiany gruczolakowate. U tych zwierząt obserwowano obniżenie odpowiedzi humoralnej w klasie IgA. Zmiany poziomów przeciwciał w klasie IgM i IgG w surowicy były bardziej zróżnicowane (zmniejszenie/podwyższenie) i w dużym stopniu zależne od dawek wirusa zakażającego. Autorzy sugerują jako konsekwencję niedoboru witaminy A zwiększoną wrażliwość na zakażenia oportunistyczne.

Obserwacje odnośnie znaczenia witaminy A w zakażeniach u ludzi dotyczą w znacznym stopniu zakażeń wirusem RS, tak istotnym patogenem niemowląt i małych dzieci. I tak np. *Pinnock* i wsp. [11] badając dzieci z zakażeniami wirusem RS, zwłaszcza z wielokrotnymi zakażeniami tym wirusem stwierdzili, że podawanie witaminy A w przypadkach jej niedoboru mogło być korzystne, aczkolwiek nie miało wpływu na zachorowalność. Możliwość znaczenia niedoborów witaminy A (i żelaza) u dzieci dla zapadalności na oddechowe zakażenia wirusem RS (a także i wirusami parainfluenzy) rozważał również *Keusch* [5]. Wyrównywanie tych niedoborów miałoby więc znaczenie wspomagające zarówno humoralne jak i komórkowe mechanizmy odpornościowe. Byłoby to szczególnie istotne w krajach, gdzie występuje niedożywienie rzutujące na odporność organizmów dziecięcych oraz istotne zarówno dla patologii zakażeń jak i potencjalnego postępowanie uodparniającego. Podobnie można odczytać obserwacje *Neuzil* i wsp. [9, 10], na grupie niemowląt zakażonych wirusem RS, u których wyrównujące podanie witaminy A nie miało niekorzystnego wpływu na przebieg choroby. Jednak ta obserwacja ma jednak raczej znaczenie jako dowód nieszkodliwości podania witaminy A.

Wydaje się, że w świetle powyższych obserwacji szczególnego znaczenia nabierają dane opublikowane przez *Quinlan* i *Hayani* [12], uzyskane w badaniach obwarowanych wszechstronnymi kontrolami. Wykazały one, że wprawdzie poziomy witaminy A jak białka wiążącego retinol są niższe u dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS, ale były one również niższe u dzieci hospitalizowanych z innych powodów oraz że nie obserwowano korzystnych zmian w następstwie uzupełniającego podawania doustnego witaminy A dzieciom z zakażeniem wirusem RS.

W tym samym okresie opublikowane zostały jeszcze dwie prace, w których było zaangażowane Centrum Kontroli Chorób – CDC, Atlanta [2, 4]. Obserwacje poczyniono w dwóch niezależnych programach realizowanych w USA i w Chile z uwzględnieniem niezbędnych grup kontrolnych. Wnioski z obu programów były zbieżne: nie stwierdzono dowodów korzystnego działania witaminy A w leczeniu dzieci zakażonych wirusem RS.

Jak powyżej podano, wirus RS jest dla niemowląt i małych dzieci szczególnie groźnym patogenem, stąd też i zainteresowanie możliwościami jakie teoretycznie zdawały się pojawiać odnośnie do zastosowania witaminy A, zwłaszcza w przypadkach jej niedoboru w różnych zakażeniach, w tym właśnie w zakażeniach wirusem RS. Niestety, jak wynika z powyższego przeglądu obserwacji, nadzieje te wydają się płonne. Sądzimy

