

## Alergia a stres oksydacyjny

### Allergy and Oxidative Stress

Magdalena A. Twardoch, Magdalena Lodwich, Bogdan Mazur

Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

#### STRESZCZENIE

Tlen jako pierwiastek biogeny warunkuje przebieg podstawowych procesów biochemicznych gwarantujących przeżycie komórki. Niestety, w szczególnych warunkach wysoce reaktywne formy tlenu (RFT) mogą wywierać toksyczny efekt na organizm. W niewielkich ilościach RFT są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórki, jednak ich nasilone wytwarzanie, przekraczające skuteczność działania systemów antyoksydacyjnych, określane mianem stresu oksydacyjnego, sprzyja zaburzeniom struktury i funkcji komórek oraz tkanek. Współcześnie coraz częściej wskazuje się na istotny udział stresu oksydacyjnego w przebiegu i/lub etiologii przewlekłych chorób zapalnych, do których zalicza się m.in. choroby atopowe, takie jak astma oskrzelowa, atopowe zapalenie skóry czy alergiczny nieżyt nosa.

#### SŁOWA KLUCZOWE

stres oksydacyjny, reaktywne formy tlenu, astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry

#### ABSTRACT

Oxygen is a biogenic element which determines the course of basic biochemical processes to ensure the survival of the cell. Unfortunately, in particular circumstances, the highly reactive oxygen species (ROS) may cause a toxic effect on the body. Small amounts of ROS are essential for the proper functioning of cells, however, the excessive production of them, which transcend the effectiveness of antioxidant systems – defined as oxidative stress – promotes structural and functional disorders of cells and tissues. Nowadays, the significant participation of oxidative stress is increasingly more frequently indicated in the course and/or etiology of chronic inflammatory diseases, which include atopic diseases such as bronchial asthma, atopic dermatitis, or allergic rhinitis.

#### KEY WORDS

atopic dermatitis, oxidative stress, reactive oxygen species, bronchial asthma, allergic rhinitis

Received: 14.08.2014

Revised: 10.03.2015

Accepted: 16.04.2015

Published online: 28.01.2016

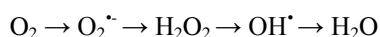
Adres do korespondencji: mgr Magdalena Anna Twardoch, Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. tel. +48 32 272 25 54, +48 32 272 20 41,  
email: m.twardoch@med.sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl

Wolnymi rodnikami nazywane są wysoce reaktywne atomy lub cząsteczki, posiadające co najmniej jeden niesparowany elektron na powłoce walencyjnej. Są one wytwarzane w każdej żywej komórce w wyniku reakcji oksydoredukcyjnych [1,2]. Wpływ wolnych rodników na komórkę uzależniony jest od ich ilości, stężenia i czasu działania. W niewielkich ilościach są one niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórki, pełniąc rolę mediatorów i regulatorów procesów biologicznych. Nadmierne wytwarzanie wolnych rodników, przekraczające skuteczność działania systemów antyoksydacyjnych – stres oksydacyjny – prowadzi jednak do zaburzenia struktury oraz funkcji komórek i tkanek, uczestnicząc tym samym w patomechanizmie wielu chorób. Spośród wolnych rodników najistotniejszą rolę w organizmie pełnią rodniki tlenowe oraz rodniki azotowe [1,3,4].

## REAKTYWNE FORMY TLENU I STRES OKSYDACYJNY

Tlen jako pierwiastek biogeny warunkuje przebieg podstawowych procesów biochemicznych, gwarantujących przeżycie komórki. Niestety, w szczególnych warunkach wysoce reaktywne formy tlenu (RFT) mogą wywierać toksyczny efekt na organizm. Do RFT zaliczane są produkty wzbudzenia tlenu oraz jego pełnej lub częściowej redukcji, będącej następstwem m.in. „ucieczki” elektronów z łańcucha oddechowego przez wewnętrzną błonę mitochondrialną. Mogą one powstawać w efekcie przyłączenia jednego, dwóch lub trzech elektronów do cząsteczki tlenu, podczas gdy przyłączenie czterech elektronów i czterech protonów skutkuje powstaniem niereaktywnej cząsteczki wody, będącej produktem całkowitej redukcji tlenu.



