

Author's Contribution

A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

Zaangażowanie Autorów

A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Anna Kuna^{1(A,B,C,D,F,G)} , **Anna Katarzyna Wrońska**^{2(A,D,E,F)} 

¹ Independent Researcher, Dentist
² Museum and Institute of Zoology, Polish Academy of Science, Warszawa, Polska

¹ Niezależny Badacz, Lekarz Dentysta

² Muzeum i Instytut Zoologii, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska

MINERALS AND THEIR ROLE IN THE OPTIMAL FUNCTIONING OF THE IMMUNE SYSTEM – LITERATURE REVIEW

SKŁADNIKI MINERALNE I ICH ROLA W OPTYMALNYM FUNKCJONOWANIU UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO – PRZEGLĄD LITERATURY

Key words: *magnesium, zinc, iron, selenium, immune system, mineral deficiencies*
Słowa kluczowe: *magnez, cynk, żelazo, selen, układ immunologiczny, niedobory składników mineralnych*

Summary

An adequate supply of minerals in the diet is crucial for the proper functioning of the immune system. This applies to both the mechanisms of innate and adaptive immunity, and in particular, the pro- and anti-inflammatory balance of the body. For most people, a balanced diet is sufficient to provide the body with adequate amounts of minerals. However, certain groups are particularly at risk of deficiencies in these nutrients. These include people who perform frequent and intense sports training when the body does not have an opportunity to regenerate properly. The aim of this paper was to discuss the role of minerals in the suitable functioning of the immune system. The following review of the latest literature focuses on the role of magnesium, zinc, iron and selenium as the components of greatest importance in immunology. The effects of a deficiency of these minerals and their impact on the maturation and function of immunocompetent cells, antibody production, cytokine production and immune pathways are discussed. The review was based on the available data collected in the PubMed database and in the Google Scholar search engine using the keywords: "the role of magnesium in the immune system", "the role of zinc in the immune system", "the role of iron in the immune system", "the role of selenium in the immune system", "mineral deficiencies in athletes", "impact of intense physical exercise on the immune system".

Streszczenie

Właściwa podaż z dietą składników mineralnych jest kluczowa do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego. Dotyczy to zarówno mechanizmów wrodzonej i nabytej odporności, a w szczególności równowagi pro- i przeciwzapalnej organizmu. U większości osób zbilansowana dieta jest wystarczająca do dostarczenia organizmowi odpowiednich ilości składników mineralnych. Jednak niektóre grupy są szczególnie narażone na niedobory tych składników odżywczych. Należą do nich osoby wykonujące częste i intensywne treningi sportowe, pomiędzy którymi organizm nie ma możliwości odpowiednio się zregenerować. Celem niniejszej pracy było omówienie roli składników mineralnych w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego. W poniższym przeglądzie najnowszej literatury skupiono się na opisie roli magnezu, cynku, żelaza i selenu jako składników o największym znaczeniu w immunologii. Omówiono skutki niedoboru tych minerałów i ich wpływu na dojrzewanie i funkcje komórek immunokompetentnych, produkcję przeciwciał, wytwarzanie cytokin oraz szlaki immunologiczne. Przegląd powstał na podstawie dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed oraz w wyszukiwarce internetowej GoogleScholar przy użyciu słów kluczowych: „rola magnezu w układzie odpornościowym”, „rola cynku w układzie odpornościowym”, „rola żelaza w układzie odpornościowym”, „rola selenu w układzie odpornościowym”, „niedobory składników mineralnych u sportowców”, „wpływ intensywnych ćwiczeń fizycznych na układ odpornościowy”.

Word count: 7062
Tables: 1
Figures: 0
References: 57

Address for correspondence / Adres do korespondencji

Anna Katarzyna Wrońska
Muzeum i Instytut Zoologii PAN
00-679 Warszawa, ul. Wilcza 64, e-mail: awronska@miiz.waw.pl

Received / Otrzymano 17.07.2023 r.
Accepted / Zaakceptowano 01.09.2023 r.

Background

It is well known that physical activity and healthy nutrition are the important factors pertaining to the lifestyle, affecting body health through improvement of body composition, physical fitness, the cognitive function, and a proper functioning of the musculoskeletal system. Optimal involvement in physical activity and adequate nutrition are also important in prevention of metabolic diseases such as obesity, diabetes mellitus and circulation disorders, and favorably affect the proper functioning of the immune system [1,2].

A moderate and adequately adapted to the body potential physical activity favorably affects the immune system. We should remember, however, that very intense physical workouts result in a temporary impairment of the immune functions, which may last up to 24 hours after training. Postexercise depression of the immune functions is most pronounced when physical exercise performance is continuous, of long long duration (>1.5 h), of moderate to long intensity, (aerobic capacity of 55-75% VO_{2max}) and performed without meal consumption [4,5]. Many inborn immune functions including neutrophil chemotaxis, phagocytosis, toll-like monocyte receptor (TLR) and expression as well as the cytotoxic activity of NK cells, are impaired by long-lasting exercise [6]. Likewise, several important acquired immune functions (including presentation of antigen by monocytes/macrophage, immunoglobulin production by B-lymphocytes, cytokin production by T-lymphocytes and proliferation of these cells are impaired during long periods of intense exercise [7]. It is believed that the reasons for immunological depression after a long-lasting physical exercise are to a large extent due to the increase in stress hormones (namely epinephrine and cortisol), the disorders of pro- and antiinflammatory cytokines (including Interleukin (IL)- 1, IL-6, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)) [8].

In athletes who are regularly involved in physical training, immunological functions of the human body may be not able to regenerate between consecutive training sessions, which is due to decreased immune levels. This contributes to an increase in the circulating T-lymphocytes and inhibition of cytokine production by these cells and a decrease of the stimulated immunoglobulin by B-lymphocytes [9].

Due to the above, a balanced diet is essential for immune system function in athletes [10]. Mineral components provided with food play different roles such as the effect on the musculoskeletal system function and regulation of water metabolism in the body. They are also the components of hormones, enzymes and other biologically active compounds [11,12]. Some minerals also play an important role in the optimal functioning of the immune system [13]. It refers both to the inborn immune system and the acquired immune response. Therefore, the supply of mineral components may affect not only the susceptibility to infections, but also the development of chronic conditions including autoimmune ones [14]. For the majority of people a balanced diet is sufficient to provide the body with adequate amounts of necessary mineral components. However, nowadays the number of people at risk of mineral component deficiency is growing. These are patients with chronic conditions, elderly people, vegetarians and vegans or pregnant women [15]. Athletes

Wstęp

Powszechnie wiadomo, że aktywność fizyczna i zdrowe odżywianie są istotnymi czynnikami stylu życia, które wpływają na zdrowie organizmu poprzez poprawę składu ciała, sprawności fizycznej i poznawczej oraz prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego [1]. Optymalna aktywność fizyczna i prawidłowe odżywianie są również ważne dla zapobiegania chorobom metabolicznym, takim jak otyłość, cukrzyca i choroby układu krążenia oraz pozytywnie wpływają na prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego [2,3].