więc, że jest celowe aby Czytelnikowi jeszcze wskazać dwa artykuły, których autorzy problem ten omawiają również w szerszym ujęciu, a mianowicie całokształtu możliwości terapeutycznych u niemowląt i dzieci zagrożonych wirusem RS. Ton tych artykułów jest wprawdzie mało optymistyczny, lecz ich treść ma znaczenie zarówno dla laboratoriów zajmujących się patologią i immunologią zakażeń wirusem RS jak i ich leczeniem. I tak *Kneyber* i wsp. [6] jak i *van Woensel* i *Kimpen* [32] analizując powyższe problemy jednoznacznie wskazują, że wszelkie dotychczasowe kierunki terapeutyczne związane z zakażeniem wirusem RS dróg oddechowych, a w szczególności dolnych odcinków, u dzieci są nieskuteczne. Analizowane przez autorów kierunki terapeutyczne to: chemioterapia a zwłaszcza stosowanie ribaviriny, terapia immunologiczna przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych i interferonów, podawanie kortykosterydów oraz środków rozszerzających oskrzela, a także podawanie witaminy A. Autorzy dochodzą do zbieżnych wniosków o braku zadowalającej skuteczności wszelkich [z powyżej wymienionych] metod terapeutycznych. O pewnych przemijających korzystnych efektach terapii można mówić jedynie w ciężkich przypadkach zakażenia w odniesieniu do stosowania środków rozkurczających i kortykosterydów. O możliwej biernej odporności można mówić jednakże w przypadku immunoglobulin [surowica hyperimmunizowana i przeciwciała monoklonalne].

Niemniej analizując poszczególne pozycje literatury przewija się obserwacja o obniżonych poziomach witaminy A u dzieci hospitalizowanych z różnych przyczyn, w tym także z powodu zakażenia wirusem RS. Być może więc informacje zawarte w różnych publikacjach dotyczących związku zakażeń wirusem RS (rodzina *Paramyxoviridae*), a poziomem witaminy A mogą być ewentualną płaszczyzną badań immunologicznej przyczyny (cell-mediated, przeciwciała sekrecyjne IgA, przeciwciała klasy IgE) rozwoju zmian chorobowych. W tym kontekście wydają się również interesujące obserwacje związane z witaminą A i zakażeniem wirusem HIV (rodzina *Retroviridae*).

I tak *Semba* i wsp. [17] na znamiennym liczbowo materiale 474 zakażonych HIV matek i ich niemowląt stwierdzili znamienną zbieżność pomiędzy poziomem witaminy A w surowicy matek a śmiertelnością wśród ich niemowląt, do 12 miesiąca życia. I tak np. w grupach o największym niedoborze witaminy A śmiertelność sięgała nawet 41,6 i 93,3%. Badania przeprowadzono w Malawi i autorzy wiążą je z szerszym problemem znaczenia matczynych czynników dla śmiertelności niemowląt urodzonych przez zakażone matki.

Ten sam zespół, również w Malawi [19], na grupie 467 zakażonych matek określał przez 24 miesiące zależność między poziomem witaminy A i parametrami rozwoju niemowląt: zmniejszenie wagi o około 8% i wzrostu o około 2%. Wnioski nie są już tak jednoznaczne jak w przypadku badania śmiertelności wśród niemowląt, aczkolwiek sugerują, że dzieci urodzone przez matki z niedoborami witaminy A i zakażone HIV wykazują mniejsze wskaźniki wzrostowe.

Oznaczenia mechanizmów mogących uczestniczyć w procesie zakażenia [7] wskazują, że retinoidy zmieniają makrofagi oporne na zakażenie wirusem HIV poprzez modulację interakcji czynników komórkowej transkrypcji z wirusowym jądrowym promotorem. Wskazuje to, że obserwowane zbieżności między niedoborami witaminy A, a przebiegiem różnych zakażeń wirusowych, tkwią w mechanizmach odpornościowych. I w tym duchu istnieje zbieżność wyników uzyskiwanych w różnych zakażeniach wirusowych.

Po tym krótkim przeglądzie obserwacji nad związkami między obecnością i niedoborami witaminy A w zakażeniach wirusami należącymi do różnych grup taksonomicznych, zarówno w badaniach materiałów od ludzi jak i na zwierzętach, a także in vitro, wróćmy do zasygnalizowanego we wstępie problemu odry – zarówno jako zakażenia jak i problemu immunoprofilaktyki opartej przecież o szczepionkę atenuowaną, a więc zawierającą wirusa replikującego się w organizmie szczepionego, a także, choć w ograniczonym stopniu wydzielanego/wydalanego przez szczepionego i o potencjalnej możliwości zakażenia osób z otoczenia.