Do reaktywnych form tlenu należą zarówno wolne rodniki tlenowe, np. anionorodnik ponadtlenkowy ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), rodnik wodoronadtlenkowy ( $\text{HO}_2^{\cdot}$ ) oraz rodnik hydroksylowy ( $\text{OH}^{\cdot}$ ), jak i inne nierodnikowe pochodne tego pierwiastka, wykazujące wyższą reaktywność w stosunku do tlenu w stanie podstawowym, m.in. nadtlenek wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), ozon ( $\text{O}_3$ ) oraz tlen singletowy ( $^1\text{O}_2$ ) [2,5,6].

W zdrowym, prawidłowo funkcjonującym organizmie procesy oksydacyjne są równoważone aktywnością komórkowych mechanizmów antyoksydacyjnych. W fizjologicznym stężeniu RFT pełnią funkcje mediatorów szlaków sygnalizacyjnych oraz regulatorów ekspresji genów komórkowych. Zaangażowane są w indukcję proliferacji, apoptozę oraz różnicowanie komórek. Stymulują syntezę cytokin i tlenu azotu, biorą udział w procesie starzenia komórek oraz uczestniczą w mechanizmach obronnych organizmu (modulacja odpowiedzi immunologicznej) [4,7,8].

Zwiększona ilość RFT sprzyja upośledzeniu struktury i funkcji komórek, prowadząc do rozwoju różnych stanów chorobowych. Nadmierne generowanie wolnych rodników wynika z zaburzenia równowagi między tempem ich wytwarzania a ich efektywną eliminacją przez układy antyoksydacyjne organizmu. Zjawisko takie określa się mianem stresu oksydacyjnego [1,9]. Przyczyny stresu oksydacyjnego mogą być związane zarówno z nasilonymi procesami oksydacyjnymi organizmu, jak i ze zmniejszoną wydajnością lub dysfunkcją systemów antyoksydacyjnych [10].

Przy niskim poziomie stresu oksydacyjnego następuje mobilizacja komórkowych mechanizmów antyoksydacyjnych m.in. przez kluczowy czynnik transkrypcyjny Nrf2 (*nuclear arylthroid 2-related factor*) [11,12]. Nasilony stres oksydacyjny aktywuje mechanizmy związane z czynnikami AP-1 (białko aktywujące 1 – *activating protein-1*) oraz NFκB (jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B – *nuclear factor kappa B*), stymulującymi odpowiedź zapalną komórek (synteza cytokin, chemokin, adhezyn). Skrajnie wysoki poziom stresu oksydacyjnego wywołuje z kolei poważne efekty cytotoksyczne w komórkach, prowadząc do ich śmierci (apoptoza, nekroza) [11,12,13]. Coraz częściej sugeruje się, iż utrzymanie odpowiedniego poziomu stresu oksydacyjnego istotnie wpływa na leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym. Utrata kontroli nad stresem oksydacyjnym powoduje blokowanie cyklu komórkowego, indukcję śmierci komórki, neoplazję oraz zaburzenia alergiczne i autoimmunologiczne związane z nadmierną stymulacją komórek układu odpornościowego i przerwaniem tolerancji immunologicznej organizmu [11].

Szkodliwe działanie RFT obejmuje szczególnie uszkodzenia na poziomie molekularnym oraz organelli komórkowych. Dotyczą one głównie struktury kwasów nukleinowych, białek, lipidów i węglowodanów [4,9,10,14].

Modyfikacje oksydacyjne aminokwasów prowadzą do rozerwania łańcucha polipeptydowego białek oraz tworzenia wiązań krzyżowych między sąsiadującymi łańcuchami. Efektem tych zmian może być utrata lub nasilenie funkcji biologicznej białek. Dodatkowo utlenianie reszt aminokwasowych sprzyja agregacji białek, czego następstwem może być inaktywacja enzymów odpowiedzialnych za ich usuwanie. Szczególnie niebezpieczne jest utlenianie grup tiolowych w błonach komórkowych, prowadzące do dezintegracji błon i zwiększenia ich przepuszczalności, a w konsekwencji do śmierci komórki [4,7,14,15].

Skutkiem oddziaływania RFT na kwasy nukleinowe są głównie uszkodzenia w strukturze zasad purynowych i pirymidynowych oraz w pierścieniu pentozowym, RFT sprzyjają ponadto powstawaniu jedno- i dwuniciowych pęknięć w obrębie cząsteczki DNA oraz tworzeniu wiązań krzyżowych między helisą DNA a białkami [14,15,16].