Umiarkowana i odpowiednio dostosowana do możliwości organizmu aktywność fizyczna pozytywnie wpływa na układ immunologiczny. Należy jednak pamiętać, że bardzo intensywne ćwiczenia fizyczne powodują tymczasowe osłabienie funkcji odpornościowych, które może trwać do 24 godzin po treningu. Powysiłkowa depresja funkcji odpornościowych jest najbardziej wyraźna, gdy wysiłek jest ciągły, długotrwały (>1,5 h), o intensywności od umiarkowanej do wysokiej (55-75% wydolności tlenowej) i wykonywany bez przyjmowania pokarmu [4,5]. Wiele funkcji wrodzonej odporności, w tym chemotaksja neutrofilii, fagocytoza, ekspresja receptora toll-like (TLR) monocytów i aktywność cytotoksyczna komórek NK, jest osłabionych przez długotrwałe ćwiczenia [6]. Podobnie, kilka ważnych nabytych funkcji odpornościowych (w tym prezentacja antygeny przez monocyty/makrofagi, wytwarzanie immunoglobulin przez limfocyty B, produkcja cytokin T oraz proliferacja tych komórek) jest osłabionych podczas długich okresów intensywnych ćwiczeń [7]. Uważa się, że przyczyny depresji immunologicznej po długotrwałym wysiłku fizycznym są w dużej mierze spowodowane wzrostem hormonów stresu (tj. epinefryny i kortyzolu) oraz zaburzeniem równowagi cytokin pro- i przeciwzapalnych (w tym Interleukiny (IL)- 1, IL-6, IL-10 oraz czynnika martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor, TNF)) [8].

U sportowców, którzy regularnie wykonują intensywne treningi, funkcje immunologiczne organizmu mogą nie być w stanie regenerować się pomiędzy poszczególnymi sesjami treningowymi, co wiąże się z chronicznym stanem osłabienia odporności. Przyczynia się to do spadku liczby krążących limfocytów T typu 1 oraz hamowania produkcji cytokin przez te komórki i spadku stymulowanej syntezy immunoglobulin przez limfocyty B [9].

W związku z powyższym prawidłowo zbilansowana dieta ma istotne znaczenie w funkcjonowaniu układu odpornościowego osób uprawiających sport [10]. Składniki mineralne dostarczane z pożywieniem spełniają różnorodne funkcje, takie jak wpływ na pracę układów mięśniowo-szkieletowego i nerwowego oraz regulację gospodarki wodnej organizmu. Są także składnikami hormonów i enzymów oraz innych związków biologicznie czynnych [11,12]. Niektóre minerały mają również ważną rolę do odegrania w optymalnym funkcjonowaniu układu odpornościowego [13]. Dotyczy to zarówno wrodzonego systemu obronnego, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej. W związku z tym podaż składników mineralnych może oddziaływać na podatność na infekcje, ale ma również wpływ na rozwój chorób przewlekłych w tym chorób autoimmunologicznych [14]. Dla większości osób zbilansowana

Tab. 1. Nutrition norms for Polish people. Selected mineral components
 Tab. 1. Normy żywienia dla ludności Polski. Wybrane składniki mineralne

Group (gender, age, years) / Grupa (płeć, wiek w latach)	Magnesium / Magnez (mg)		Zinc / Cynk (mg)		Iron / Żelazo (mg)		Selenium / Selen (µg)	
	EAR	RDA	EAR	RDA	EAR	RDA	EAR	RDA
Infants / Niemowlęta								
0-0,5	30 (AI)		2 (AI)		0,3 (AI)		15 (AI)	
0,5-1	70 (AI)	2,5	3		7	11	20 (AI)	
Children / Dzieci								
1-3	65	80	2,5	3	3	7	17	20
4-6	110	130	4	5	4	10	23	30
7-9	110	130	4	5	4	10	23	30
Boys / Chłopcy								
10-12	200	240	7	8	7	10	35	40
13-15	340	410	8,5	11	8	12	45	55
16-18	340	410	8,5	11	8	12	45	55
Men / Mężczyźni								
19-30	330	400	9,4	11	6	10	45	55
31-50	350	420	9,4	11	6	10	45	55
51-65	350	420	9,4	11	6	10	45	55
66-75	350	420	9,4	11	6	10	45	55
>75	350	420	9,4	11	6	10	45	55
Girls / Dziewczęta								
10-12	200	240	7	8	7 (8)*	10 (15)*	35	40
13-15	300	360	7,3	9	8	15	45	55
16-18	300	360	7,3	9	8	15	45	55
Women / Kobiety								
19-30	255	310	6,8	8	8	18	45	55
31-50	265	320	6,8	8	8	18	45	55
51-65	265	320	6,8	8	8	18	45	55
66-75	265	320	6,8	8	8	18	45	55
>75	265	320	6,8	8	8	18	45	55
Pregnancy / Ciąża								
<19	335	400	10,5	12	23	27	50	60
>19	300	360	9,5	11	23	27	50	60
Lactation / Laktacja								
<19	300	360	10,9	13	7	10	60	70
>19	265	320	10,4	12	7	10	60	70

* Before menstruation/after menstruation / Przed wystąpieniem miesiączki (po wystąpieniu miesiączki)
 EAR (Estimated Average Requirement) – poziom średniego zapotrzebowania
 RDA (Recommended Dietary Allowance) – poziom zalecanego spożycia
 AI (Adequate Intake) – poziom wystarczającego spożycia

can be also at risk of mineral component deficiency if their diets are restrictive. Such deficiencies may contribute to the impairment of the immune system and an increased susceptibility to infections [16]. Table 1 presents the norms of for mineral components (magnesium, zinc, iron and selenium) consumption. The components play the most important role in ensuring an adequate function of the immune system [17].