Semba [21] w pięknym artykule, w ujęciu historycznym wskazuje genezę prac nad stosowaniem witaminy A w zwalczaniu patologii zakażenia wirusem odry, w tym związanym z immunizacją. Głównie akcentuje czynniki żywieniowe, deficyty witaminowe oraz rozwój procesów chorobowych w zakażeniu odrowym i reaktogeność immunologiczną organizmów. W zasadzie dotyka więc wszystkich kluczowych, do dzisiaj aktualnych problemów związanych właśnie ze znaczeniem tej witaminy dla patologii i immunologii zakażeń człowieka, w tym wirusem odry. Dlatego artykuł ten zasługuje na zacytowanie.

Już konkretne wskazania związane bezpośrednio ze stosowaniem tej witaminy w czynnej (szczepionka) immunizacji przeciwko odrze, zawarto w opracowaniu WHO z roku 1997 [30]. W nim również wskazuje się, że już od lat 20-tych (XX-wiek) wiedziano, że u dzieci z odrą o ciężkim przebiegu, którym podano witaminę A, obserwuje się wyższy wskaźnik przeżywalności niż u dzieci, którym witaminy tej nie podano. Jednak znajomość tego nie wpłynęła na postępowanie w terapii odry. Dopiero w latach 80-tych podjęto inicjatywy w różnych krajach rozwijających się, ukierunkowane na zwalczanie chorób zakaźnych oraz ślepoty, które uwzględniły dodawanie witaminy A do szczepionki przeciwko odrze; należy zaznaczyć, że w tych krajach podawanie szczepionki rekomendowano w 9 miesiącu życia dziecka. W ten sposób założenie było podwójne: zwalczanie ślepoty spowodowanej niedoborem witaminy A i uzyskanie wyższej poszczepiennej serokonwersji. Wyniki tych programów były zróżnicowane – stwierdzono skuteczność w zwalczaniu ślepoty oraz brak ujemnego wpływu witaminy A na serokonwersję poszczepienną.

Na podstawie powyższych prac oraz w oparciu o szereg opracowań [1, 3, 8, 15, 17, 29] analizujących znaczenie witaminy A, zwłaszcza jej niedoborów, można sformułować kilka podstawowych wniosków:

- Istnieją laboratoryjne dowody oraz obserwacje kliniczne i laboratoryjne wskazujące na niekorzystny wpływ niedoborów witaminy A nie tylko w odniesieniu do częstotliwości występowania ślepoty, ale również dla odporności organizmów dziecięcych na zakażenia pasożytnicze, bakteryjne i wirusowe. Odnosi się to głównie do środowiska z niedoborami żywnościowymi i do dzieci, głównie do piątego roku życia.
- Znaczenie tych niedoborów obserwowano w różnych zakażeniach jednak szczególnie wyraziście odnośnie do zakażeń wirusem odry i ich następstw, a w pewnym stopniu i zakaźnych biegunek; aczkolwiek należy zaznaczyć, że istniały obserwacje, w kontrolnych badaniach, które wskazywały na brak tego ujemnego znaczenia niedoborów witaminy A.

- Niezależnie od pewnych rozbieżności w obserwacjach laboratoryjnych i epidemiologicznych wydaje się, że problem jest interesujący przynajmniej w dwóch aspektach: żywieniowym oraz rozeznania mechanizmów immunolo-gicznych i molekularnych obserwowanych różnic w doświadczalnych i naturalnych zakażeniach, zwłaszcza paramyksowirusowych (wirus odry, wirus RS).