Innym poważnym następstwem rozwijającego się stresu oksydacyjnego jest peroksydacja lipidów.

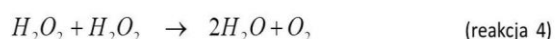
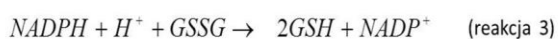
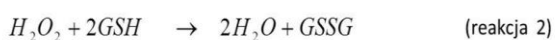
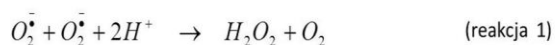
Proces ten ma charakter reakcji łańcuchowej, polegającej na utlenianiu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zawartych w błonach biologicznych. Produkty peroksydacji lipidów odpowiadają za zmiany właściwości fizykochemicznych błon plazmatycznych, prowadząc do zwiększenia ich przepuszczalności, co skutkuje zaburzeniami w transporcie jonowym i zmianami potencjału błonowego. Efektem peroksydacji lipidów może być dodatkowo upośledzenie funkcji biologicznej enzymów błonowych i białek transporterowych. W konsekwencji wymienionych zmian dochodzi do utraty integralności błon plazmatycznych [4,5,9,17].

Współcześnie wiadomo, iż stres oksydacyjny wiąże się z przebiegiem i/lub etiologią wielu jednostek chorobowych, do których zalicza się m.in.:

- choroby neurodegeneracyjne (choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, stwardnienie boczne zanikowe, stwardnienie rozsiane) [1,5,16,17,18],
- choroby układu sercowo-naczyniowego (miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze) [5,7,9,19,20],
- choroby nowotworowe [7,9,15,20,21],
- choroby metaboliczne (cukrzyca, otyłość) [5,7,18,20,22,23],
- choroby atopowe (astma, atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa) [8,10,11,24,25,26,27,28,29,30,31,32],
- zakażenia bakteryjne, wstrząs septyczny [5,33],
- choroby narządu wzroku (zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – AMD, jaskra, zaćma) [15],
- choroby zapalne (ostre zapalenie trzustki, zapalenie przełyku, zapalenie wątroby) [5,7,15,34].

## MECHANIZMY ANTYOKSYDACYJNE

W warunkach homeostazy działanie RFT równoważone jest obecnością mechanizmów antyoksydacyjnych,



Ryc. 1. Reakcje związane z aktywnością antyoksydacyjną.  
Fig. 1. Reactions connected with antioxidant activity.

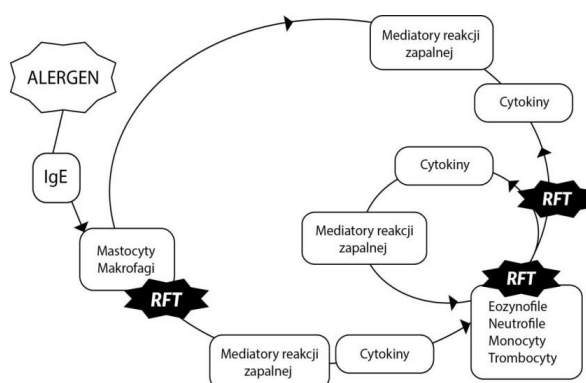
które odpowiedzialne są za ich eliminację oraz naprawę generowanych przez nie uszkodzeń [7]. Ze względu na pochodzenie antyoksydanty można podzielić na egzogenne (dostarczane z pokarmem) i endogenne (wytwarzane w organizmie). Z kolei ze względu na mechanizm działania wyróżnia się enzymatyczne i nieenzymatyczne systemy obrony antyoksydacyjnej [17].

## 1. Mechanizmy enzymatyczne

Do głównych enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych organizmu zalicza się: dysmutazę ponadtlenkową (SOD – *superoxide dismutase*), katalazę (CAT – *catalase*), S-transferazę glutationową (GST – *glutathione S-transferase*), peroksydazę glutationową (GPx – *glutathione peroxidase*) i związaną z nią reduktazę glutationową (GP – *glutathione reductase*). W ostatnich latach wskazuje się również na istotną rolę paraoksonazy (PON – *paraoxonase*). Spośród enzymatycznych układów protekcyjnych zasadniczą funkcję pełni jednak dysmutaza ponadtlenkowa i peroksydaza glutationowa [1,18,35].