Study goal

The goal of the study was to present the role of mineral components in the optimal functioning of the immune system. The review of the newest papers was focused on description of the role of magnesium, zinc, iron and selenium – the most important mineral components in immunology.

dieta jest wystarczająca, aby dostarczyć organizmowi odpowiedniej ilości niezbędnych składników mineralnych. Jednak obecnie rośnie liczba osób zagrożonych niedoborem minerałów. Należą do nich osoby z chorobami przewlekłymi, osoby starsze, osoby na diecie wegetariańskiej lub wegańskiej czy kobiety w ciąży [15]. Sportowcy mogą być również narażeni na niedobór składników mineralnych, jeśli stosują restrykcyjne diety. Z kolei niedobory takie mogą przyczynić się do osłabienia układu odpornościowego i zwiększonej podatności na infekcje [16]. W Tabeli 1 przedstawiono normy spożycia czterech składników mineralnych (magnezu, cynku, żelaza i selenu), które odgrywają największą rolę w prawidłowym działaniu układu odpornościowego [17].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy było omówienie roli składników mineralnych w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego. W poniższym przeglądzie najnowszej literatury skupiono się na opisie roli magnezu, cynku, żelaza i selenu, jako składników o największym znaczeniu w immunologii.

Material and methods

The review of the reference sources was based on the available data collected in PubMed database and GoogleScholar using the following key words: "the role of magnesium in the immune system", "the role of zinc in the immune system", "the role of iron in the immune system", "the role of selenium in the immune system", "deficiency in mineral components in athletes" and "the effect of intense physical exercise on the immune system". The authors mainly used the newest reference sources published after 2010.

The role of magnesium in immune functions

Magnesium (Mg) is an essential biological element present in cells in combination with other elements. It is also the most abundant divalent cation in live cells (total concentration -14-20 mM) and it regulates multiple cellular functions. In Mg^{2+} cell it seems to be equally distributed in the mitochondria, cell nucleus and the endoplasmic reticulum, and its concentration ranges from 14 to 18 mM in each organelle [18]. Magnesium plays an important role in enzyme activation, membrane function and intracellular signalling. This ion is also an important co-factor for many enzymes. It participates in the synthesis and replication of RNA and DNA and also in hormone and enzyme secretion. Magnesium plays an important role in various metabolic processes including oxidative phosphorylation and muscle contraction. Moreover, magnesium stabilizes cell membrane structures and membrane potential. It also modulates the transmembrane ion movement through the modulation of human iron transporters. Besides, study results indicate that low levels of Mg^{2+} inhibit progression of the cellular cycle and can be the key element of protein translation control and cell proliferation [19,20]. It has been shown that magnesium supplementation contributes to cytokine production by monocytes after stimulation of a toll-like receptor (TLR). This immunoregulatory function was correlated with the decreased level of transcription nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) [21]. Other studies have found that rats with magnesium deficiency developed peripheral neutrophilia due to the increased phagocytosis and oxidative burst. Moreover, the impairment of mastocyte function involving histamine secretion was noted [22].

Other studies have directly shown a correlation between Mg^{2+} deficiency and the elevated level of proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β and IL-6 [23]. Magnesium sulphate supplementation, in turn, can mediate the proinflammatory effect through the activation of 3-phosphoinositide (PI3K) kinase and the inhibition of L-type ion channels [24].

Magnesium has a vast impact on the development, differentiation, proliferation and apoptosis of lymphocytes. It is known that apoptosis induced by the Fas/FasL system which, mediated by the death domain (DD) activates caspase 8, is the process dependent on Mg^{2+} [25]. An earlier involution of the thymus, having an adverse effect on T-lymphocyte pool in the body, was noted in the mice with deficiency of this element [26]. TRPM 7, the transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7, seems to play a particular role in T lymphocyte development. In the cells deprived of this transporter, and thus de-

Materiał i metody

Przegląd literatury powstał na podstawie dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed oraz w wyszukiwarce internetowej GoogleScholar przy użyciu słów kluczowych: „rola magnezu w układzie odpornościowym”, „rola cynku w układzie odpornościowym”, „rola żelaza w układzie odpornościowym”, „rola selenu w układzie odpornościowym”, „niedobory składników mineralnych u sportowców”, „wpływ intensywnych ćwiczeń fizycznych na układ odpornościowy”. Autorzy skupili się głównie na najnowszej literaturze opublikowanej po 2010 roku.

Rola magnezu w funkcjach immunologicznych

Magnez (Mg) jest niezbędnym pierwiastkiem biologicznym, który występuje w komórkach w postaci związanej. Jest również najobficiej występującym dwuwartościowym kationem w żywych komórkach (całkowite stężenie 14-20 mM) i reguluje wiele funkcji komórkowych. W komórce Mg^{2+} wydaje się być równomiernie rozmieszczony w mitochondriach, jądrze komórkowym i retikulum endoplazmatycznym, w stężeniu wahającym się w zakresie od 14 do 18 mM w każdym z tych organelli [18]. Mg odgrywa ważną rolę w aktywacji enzymów, funkcji błon i sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Jon ten stanowi również ważny kofaktor dla wielu enzymów. Bierze udział w syntezie i replikacji RNA i DNA, a także wydzielaniu enzymów i hormonów. Mg odgrywa ważną rolę w różnych procesach metabolicznych, w tym w fosforylacji oksydacyjnej i skurczu mięśni. Ponadto magnez stabilizuje struktury błony komórkowych i potencjał błonowy. Moduluje również transbłonowy ruch jonów poprzez modulację transporterów żelaza. Ponadto badania wykazują, że niski poziom Mg^{2+} hamuje progresję cyklu komórkowego i może stanowić kluczowy element kontroli translacji białek oraz proliferacji komórek [19,20].

Mg odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów immunologicznych, szczególnie w zakresie funkcji licznych subpopulacji komórek odpornościowych. Wykazano, że suplementacja magnezem zmniejsza produkcję cytokin przez monocyty po stymulacji receptora toll-like (TLR). Ta funkcja immunoregulacyjna była skorelowana ze zmniejszonym poziomem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [21]. W innych badaniach szczury z niedoborem magnezu wykazywały neutrofilie obwodową, związaną ze zwiększoną fagocytozą i wybuchem oksydacyjnym. Ponadto dochodziło do zaburzeń funkcji mastocytów w zakresie wydzielania histaminy [22].

Inne badania wykazały bezpośrednio korelację między niedoborem Mg^{2+} a podwyższeniem poziomu cytokin prozapalnych w organizmie, takich jak TNF- α , IL-1 β i IL-6 [23]. Natomiast suplementacja siarczanem magnezu może pośredniczyć w działaniu przeciwzapalnym poprzez aktywację kinazy 3-fosfatydilooinozytolu (PI3K) i hamowanie kanałów jonowych typu L [24].