PODSUMOWANIE

Omówione zostały zagadnienia dotyczące znaczenia witaminy A dla patologii oraz immunologii zakażenia wirusowego. Wskazano, że istnieją obserwacje kliniczne potwierdzone dowodami laboratoryjnymi świadczące o tym, że niedobór witaminy A przyczynia się nie tylko do zwiększonej częstotliwości występowania ślepoty, ale wywiera również niekorzystny wpływ na kształtowanie się mechanizmów odpornościowych w odpowiedzi na zakażenia pasożytnicze, bakteryjne i wirusowe, Negatywny wpływ niedoboru witaminy A obserwowano w populacjach cierpiących na niedobory żywnościowe, w tym głównie dzieci do piątego roku życia. W przypadku zakażeń wirusowych niedobór witaminy A szczególnie niekorzystnie wpływał na przebieg oraz następstwa zakażenia wirusem odry. Należy jednak wspomnieć, ze istnieją obserwacje, które takich zależności nie wykazały.

M. Kańtoch, B. Litwińska, M. Szkoda, J. Siennicka

IMPORTANCE OF VITAMIN A DEFICIENCY IN PATHOLOGY AND IMMUNOLOGY OF VIRAL INFECTIONS

Summary

Vitamin deficiencies and infections caused by viruses and other pathogens often coexist and exhibit complex interactions. Malnutrition, vitamin A deficiency and infections among populations of the developing countries, these are the leading cause of death, particularly in children. Several micronutrients were in study, vitamin A deficiency is strongly involved in measles and diahorrea. There are also some scientific data against this thesis. These vitamins, virus infection and immune function interactions are briefly reviewed in this article.

PIŚMIENNICWO

1. *Bhaskaram P., Rao K.V.*: Enhancement in seroconversion to measles vaccine with simultaneous administration of vitamin A in 9-months-old Idian infants. Indian J. Pediatr. 1997, 64, 503–509.
2. *Breese J.S., Fischer M., Dowell S.F., Johnston B.D., Biggs V.M., Levine R.S., Lingappa J.R., Keyserling H.L., Petersen K.M., Bak J.R., Gary W.E.Jr, Sowell A.L., Rubens C.E., Anderson L.J.*: Vitamin A therapy for children with resopiratory suncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. Pediatr. Infect. Dis. J. 1996, 15, 777–782.
3. *CDC*: Vitamin A deficiency among children. MMWR, 2001, 50, No 24, 509–516.
4. *Dowell S.F., Papic Z., Bresee J.S., Larranaga C., Mendez M., Sowell A.L., Gary H.E.jr., Anderson L.J., Avendano L.F.*: Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: a Rndomized, placebo-controlled trial in Santiago, Chile. Pediatr. Infect. Dis. J. 1996, 15, 782–786.
5. *Keusch G.T.*: Nutritional effects on response of children in developing countries to respiratory tract pathogens: implications for vaccine development. Rev. Inf. Dis. Suppl. 1991, 6, 486–491.