Dysmutaza ponadtlenkowa jest metaloenzymem, który katalizuje reakcję dysproporcjonowania anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tlenu cząsteczkowego (reakcja 1). Przez usuwanie ze środowiska anionorodnika ponadtlenkowego SOD zapobiega powstawaniu także innych RFT. Dysmutaza ponadtlenkowa występuje w trzech izoformach. Izoforma manganowa – zawierająca w centrum aktywnym mangan – MnSOD (SOD2) występuje w macierzy mitochondrialnej. W cytozolu i w jądrze komórkowym jest obecna głównie izoforma miedziowo-cynkowa CuZnSOD (SOD1). Izoforma ECSOD (SOD3), również związana z cynkiem i miedzią, wydzielana jest poza komórkę do chłonki, osocza, płynu stawowego, płynu śródmiąższowego i płynu mózgowo-rdzeniowego [33,34,36].

Peroksydaza glutationowa – kolejny ważny enzym w obronie antyoksydacyjnej organizmu – katalizuje



Ryc. 2. Udział RFT w procesie alergicznego zapalenia.  
Fig. 2. Participation of ROS in allergic inflammation.

reakcję redukcji nadtlenu wodoru oraz nadtlenu organicznych, z jednoczesnym utlenieniem zredukowanej formy glutationu GSH (reakcja 2) [33,34]. W komórkach istnieje pięć izoform peroksydazy glutationowej: cytozolowa (cGPx, GPx-1), żołądkowo-jelitowa (giGPx, GPOx-2), plazmatyczna (pGPx, GPx-3), wodoronadtlenków lipidów (phGPx, GPx-4) oraz jądrowa (spGPx). Peroksydaza glutationowa występuje przede wszystkim w cytoplazmie, ale jej aktywność wykryto także w mitochondrium oraz w jądrze komórkowym. Poza rolę protekcyjną GPx uczestniczy również w regulacji metabolizmu komórkowego [37,38].

Innym enzymem związanym z glutationem jest reduktaza glutationowa, będąca ryboflawiną, współpracującą z NADPH. Występuje zarówno w cytozolu, jak i w mitochondriach. Odpowiada za utrzymanie w komórkach prawidłowego stężenia zredukowanej formy glutationu (reakcja 3) [33,34,37].

Katalaza jest hemoproteiną złożoną z czterech podjednostek białkowych, z których każda zawiera grupę hemową. Jest katalizatorem reakcji dysproporcjonowania nadtlenu wodoru, której produktami są tlen cząsteczkowy i woda (reakcja 4). Obecność CAT stwierdzono w peroksydach, mitochondrium, siateczce endoplazmatycznej, a także w cytozolu komórek wątroby, nerek, szpiku oraz w erytrocytach [37].

S-transferaza glutationowa również zaangażowana jest w obronę antyoksydacyjną organizmu [39]. Uczestniczy w regulacji aktywności peroksydazy glutationu, w określonych warunkach posiada też aktywność GPx, niezależną od obecności selenu [40], jej obecność wykryto w cytozolu oraz w mitochondrium, a także w formie związanej z błoną komórkową. Enzym ten uczestniczy w detoksykacji wysoce reaktywnych i toksycznych związków, m.in. ksenobiotyków, RFT oraz produktów ich oddziaływania z biocząsteczkami, np. aldehydowych produktów peroksydacji lipidów [4,41,42].

Ostatnio coraz częściej wskazuje się na antyoksydacyjną aktywność paraoksonazy. Należy ona do enzymów z klasy hydrolaz. Ustalono, że odpowiada za ochronę lipidów przed łańcuchową wolnorodnikową peroksydacją, będącą następstwem stresu oksydacyjnego, oraz uczestniczy w redukcji powstałych toksycznych nadtlenu lipidowych [1,43,44].