Magnez ma duży wpływ na rozwój, różnicowanie, proliferację i apoptozę limfocytów. Wiadomo, że apoptoza indukowana przez układ Fas/FasL, który za pośrednictwem domeny śmierci (DD) aktywuje kaspazę 8 jest procesem zależnym od Mg^{2+} [25]. Myszy z niedoborem tego pierwiastka wykazały również wcześniejszą inwolucję grasicy, co miało negatywny wpływ na pulę limfocytów T w organizmie [26]. Transporter

prived of magnesium ion supply, the development of cell was inhibited, which entailed its premature death. Therefore, it seems that T lymphocyte function depends on an adequate supply of this element, both at the level of an isolated cell and the pool of these cells in an individual [27,28].

Moreover, there is evidence that systemic magnesium deficiency affects the microflora in the gastrointestinal tract. The deficiency leads to reduction of the *Bifidobacterium* count accompanied by the impairment of the intestinal wall barrier function, leading to an increased expression of TNF- α and IL-6 in the intestine and the liver [29].

Immunomodulating functions of zinc

The necessary trace element zinc (Zn) is of key importance for multiple physiological processes taking place in the human body and is the most often studied factor affecting nutrition and health. It plays a key role of the regulator or the coenzyme of more than 300 enzymes. It is also a component of transcription factors and it participates in DNA, RNA and protein synthesis. Zinc has an antioxidative property and affects the stability of biological membranes and multiprotein systems [30]. Moreover, this element regulates hormone and hormone receptor production. The total concentration of zinc (Zn) in adults amounts to around 2-3 g, where 85% is gathered in muscles and bones. In the blood, zinc is transported in erythrocytes with the aid of Super Oxide Dismutase and anhydrase carbonique. In the plasma, in turn, zinc binds in 60% to albumins and its total concentration is 12–16 μ M [31].

A significant role in maintaining immune homeostasis is attributed to this key trace component [32]. In the context of the innate immunological response, zinc plays a key role in the activity of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, (NADPH) of Neutrophil Extracellular Traps NETS [33]. The results of studies in vivo also indicate that zinc deficiency results in a decreased adhesion and chemotaxis of monocytes and neutrophil granulocytes, as well as the impairment of macrophage maturation and activity [34]. Zinc also plays an important role in the proper functioning of Natural Killer (NK) cells. The deficiency of this component may result in reduction of NK cell count, especially in peripheral blood and lead to the impairment of the activity of these cells, especially within the range of chemotaxis and lysis of cells infected by a virus or cancer cells [35].

Zinc is an important element participating in T-cell maturation. It is an important structural element of thymuline hormone produced by the epithelial cells of the thymus and it mediates pre-T lymphocyte maturation to T lymphocyte production. Therefore, zinc deficiency inhibits maturation of lymphocytes in the thymus, leading to clear atrophy of this organ [36]. Moreover, zinc plays an important role in maturation of this lymphocyte population. Zinc deficiency results in the reduction of TCD4+ lymphocyte count, which, in turn, results in the disproportion of CD4+/CD8+ ratio. A significantly reduced CD4+/CD8+ ratio below 1.5 value is clinically defined as the indicator of immune

Mg²⁺ TRPM7 (ang. transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7) wydaje się odgrywać szczególną rolę w rozwoju limfocytów T. W komórkach pozabawionych tego transportera, a więc i zaopatrzenia w jony magnezu, następowało zahamowanie rozwoju i przedwczesna śmierć komórki. W związku z tym wydaje się, że funkcja limfocytów T zależy od odpowiedniej podaży tego pierwiastka, zarówno na poziomie pojedynczej komórki, jak i w odniesieniu do puli tych komórek u osobnika [27,28].

Ponadto istnieją dowody na to, że ogólnoustrojowy niedobór magnezu wpływa na mikroflorę przewodu pokarmowego. W stanie niedoboru dochodzi do zmniejszenia liczby bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* przy jednoczesnym zaburzeniu funkcji barierowej ściany jelita, co prowadzi do zwiększonej ekspresji TNF- α i IL-6 w jelicie i wątrobie [29].

Immunomodulujące funkcje cynku

Niezbędny pierwiastek śladowy cynk (Zn) ma kluczowe znaczenie dla wielu procesów fizjologicznych u ludzi i jest jednym z najczęściej badanych czynników w żywieniu i zdrowiu. Odgrywa kluczową rolę jako regulator lub koenzym ponad 300 enzymów. Jest także składnikiem czynników transkrypcyjnych i bierze udział w syntezie DNA i RNA oraz białek. Zn działa przeciwutleniająco i wpływa na stabilność błon biologicznych oraz układów kompleksów wielobiałkowych [30]. Ponadto pierwiastek ten reguluje powstawanie hormonów, a także ich receptorów. Całkowite stężenie Zn u osoby dorosłej wynosi około 2-3 g, z czego 85% jest gromadzone w mięśniach i kościach. We krwi cynk transportowany jest w erytrocytach przy udziale dysmutazy ponadtlenkowej i anhidrazy węglanowej. Natomiast w osoczu Zn wiąże się w 60% z albuminami, a jego całkowite stężenie wynosi 12–16 μ M [31].

Temu kluczowemu pierwiastkowi śladowemu przypisuje się znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy immunologicznej [32]. W kontekście wrodzonej odpowiedzi immunologicznej cynk odgrywa kluczową rolę w aktywności fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) granulocytów obojętnochłonnych [33]. Badania in vivo wykazały również, że niedobór Zn powoduje zmniejszoną adhezję i chemotaksję monocytów i granulocytów obojętnochłonnych, a także upośledzenie dojrzewania i aktywności makrofagów [34]. Cynk odgrywa również znaczącą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu komórek NK (ang. Natural Killer). Niedobór tego pierwiastka może powodować zmniejszenie liczby komórek NK we krwi obwodowej i prowadzić do upośledzenia ich aktywności, szczególnie w zakresie chemotaksji i zdolności do lizy komórek zakażonych wirusem lub komórek nowotworowych [35].