6. *Kneyber M.C., Moll H.A., de Groot R.*: Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. Eur. J. Pediatr. 2000, 159, 399–411.
7. *Maciaszek J.W., Coniglio S.J., Talmage D.A., Viglianti G.A.*: Retinoid-induced repression of human immunodeficiency virus type 1 care promoter activity inhibits virus replication. J. Virol. 1998, 72, 5862–5869.
8. *de Meer K., Roord J.J.*: Favorable effects of vitamin A in measles infection. Ned Tijdschr Geneeskd 2000 Feb 5, 144(6), 287–288.
9. *Neuzil K.M., Gruber W.C., Graham B.S.*: Vitamin A therapy for respiratory syncytial virus infection. Pediatr. Inf. Dis. 1997, 16, 84–85.
10. *Neuzil K.M., Gruber W.C., Chytil F., Stahlman M.T., Graham B.S.*: Safety and Pharmacokinetics of vitamin A therapy for infants with respiratory syncytial virus infections. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39, 1191–1193.
11. *Pinnock C.B., Douglas R.M., Martin A.J., Badcock N.R.*: Vitamin A status of children with a history of respiratory syncytial virus infection in infancy. Aust. Paediatr. J. 1988, 24, 286–289.
12. *Quinlan K.P., Hayani K.C.*: Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. Serum levels and supplementation trial. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1996, 150, 25–30.
13. *Rombout J.H., van der Rens B.T., Sijtsma S.R., van der Weide M/C., West C.E.*: Effects of vitamin A deficiency and Newcastle disease virus infection on lymphocyte subpopulation in chicken blood. Vet. Immunol. Immunopathol. 1992, 31, 155–166.
14. *Rombout J.H., Sijtsma S.R., West C.E., Karabinis Y., Sijtsma O.K., van der Zijpp R.J., Koch G.*: Effect of vitamin A deficiency and Newcastle disease virus infection on IgA and IgM secretion in chickens. British J. Nutr. 1992, 68, 753–763.
15. *Rumore M.M.*: Vitamin A as an immunomodulating agent. Clin. Pharm. 1993, 12, 506–514.
16. *Russel J.K., Blalock J.E.*: Control of polyomavirus T-antigen and DNA Synthesis in mouse embryo fibroblast cells by vitamin A. Cancer Res. 1985, 45, 2098–2102.
17. *Semba R.D., Miotti P.G., Chiphangwi J.D., Liomba G., Yang L.P., Saah R.J.*: Infant mortality and maternal vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus infection. Clin. Infect. Dis. 1995, 21, 966–972.
18. *Semba R.D.*: Vitamin A and human immunodeficiency virus infection. Proc. Nutr. Soc. 1997, 56, 459–469.
19. *Semba R.D., Miotti P.G., Chiphangwi J.D., Hewnderson R., Dallabetta G., Yang L.P., Hover D.*: Maternal vitamin A deficiency and child growth failure during human immunodeficiency virus infection. J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. Human Retroviral. 1997, 14, 219–222.
20. *Semba R.D.*: Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoon infection. Proc. Nutr. Soc. 1999, 58, 719–727.
21. *Semba R.D.*: Vitamin A as „anti-infective" therapy 1020–1940. J. Nutr. 1999, 129, 783–791.
22. *Sijtsma S.R., West C.E., Rombout J.H., Van der Zijpp A.L.*: The interaction between vitamin A status and Newcastle disease virus infection in chickens. J. Nutr. 1989, 119, 932–939.
23. *Sijtsma S.R., West C.E., Rombout J.H., Van der Zijpp A.L.*: Effect of Newcastle disease virus infection on vitamin A metabolism in chickens. J. Nutr. 1989, 119, 940–947.
24. *Sijtsma S.R., Rombout J.H., Kiepurski A., West C.E., Van der Zijpp A.J.*: Changes in lymphoid organs and blood lymphocytes induced by vitamin A deficiency and Newcastle disease virus infection in chickens. Dev. Comp. Immunol. 1991, 15, 349–356.
25. *Sommer A., Katz J., Tarwojo I.*: Increased risk of respiratory disease and diarrhae in children with preexisting vitamin A deficience. Am. J. Clin. Nutr. 1984, 40, 1090–1095.
26. *Sommer A., West K.P.*: Vitamin A deficiency: health, survival and vision, Oxford University Press, New York, 1996, 150–156.
27. *Stephensen C.B., Blount S.R., Schoeb T.R., Park I.Y.*: Vitamin A deficiency impairs some aspects of the host response to influenza A virus infection in BALB/c mice. J. Nutr. 1993, 123, 823–839.

28. *Stephensen C.B., Moldoveanu Z., Gangopadhyay N.N.*: Vitamin A deficiency diminishes the salivary immunoglobulin A response and enhances the serum immunoglobulin G response to influenza A virus infections in BALB/c mice. J. Nutr. 1996, 126, 94–102.
29. *Villamor E., Fawzi W.W.*: Vitamin A supplementation: implifications for morbidity and mortality in children. J. Inf. Dis. 2000, Suppl. 1, 122–133.
30. *WHO*: Expended program on immunoization – safety and efficacy of measles vaccine/vitamin A supplementation. Weekly Epidemiological Record, 1997, 44, 329–331.
31. *WHO*: Techmet consultation, Herrare, 6–10 Dec., 1999, 46-47.
32. *van Woensel J., Kimpen J.*: Therapy for respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus. Eur. J. Pediatr. 2000, 159, 391–398.

Otrzymano: 2002.02.01