## 2. Mechanizmy nieenzymatyczne

Szczególną rolę w obronie antyoksydacyjnej organizmu pełnią antyoksydanty niskocząsteczkowe [1,15,18,34]. Ze względu na powinowactwo do cząsteczki wody antyoksydanty niskocząsteczkowe dzieli się na związki hydrofilowe i hydrofobowe. Do antyoksydantów hydrofilowych należą m.in. glutation, witamina C, cysteina, kwas moczowy, flawonoidy oraz L-karnityna. Odpowiadają są one głównie

za ochronę środowiska wodnego komórki. Protektanty hydrofobowe, do których zalicza się m.in. tokoferole, karotenoidy, bilirubinę, koenzym Q, witaminę i pro-witaminę D3, zaangażowane są natomiast w hamowanie procesu peroksydacji lipidów błonowych [45,17]. Witamina E ( $\alpha$ -tokoferol,  $\alpha$ -TOH) należy do najsukteczniejszych nieenzymatycznych antyoksydantów. Działanie tokoferoli polega na zmiataniu wtórnych rodników organicznych i terminacji procesu peroksydacji lipidów. Poprzez oddziaływanie witaminy E z RFT powstaje rodnik tokoferylowy, odznaczający się znacznie mniejszą reaktywnością chemiczną, dlatego nie uczestniczy w prolongacji wolnorodnikowej peroksydacji lipidów (reakcja 5). W efekcie przyczynia się do przzerwiania lawinowej reakcji wolnorodnikowej i zahamowania peroksydacji kolejnych biocząsteczek [7,20,33,40].

Witamina C (kwas L-askorbinowy) uważana jest za główny antyutleniacz wodnego środowiska organizmu. W niskich stężeniach, jako związek hydrofilowy oraz silny reduktor, zapobiega rodnikowym modyfikacjom oksydacyjnym błonowych układów wodno-lipidowych. Pełni ponadto ważną rolę w utrzymywaniu odpowiedniego potencjału oksydoredukcyjnego w komórce w związku ze zdolnością neutralizacji substancji cytotoksycznych, m.in. ksenobiotyków i niektórych RFT (anionorodnika ponadtlenu, rodnika hydroksylowego czy tlenu singletowego). Uczestniczy również w regenerowaniu antyoksydantów hydrofobowych:  $\alpha$ -tokoferolu czy  $\beta$ -karotenu, przez co pośredniczy w hamowaniu procesu peroksydacji lipidów. W przypadku długotrwałego przyjmowania dużych stężeń kwasu askorbinowego, szczególnie w obecności wyższych stężeń wolnych jonów metali przejściowych (miedzi i żelaza), może on wykazywać właściwości prooksydacyjne [45,46,47,48,49].

Witaminę A i karotenoidy również cechuje szeroka aktywność antyoksydacyjna. Witamina A, szczególnie przy niskim ciśnieniu parcjalnym tlenu, wykazuje zdolność neutralizacji wolnych rodników tlenowych oraz uczestniczy w hamowaniu łańcuchowej reakcji peroksydacji lipidów, podobnie jak  $\alpha$ -tokoferol. Ponadto karotenoidy ( $\beta$ -karoten, likopen) są efektywnymi wymiataczami tlenu singletowego. Właściwości przeciwutleniające tych związków wynikają z obecności w ich strukturze układu sprzężonych wiązań podwójnych [45,48,49].

Jednym z ważniejszych niskocząsteczkowych przeciwutleniaczy endogennych organizmu jest glutation ( $\gamma$ -glutamylcysteinyloglicyna), będący tripeptydem posiadającym grupę tiolową, która warunkuje jego aktywność antyoksydacyjną. Wewnątrz komórki przeważa forma zredukowana glutationu (GSH). W wysokich stężeniach występuje w cytoplazmie, mitochondrium oraz w jądrze komórkowym, pozakomórkowo obecny jest w niewielkich stężeniach (wyją-

tek żółć), przy czym dominuje jego forma utleniona (GSSG). Antyoksydacyjne działanie glutationu związane jest głównie z detoksykacją RFT (tlenu singletowego, nadtlenu wodoru oraz nadtlenu organicznych). Uczestniczy również w regeneracji innych przeciwutleniaczy, takich jak witaminy C i E, oraz bierze udział w naprawie uszkodzonych struktur komórkowych, głównie białek i lipidów błonowych. Glutation odpowiada ponadto za utrzymanie odpowiedniego potencjału oksydoredukcyjnego komórek oraz zapobiega utlenianiu grup tiolowych białek przez RFT, przeciwdziałając tym samym ich inaktywacji [16,38,50,51].