Cynk jest istotnym składnikiem biorącym udział w dojrzewaniu limfocytów T. Pierwiastek ten jest ważnym elementem strukturalnym hormonu tymuliny, który jest wytwarzany przez komórki nabłonkowe grasicy i pośredniczy w dojrzewaniu limfocytów pre-T do limfocytów T. W związku z tym niedobór Zn hamuje dojrzewanie limfocytów T w grasicy, co prowadzi do wyraźnej atrofii tego organu [36]. Ponadto cynk odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu tej subpopulacji limfocytów. Niedobór Zn powoduje zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, co skutkuje dysproporcją stosunku CD4+/CD8+. Silnie obniżony stosunek CD4+/CD8+

system dysfunction, and thus, as the prognostic factor of various diseases [37]. In the subpopulation of CD4+ cells, dysproportion of Th-1 do Th-2 may develop. A significant decrease in Th-1 production of such cytokines as: TNF- α , IL-2 or IFN- γ [38] entails a reduced production of such cytokines as TNF- α , IL-2 lub IFN- γ [38].

Zinc can affect both the production and signalling of numerous pro-inflammatory cytokines. Chronic inflammatory conditions are due to disease processes which can be additionally adversely affected by zinc deficiency. It was proved that the patients with systemic inflammatory conditions such as reumatoid arthritis combined with zinc deficiency may show an increased expression of IL-1 β , IL-1 α i IL-6 as compared with the patients whose consumption of this mineral component is higher [39]. Moreover, the authors indicate the role of zinc being a negative regulator of the NF- κ B signalling pathway. One of the most important inhibitory mechanisms is based on the effect of zinc on A20 albumin. This is an antiinflammatory albumin negatively regulating the NF- κ B signalling pathways initiated by TNFR and TLR tumor necrosis factors [40].

The role of iron in immune mechanisms

Iron (Fe) affects multiple cellular processes such as DNA synthesis, ATP production and mitochondrial respiration. As an essential factor in the production of enzymes and proteins, iron fulfills its role by exchanging electrons with many molecules. Disruption of iron homeostasis is associated with disorders of the nervous, cardiovascular and hematologic systems [41].

Iron plays a role in polarization of each macrophage subpopulation. Polarization of M1, occurring with adequate iron supply, is characterized by inflammatory cytokine secretion (e.g. IL-6, TNF- α) and an increased expression of some iron metabolism proteins, such as ferroprotein (FPN), transferrin receptor 1 (TfR1), CD163, ferritin and heme oxygenase (HO-1). In contrast, a deficiency of this mineral results in polarization towards M2 [42].

Iron is a necessary element of a correct neutrophil function. The proteins participating in iron metabolism (e.g. TfR1, FPN) are prone to expression in neutrophils enabling these cells acquisition or release of iron after stimulation. Iron-dependent metalloprotein myeloperoxidase (MPO) catalyses the reaction of hypochlorous acid formation in neutrophils. Hypochlorous acid is a chemical compound having strong bactericidal and antiviral effects [43]. Littwitz-Salomon et al. have shown that a systematic low level of iron resulted in the inhibition of NK cell activation and type 2 interferon (IFN- γ). Besides, the study presented by these authors showed that an adequate concentration of iron in blood serum is of key importance for NK cell metabolism and the activity of these cells. Moreover, the results of the studies conducted by these authors indicate that an adequate iron concentration in blood serum is of key importance for NK cell metabolism and the activity of these cells during viral infections [44].

Proliferation and activation of T lymphocytes in the process of immune response is impaired due to iron deficiency. Activation of T lymphocytes is regulated by IL-2 dependent pathway where iron uptake by TfR

wynoszący poniżej 1,5 jest klinicznie uważany za wskaźnik dysfunkcji układu odpornościowego, a tym samym za czynnik prognostyczny dla różnych chorób [37]. W obrębie subpopulacji komórek CD4+ może również występować dysproporcja komórek Th-1 do Th-2. Znaczący spadek liczby limfocytów Th-1 wiąże się z obniżeniem produkcji cytokin takich jak TNF- α , IL-2 lub IFN- γ [38].

Cynk może wpływać zarówno na produkcję, jak i sygnalizację licznych cytokin prozapalnych. Przewlekły stan zapalny jest związany z procesami chorobowymi, na które dodatkowo może mieć negatywny wpływ niedobór Zn. Wykazano, że pacjenci z ogólnoustrojowymi chorobami zapalnymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, z jednoczesnym niedoborem Zn, mogą wykazywać zwiększoną ekspresję IL-1 β , IL-1 α i IL-6 w porównaniu z pacjentami z wyższym spożyciem tego składnika mineralnego [39]. Ponadto literatura wskazuje na rolę Zn jako negatywnego regulatora szlaku sygnałowego NF- κ B. Jeden z najważniejszych mechanizmów hamujących opiera się na wpływie Zn na ekspresję białka A20. Jest to białko przeciwzapalne, które negatywnie reguluje szlaki sygnałowe NF- κ B inicjowane przez receptor czynnika martwicy nowotworu (TNFR) i TLR [40].

Udział żelaza w mechanizmach odpornościowych

Żelazo (Fe) wpływa na wiele procesów komórkowych, takich jak synteza DNA, produkcja ATP i oddychanie mitochondrialne. Jako niezbędny czynnik w produkcji enzymów i białek, żelazo spełnia swoją rolę poprzez wymianę elektronów z wieloma cząsteczkami. Zakłócenie homeostazy żelaza wiąże się z zaburzeniami układu nerwowego, sercowo-naczyniowego i hematologicznego [41].

Żelazo odgrywa rolę w polaryzacji makrofagów do poszczególnych subpopulacji. Polaryzacja M1, występująca przy prawidłowej podaży żelaza, charakteryzuje się wydzielaniem cytokin zapalnych (np. IL-6, TNF- α) oraz wzrostem ekspresji niektórych białek metabolizmu żelaza, takich jak ferroprotein (FPN), receptor transferyny 1 (TfR1), CD163, ferrytyna i oksydaza hemowa (HO-1). Natomiast niedobór tego składnika mineralnego skutkuje polaryzacją w kierunku M2 [42].

Żelazo jest niezbędnym elementem do prawidłowego funkcjonowania neutrofilii. Białka związane z metabolizmem żelaza (np. TfR1, FPN) ulegają ekspresji w neutrofilach, umożliwiając tym komórkom pobieranie lub uwalnianie żelaza po stymulacji. Żelazozależna mieloperozydaza metaloproteinowa (MPO) w neutrofilach katalizuje reakcję powstawania kwasu podchlorowego, związku chemicznego o silnych właściwościach bakteriobójczych i przeciwwirusowych [43]. Littwitz-Salomon i wsp. wykazali, że systematyczny niski poziom żelaza spowodował zahamowanie aktywacji komórek NK i produkcji IFN- γ . Poza tym badania tych autorów dowiodły, że prawidłowe stężenie żelaza w surowicy ma kluczowe znaczenie dla metabolizmu komórek NK i ich aktywności w czasie infekcji wirusowych [44].

Prolifercja i aktywacja limfocytów T w procesie odpowiedzi immunologicznej jest zaburzona przy niedoborze żelaza. Aktywacja limfocytów T jest regulowana przez szlak zależny od IL-2, którego jednym z mechanizmów jest wychwyt żelaza przez białko TfR. Mutacja TfR1 prowadzi do upośledzenia endocytozy żelaza i defektów funkcjonalnych limfocytów

protein is one of the mechanisms dependent on this pathway. TfR1 mutation leads to of iron endocytosis impairment and functional defects in T lymphocytes. Finally, this disorder leads to a severe complex immunodeficiency [45]. Recent studies, in turn, have shown that excessive iron serum levels inhibit Th1 cell differentiation and expression of gamma interferone (IFN- γ). Besides, the study has found that iron inhibits lymphocyte activity [46,47].

Transferrin receptor 1(TfR1) mutation is also responsible for the impairment and dysfunction of B cells. Moreover, in patients with iron deficiency, antibody production in response to vaccination is decreased [48].

Selenium as the component affecting immune functions

Selenium (Se) is a necessary component, essential for proper functioning of the human body, namely adequate thyroid hormone metabolism, health of the cardiovascular system, prevention of neurodegenerative diseases and cancer, and optimal immune functions [49].

Selenium deficiency leads to quantitative and functional disorders in various populations of lymphocytes and other immune cells. T-lymphocytes are especially prone to selenium deficit as their cell membrane contains lipids which more easily oxidise than the lipids of lymphocyte cell membrane [50]. Lymphocytes of animals with the induced overt selenium deficiency produce smaller amounts of factors inhibiting migration of leukocytes and macrophages. Cao et al. found that proliferation of leukocytes derived from cows with selenium deficiency stimulated with concanavalin A (ConA) was significantly lower than lymphocyte proliferation in the control group [51].

Selenium deficiency may be the reason for numerous changes in the human immune system, including the most important ones, namely: suppression of the host's immune response to bacterial or viral infection, inhibition of prostaglandin and immunoglobulin biosynthesis and a decrease in T lymphocyte count, NK cell and macrophage activity [52].

Immunostimulation (eg. ConA) involving selenium consumption in a form of sodium selenate (IV) affects the expression of α protein subunits and β interleukin 2 receptor (IL-2R) on the surface of the stimulated T and B lymphocytes, as well as N and Lymphokine-activated killer cells (LAK), however, it has no effect on endogenous IL-1, IL-2 i IFN- γ concentrations. The combination of IL-2 with IL-2R enables its internalization and induces the signal enabling the transfer of the activated cells from phase G1 to phase S of the cellular cycle. During these processes, selenium most likely affects the biosynthesis of IL-2R receptor subunits by stabilizing the mRNA for these proteins, without playing any specific role as a component of antioxidant compounds [53,54].

Inhibition of neutrophil migration, in turn, as well as the inhibition of neutrophil migration and the impairment of receptor distribution on their surface under conditions of selenium deficiency may result from tubulin oxidation due to excessive H₂O₂ and, in consequence, the damage to microtubule groups of these cells [55].

The role of selenium in the immune system may be indirect – through the action of selenoenzymes such as glutathione peroxidase (GSHPx) and tiore-

T. Zaburzenie to ostatecznie powoduje wystąpienie ciężkich złożonych niedoborów odporności [45]. Ostatnie badania wykazały z kolei, że zbyt wysoki poziom żelaza w surowicy hamuje różnicowanie komórek Th1 i ekspresję interferonu gamma (IFN- γ). Poza tym badania wykazały, że żelazo hamuje aktywność limfocytów Th1 [46,47].

Mutacja receptora transferyny 1 (TfR1) powoduje także upośledzenie i dysfunkcję limfocytów B. Ponadto pacjenci z niedoborem żelaza wykazują zmniejszoną produkcję przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie [48].

Selen jako składnik wpływający na funkcje odpornościowe

Selen (Se) jest niezbędnym mikroelementem ważnym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka, w tym właściwego metabolizmu hormonów tarczycy, zdrowia układu sercowo-naczyniowego, zapobiegania chorobom neurodegeneracyjnym i nowotworom oraz optymalnych funkcji immunologicznych [49].

Niedobór selenu prowadzi do zaburzeń ilościowych i czynnościowych różnych populacji limfocytów i innych komórek układu odpornościowego. Szczególnie wrażliwe na niedobór Se są limfocyty T, których błona komórkowa zawiera lipidy łatwiej ulegające utlenieniu aniżeli lipidy błony komórkowej limfocytów B [50]. Limfocyty zwierząt, u których doprowadzono do jawnego niedoboru selenu, wytwarzają mniejsze ilości czynników hamujących migrację leukocytów i makrofagów. Cao i wsp. stwierdzili, że stymulowana konkanawaliną A (ConA) proliferacja limfocytów – pobranych od krów z niedoborem selenu – była znacznie niższa od proliferacji limfocytów w grupie kontrolnej [51].

Niedobór selenu może być przyczyną wielu zmian w układzie odpornościowym człowieka, wśród których do najważniejszych należą: stłumienie odpowiedzi immunologicznej gospodarza na infekcję bakteryjną lub wirusową, zahamowanie biosyntezy prostaglandyn i immunoglobulin oraz zmniejszenie aktywności limfocytów T, komórek NK i makrofagów [52].

Przy stymulowaniu immunologicznym (np. ConA), spożycie selenu – w postaci selenianu(IV) sodu – wpływa na ekspresję podjednostek białkowych α i β receptora interleukiny 2 (IL-2R) na powierzchni pobudzonych limfocytów T i B oraz komórek NK i komórek zabijających aktywowanych limfocytów (LAK), nie ma jednak wpływu na endogenne stężenia IL-1, IL-2 i IFN- γ . Połączenie się IL-2 z IL-2R umożliwia jej internalizację i indukuje sygnał umożliwiający przejście aktywowanych komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Podczas tych procesów, selen najprawdopodobniej wpływa na biosyntezę podjednostek receptora IL-2R poprzez stabilizację mRNA dla tych białek, nie odgrywając w tym przypadku szczególnej roli jako składnik związków o działaniu antyutleniającym [53,54].

Z kolei zahamowanie migracji neutrofilów oraz zaburzenie rozmieszczenia receptorów na ich powierzchni w warunkach niedoboru selenu może być następstwem utleniania tubuliny przez nadmiar H₂O₂ i w konsekwencji – uszkodzenia zespołów mikrotubul tych komórek [55].