## MARKERY STRESU OKSYDACYJNEGO

Nasilenie stresu oksydacyjnego u chorych można potwierdzić oceniając parametry oksydacyjno-antyoksydacyjne ustroju (stężenie produktów peroksydacji lipidów, białek i antyoksydantów niskocząsteczkowych oraz aktywność enzymów antyoksydacyjnych): wartości tych parametrów pozwalają ocenić zmiany zachodzące w układzie oksydacyjno-antyoksydacyjnym.

Ocenę markerów stresu oksydacyjnego przeprowadza się głównie w osoczu, surowicy, erytrocytach, kondensacie powietrza wydychanego, płucach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) oraz moczu [8, 10,23,52].

Produkty peroksydacji lipidów są powszechnie stosowanymi biomarkerami stresu oksydacyjnego. Najczęściej wykorzystywane są: dialdehyd malonowy (MDA – *malondialdehyde*), 4-hydroksynonenal (4-HNE – *4-hydroxynonenal*), organiczne związki lotne (alkany – pentan, etan) oraz izoprostany ( $F_2$  – IsoP – *isoprostanes*) [2,53].

Ważną rolę niespecyficznego markera stresu oksydacyjnego pełni MDA. W procesie peroksydacji lipidów błonowych powstają liczne nadtlaki lipidowe, których produktami przemian są właśnie aldehydy organiczne. Stężenie MDA rośnie w tkankach na skutek nasilonego generowania RFT. Jest powszechnie uważane za wskaźnik aktywności procesu peroksydacji lipidów, który odzwierciedla stopień uszkodzenia komórek. Dialdehyd malonowy należy do najbardziej mutagennych oraz kancerogennych produktów peroksydacji lipidów. Może inaktywować białka enzymatyczne przez tworzenie z nimi wiązań kowalencyjnych, modyfikując tym samym ich strukturę i, w rezultacie, ich właściwości [1,4,8].

Innymi przydatnymi biomarkerami stresu oksydacyjnego są izoprostany. Związki te są izomerami prostaglandyn, powstającymi *in vivo* w nieenzymatycznej peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie kwasu arachidonowego. Są one uznawane za stabilne, czułe i specyficzne wskaźniki

oceny stresu oksydacyjnego w wielu stanach chorobowych, szczególnie w ostrych stanach zapalnych i degeneracyjnych. Poza pełnią funkcję biomarkera, izoprostany wykazują ważne właściwości biologiczne, m.in. działanie naczynioskurczowe, stymulują mitogenezę komórek mięśniowych naczyń krwionośnych, a także modulują aktywność trombocytów [1,8,53,54]. Oznaczenie poziomu niektórych metabolitów izoprostanów (15- $F_2$ -IsoP) w moczu umożliwia dokładną ocenę całkowitej endogennej syntezy tych związków [8,53,54]. Poza moczem stężenie izoprostanów w różnych jednostkach chorobowych ocenia się w osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym, kondensacie powietrza wydychanego czy płucach oskrzelowo-pęcherzykowych [53].

## CHOROBY ATOPOWE

Współcześnie atopią określa się genetycznie uwarunkowaną zdolność organizmu do nasilonej produkcji swoistych przeciwciał klasy IgE, skierowanych przeciwko szeroko pojętym alergenom. Atopia predysponuje do rozwoju alergii atopowych (chorób atopowych), powstających na skutek jednoczesnego silnego oddziaływania na organizm czynników genetycznych i środowiskowych. Do chorób atopowych zaliczane są: astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa (ANN) i spojówek, atopowe zapalenie skóry (wyprysk atopowy); atopowe zapalenie skóry (AZS) oraz niektóre pokrzywki. Choroby atopowe mogą ujawniać się u jednego lub u wielu członków rodziny. Ponadto zaobserwowano, iż z wiekiem u tego samego osobnika zmienia się manifestacja narządowa choroby. Zjawisko to nazywane jest „marszem alergicznym”. Charakteryzuje się on następowaniem po sobie i progresją objawów, od alergii pokarmowych w pierwszych miesiącach życia, poprzez AZS, do astmy atopowej i ANN w wieku młodzieńczym. Zmiany zachodzące w przebiegu marszu alergicznego związane są z wygasaniem początkowego uczulenia na alergeny pokarmowe i narastaniem nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne [55,56,57].

### Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry jest nawrotową, przewlekłą chorobą zapalną skóry o złożonej i nie do końca wyjaśnionej patogenezie [56,57,58,59]. Jej rozwój jest ściśle związany z genetycznym defektem bariery naskórkowej organizmu oraz upośledzoną funkcją układu immunologicznego. Chorobę charakteryzuje typowe umiejscowienie i morfologia zmian oraz zazwyczaj uporczywy świąd. Często stwierdza się współistnienie AZS z astmą oskrzelową oraz ANN. Obraz kliniczny AZS związany jest z wiekiem, dlatego

też przyjmuje nieco inną postać w okresie niemowlęcym, dziecięcym, młodzieńczym oraz u osób dorosłych [60,61,62].

Do głównych czynników środowiskowych sprzyjających zwiększonej zapadalności na AZS należą środki drażniące (mydła, rozpuszczalniki, perfumy, wełna), alergeny pokarmowe (białka mleka, jajka, ryb, soi, pszenicy, orzeszków ziemnych, owoców morza), alergeny wziewne (pleśnie, pyłki roślinne, sierść zwierząt, roztocza kurzu domowego – *Dematophagoides pteronyssinus*, *Dematophagoides farinae*), infekcje bakteryjne (*Staphylococcus aureus*), grzybicze (drożdżaki, dermatofity z rodzaju *Trichophyton*) i wirusowe oraz czynniki psychiczne (emocje, stres) [56,58,59, 60,61,62].

### Alergiczny nieżyt nosa

Alergicznym nieżytem nosa określa się zespół objawów klinicznych, będących następstwem IgE-zależnej reakcji zapalnej błony śluzowej nosa wywołanej alergenami. Manifestuje się głównie wyciekami wodnistej wydzieliny, przekrwieniem błony śluzowej nosa, świądem oraz kichaniem, ale także blokadą przewodów nosowych (powszechnie nazywane „zatkaniem nosa”), która jest częstym objawem ANN związanym z uczuleniem na roztocze [57,63,64,65,66]. Szczególną rolę w rozwoju ANN pełnią alergeny wziewne zarówno sezonowe (pyłki roślin wiatropylnych), jak i całoroczne (roztocza kurzu domowego, pleśnie, sierść zwierząt). Reakcję zapalną błony śluzowej nosa mogą ponadto wywoływać zanieczyszczenia powietrza (dym tytoniowy, ozon, dwutlenek siarki, dwutlenek azotu) oraz niektóre leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne) [63,67]. Alergicznemu nieżytowi nosa towarzyszy często alergiczny nieżyt spojówek, objawiający się łzawieniem, przekrwieniem oraz świądem oczu [63,65]. Powszechnie ANN uznawany jest za czynnik ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej. Dane epidemiologiczne potwierdzają, że astmę stwierdza się aż u 10–40% chorujących na ANN, dlatego można przypuszczać, iż występowanie reakcji alergicznej górnych dróg oddechowych predysponuje do rozwoju alergii dolnych dróg oddechowych. Dodatkowo wskazuje się, iż współwystępowanie ANN z astmą oskrzelową może wpływać na jej przebieg oraz stanowi ważnych czynnik ryzyka złych wyników leczenia astmy [57,64,65,68,69,70].

### Astma oskrzelowa

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dolnych dróg oddechowych, w której toczący się proces zapalny związany jest z nadreaktywnością oskrzeli. Indukcja i przebieg procesu zapalnego w drogach oddechowych związane są z aktywnością komórek

immunologicznych (bazofili, eozynofili, limfocytów T, limfocytów B, makrofagów i mastocytów) oraz działaniem licznie wydzielanych mediatorów prozapalnych – cytokin, RFT, histaminy, prostaglandyn, leukotrienów (ryc. 2) [8,30]. Następstwem przewlekłego procesu zapalnego są nawracające epizody duszności, świszczącego oddechu, kaszlu oraz ucisku w klatce piersiowej. Objawom tym towarzyszy zwykle rozlane, zmienne ograniczenie przepływu powietrza w płucach, często ustępujące samoistnie lub pod wpływem zastosowanego leczenia [71]. W ostatnich latach obserwuje się coraz większą zapadalność na astmę oskrzelową, przy czym częstość jej występowania jest zróżnicowana pod względem wieku, płci czy też miejsca zamieszkania [23].