Rola selenu w układzie odpornościowym może być pośrednia – poprzez działanie selenoenzymów:

doxin reductase (TrxR). These enzymes are responsible for maintaining the thiol groups on the surface of cellular lymphocyte membrane in a reduced state, which undoubtedly affects lymphocyte ability to proliferate in response to mitogens, production of immunoglobulins and destruction of foreign cells. TrxR catalyses thioredoxin (Trx) reduction, which next can reduce other enzymes and transcription factors including NF- κ B. Trx may also act as a cytokine in the course of autoimmune diseases, since it is secreted by the activated lymphocytes or the lymphocytes exposed to oxidative stress [56]. Aggravation of the existing inflammatory condition may also result from selenium deficiency. This process involves a decrease in the activity of selenoenzymes having an antioxidative effect, located where they could prevent excessive synthesis of the arachidonic acid from linoleic acid [57].

Summary

The significance of mineral components for a proper functioning of the immune system is widely presented in research papers. Although deficiencies of these nutrients are rare, there are risk groups which should pay a particular attention to their sufficient supply. These include people involved in intense sport training. The best approach to deficiency supplementation involves a properly balanced diet, but in exceptional cases it is necessary to implement supplementation. We should remember that excessive consumption of mineral components provided to the body may have numerous adverse effects, also those connected with immune system function. Therefore, nutrient supplementation should be always medically justified and applied according to the recommendations.

peroksydazy glutationowej (GSHPx) oraz reduktazy tioredoksynowej (TrxR). Enzymy te odpowiadają za utrzymanie grup tiolowych na powierzchni błony komórkowej limfocytów w stanie zredukowanym, co ma niewątpliwie wpływ na zdolność limfocytów do odpowiedzi proliferacyjnej na mitogeny, wytwarzania immunoglobulin i niszczenia obcych komórek. TrxR katalizuje redukcję tioredoksyny (Trx), która może następnie redukować inne enzymy oraz czynniki transkrypcyjne, m.in. NF- κ B. Trx może również działać jako cytokina w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych, jest bowiem wydzielana przez aktywowane limfocyty lub limfocyty poddane stresowi oksydacyjnemu [56]. Pogłębienie istniejącego stanu zapalnego również może być skutkiem niedoboru seleniu. Odbywa się to poprzez obniżenie aktywności selenoenzymów o działaniu antyoksydacyjnym, umiejscowionych tam, gdzie mogłyby zapobiegać wzmożonej syntezie kwasu arachidonowego z kwasu linolowego [57].

Podsumowanie

Znaczenie omówionych składników mineralnych dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego jest szeroko przedstawione w literaturze naukowej. Choć niedobory tych składników odżywczych są rzadkie, istnieją grupy ryzyka, które powinny zwrócić szczególną uwagę na ich wystarczającą podaż. Do takich grup należą osoby często wykonujące intensywne treningi sportowe. Najlepszą metodą uzupełnienia niedoborów jest prawidłowo zbilansowana dieta, jednak w wyjątkowych przypadkach konieczne jest wdrożenie suplementacji. Trzeba pamiętać, że nadmiar składników mineralnych dostarczanych organizmowi też może mieć wiele negatywnych skutków, także tych związanych z funkcjonowaniem układu immunologicznego. W związku z tym suplementacja składników odżywczych powinna być zawsze uzasadniona medycznie i prowadzona zgodnie z zaleceniami.

References / Piśmiennictwo

1. Kramer A. An Overview of the Beneficial Effects of Exercise on Health and Performance. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1228:3-22.
2. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(7).
3. Lombardo M, Feraco A, Bellia C, Prisco L, D'Ippolito I, Padua E, et al. Influence of Nutritional Status and Physical Exercise on Immune Response in Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2022;14(10).
4. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:355-80.
5. Romeo J, Warnberg J, Pozo T, Marcos A. Physical activity, immunity and infection. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):390-9.
6. Suchanek O, Podrazil M, Fischerova B, Bocinska H, Budinsky V, Stejskal D, et al. Intensive physical activity increases peripheral blood dendritic cells. *Cell Immunol.* 2010;266(1):40-5.
7. Kruger K, Mooren FC. Exercise-induced leukocyte apoptosis. *Exerc Immunol Rev.* 2014;20:117-34.
8. Walsh NP. Recommendations to maintain immune health in athletes. *Eur J Sport Sci.* 2018;18(6):820-31.
9. Crescioli C. Vitamin D, exercise, and immune health in athletes: A narrative review. *Front Immunol.* 2022;13: 954994.
10. Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunol Cell Biol.* 2016;94(2):117-23.
11. Goff JP. Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. *J Dairy Sci.* 2018;101(4):2763-813.
12. Wu Q, Gao ZJ, Yu X, Wang P. Dietary regulation in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1): 252.
13. Smith TJ, McClung JP. Nutrition, Immune Function, and Infectious Disease. *Med J (Ft Sam Houst Tex).* 2021(PB 8-21-01/02/03):133-6.
14. Weyh C, Kruger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients.* 2022;14(3).

15. Stathopoulou MG, Kanoni S, Papanikolaou G, Antonopoulou S, Nomikos T, Dedoussis G. Mineral intake. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;108:201-36.
16. Wasserfurth P, Palmowski J, Hahn A, Kruger K. Reasons for and Consequences of Low Energy Availability in Female and Male Athletes: Social Environment, Adaptations, and Prevention. *Sports Med Open.* 2020;6(1):44.
17. Wojtasik A, WA, Stoś K., Jarosz M. Składniki mineralne. In: Jarosz M, RE, Stoś K., Charzewska J., editor. *Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie.* Warszawa: NIZP-PZH; 2020. p. 273-315.
18. Glasdam SM, Glasdam S, Peters GH. The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review. *Adv Clin Chem.* 2016;73:169-93.
19. Romani AM. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci.* 2013;13:49-79.
20. Krzywoszynska K, Witkowska D, Swiatek-Kozłowska J, Szebesczyk A, Kozłowski H. General Aspects of Metal Ions as Signaling Agents in Health and Disease. *Biomolecules.* 2020;10(10).
21. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, Luciano AA, Ramirez Kitchen CM, Funderburg N, et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol.* 2012;188(12):6338-46.
22. Bussiere FI, Gueux E, Rock E, Girardeau JP, Tridon A, Mazur A, et al. Increased phagocytosis and production of reactive oxygen species by neutrophils during magnesium deficiency in rats and inhibition by high magnesium concentration. *Br J Nutr.* 2002;87(2):107-13.
23. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res.* 2018;11:25-34.
24. Cui C, Bao Z, Chow SK, Wong RMY, Welch A, Qin L, et al. Coapplication of Magnesium Supplementation and Vibration Modulate Macrophage Polarization to Attenuate Sarcopenic Muscle Atrophy through PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21).
25. Jimenez Del Rio M, Velez-Pardo C. Transition metal-induced apoptosis in lymphocytes via hydroxyl radical generation, mitochondria dysfunction, and caspase-3 activation: an in vitro model for neurodegeneration. *Arch Med Res.* 2004;35(3):185-93.
26. Malpuech-Brugere C, Nowacki W, Gueux E, Kuryszko J, Rock E, Rayssiguier Y, et al. Accelerated thymus involution in magnesium-deficient rats is related to enhanced apoptosis and sensitivity to oxidative stress. *Br J Nutr.* 1999;81(5):405-11.
27. Mellott A, Rockwood J, Zhelay T, Luu CT, Kaitsuka T, Kozak JA. TRPM7 channel activity in Jurkat T lymphocytes during magnesium depletion and loading: implications for divalent metal entry and cytotoxicity. *Pflugers Arch.* 2020;472(11):1589-606.
28. Sahni J, Scharenberg AM. TRPM7 ion channels are required for sustained phosphoinositide 3-kinase signaling in lymphocytes. *Cell Metab.* 2008;8(1):84-93.
29. Pachikian BD, Neyrinck AM, Deldicque L, De Backer FC, Catry E, Dewulf EM, et al. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr.* 2010;140(3):509-14.
30. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86(4):521-34.
31. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci.* 2013;18(2):144-57.
32. Kim B, Lee WW. Regulatory Role of Zinc in Immune Cell Signaling. *Mol Cells.* 2021;44(5):335-41.
33. Hasan R, Rink L, Haase H. Zinc signals in neutrophil granulocytes are required for the formation of neutrophil extracellular traps. *Innate Immun.* 2013;19(3):253-64.
34. Bonaventura P, Benedetti G, Albaredo F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):277-85.
35. Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Malavolta M. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins. *J Clin Immunol.* 2009;29(4):416-25.
36. DiSilvestro RA, Dardenne M, Joseph E. Comparison of Thymulin Activity with Other Measures of Marginal Zinc Deficiency. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(2):585-7.
37. Mori H, Soonsawad P, Schuetter L, Chen Q, Hubbard NE, Cardiff RD, et al. Introduction of Zinc-salt Fixation for Effective Detection of Immune Cell-related Markers by Immunohistochemistry. *Toxicol Pathol.* 2015;43(6):883-9.
38. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr.* 2007;137(5):1345-9.
39. Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, Isikan UE. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res.* 2005;106(2):123-32.
40. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Mlyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-kappaB signaling. *Inflammopharmacology.* 2017;25(1):11-24.
41. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233-48.
42. Gan ZS, Wang QQ, Li JH, Wang XL, Wang YZ, Du HH. Iron Reduces M1 Macrophage Polarization in RAW264.7 Macrophages Associated with Inhibition of STAT1. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8570818.
43. Xiao X, Saha P, Yeoh BS, Hipp JA, Singh V, Vijay-Kumar M. Myeloperoxidase deficiency attenuates systemic and dietary iron-induced adverse effects. *J Nutr Biochem.* 2018;62:28-34.
44. Littwitz-Salomon E, Moreira D, Frost JN, Choi C, Liou KT, Ahern DK, et al. Metabolic requirements of NK cells during the acute response against retroviral infection. *Nature Communications.* 2021;12(1):5376.
45. Jabara HH, Boyden SE, Chou J, Ramesh N, Massaad MJ, Benson H, et al. A missense mutation in TFRC, encoding transferrin receptor 1, causes combined immunodeficiency. *Nat Genet.* 2016;48(1):74-8.
46. Pfeiffer-Obermair C, Tymoszek P, Nairz M, Schroll A, Klais G, Demetz E, et al. Regulation of Th1 T Cell Differentiation by Iron via Upregulation of T Cell Immunoglobulin and Mucin Containing Protein-3 (TIM-3). *Front Immunol.* 2021;12:637809.

47. Knobloch J, Casjens S, Lehnert M, Yanik SD, Korber S, Lotz A, et al. Exposure to welding fumes suppresses the activity of T-helper cells. *Environ Res.* 2020;189:109913.
48. Martinez LE, Daniels-Wells TR, Guo Y, Magpantay LI, Candelaria PV, Penichet ML, et al. Targeting Tfr1 with the ch128.1/IgG1 Antibody Inhibits EBV-driven Lymphomagenesis in Immunosuppressed Mice Bearing EBV(+) Human Primary B-cells. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(9):1592-602.
49. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens).* 2020;19(1):9-14.
50. Fairweather-Tait SJ, Filippini T, Vinceti M. Selenium status and immunity. *Proc Nutr Soc.* 2023;82(1):32-8.
51. Cao YZ, Maddox JF, Mastro AM, Scholz RW, Hildenbrandt G, Reddy CC. Selenium deficiency alters the lipoxygenase pathway and mitogenic response in bovine lymphocytes. *J Nutr.* 1992;122(11):2121-7.
52. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.* 2018;10(9).
53. He SX, Wu B, Chang XM, Li HX, Qiao W. Effects of selenium on peripheral blood mononuclear cell membrane fluidity, interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(23):3531-3.
54. Zhuang T, Xu H, Hao S, Ren F, Chen X, Pan C, et al. Effects of selenium on proliferation, interleukin-2 production and selenoprotein mRNA expression of normal and dexamethasone-treated porcine splenocytes. *Res Vet Sci.* 2015;98:59-65.
55. Lee S, Takahashi I, Matsuzaka M, Yamai K, Danjo K, Kumagai T, et al. The relationship between serum selenium concentration and neutrophil function in peripheral blood. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144(1-3):396-406.
56. Sachi Y, Hirota K, Masutani H, Toda K, Okamoto T, Takigawa M, et al. Induction of ADF/TRX by oxidative stress in keratinocytes and lymphoid cells. *Immunol Lett.* 1995;44(2-3):189-93.
57. Shalihah A, Hasanah AN, Mutakin, Lesmana R, Budiman A, Gozali D. The role of selenium in cell survival and its correlation with protective effects against cardiovascular disease: A literature review. *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111125.