### STRES OKSYDACYJNY W ALERGIACH

Powszechnie wiadomo, że stres oksydacyjny, będący następstwem nadmiernego generowania wolnych rodników i/lub niewydolności systemów antyoksydacyjnych organizmu, jest jednym z głównych czynników związanych z występowaniem przewlekłego stanu zapalnego. Wiele współczesnych doniesień naukowych potwierdza ponadto, iż stres oksydacyjny pełni znaczącą rolę w rozwoju i utrzymywaniu przewlekłego procesu zapalnego, jaki ma miejsce w przebiegu AZS, ANN oraz astmy oskrzelowej. Dodatkowo coraz częściej przypisuje się szczególnie udział stresu oksydacyjnego w indukcji i zaostrzeniu stanu zapalnego dróg oddechowych (ważny element w patogenezie astmy) [10,11,32,69,73,74].

Źródłem RFT w procesie zapalnym w przebiegu AZS, ANN i astmy oskrzelowej są komórki immunologiczne tworzące nacieki zapalne, komórki nabłonka dróg oddechowych i skóry, komórki mięśni gładkich oskrzeli czy komórki śródbłonka naczyń krwionośnych [69,75]. Zwiększone wytwarzanie RFT odbywa się m.in. w komórkach fagocytarnych (neutrofilach, monocytach i makrofagach) aktywowanych swoistym antygenem za pośrednictwem reakcji katalizowanej przez oksydazę NADPH, przebiegającej ze znacznym zużyciem tlenu, co określane jest mianem wybuchu tlenowego. Ponadto wykazano, iż RFT wpływają na nasilenie aktywności limfocytów T oraz wzmożoną adhezję leukocytów do komórek śródbłonka, prowadząc w efekcie do ich migracji w miejsce rozwijającej się reakcji zapalnej (ryc. 2) [5,7,16,30].

W astmie oskrzelowej RFT pełnią rolę mediatorów zapalenia astmatycznego i wykazują bezpośrednie działanie proastmatyczne [76,77]. Badania potwierdzają, że stres oksydacyjny zaostrza przebieg astmy oskrzelowej poprzez aktywację licznych mediatorów zapalnych. W efekcie prowadzi on do zwiększenia nadreaktywności oskrzeli, indukując skurcze mięśni

gładkich oskrzeli, nasilone wydzielanie śluzu, wzrost przepuszczalności płucnych naczyń włosowatych czy też uszkodzenia błon komórkowych [11,13,30,35].

W dalszym ciągu nie wiadomo, czy nasilenie stresu oksydacyjnego w drogach oddechowych chorych na astmę jest czynnikiem determinującym rozwój stanu zapalnego, czy też jego prostą konsekwencją. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, iż stres oksydacyjny poprzedzał wystąpienie alergicznego zapalenia, nadwrażliwości dróg oddechowych oraz pozostałych objawów astmy [11,30]. Ponadto wskazuje się, że indukcja wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych przez stres oksydacyjny sprzyja przerwaniu tolerancji immunologicznej u osób atopowych [11]. Naukowcy potwierdzili również, że na zwiększoną częstość rozwoju astmy wpływa obniżone spożywanie egzogennych antyoksydantów (witamin) [11,78]. W badaniach epidemiologicznych wykazano także dodatnią korelację między częstością występowania i zaostrzeniem przebiegu astmy a stopniem zanieczyszczenia powietrza jako źródła egzogennych czynników indukujących stres oksydacyjny: ozonu, dwutlenku azotu, pyłów przemysłowych [11,29,30,74]. Istnieje zatem wiele dowodów, na podstawie których można przypuszczać, że wysoki poziom stresu oksydacyjnego może odgrywać główną rolę w patogenezie alergicznego zapalenia dróg oddechowych, szczególnie u osób predysponowanych genetycznie [11].

Alergiczny nieżyt nosa może występować niezależnie lub współwystępować z astmą, podczas gdy tylko u pewnej grupy pacjentów poprzedza astmę. Udział stresu oksydacyjnego w rozwoju ANN nie był dotychczas szeroko badany. Wiadomo jednak, że stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę u wszystkich pacjentów z ANN, gdyż związany jest on ze stanem zapalnym toczącym się w górnych i dolnych drogach oddechowych [66,69,73].

Jako markery nasilenia procesów oksydacyjnych organizmu stosunkowo często wykorzystywane są – ze względu na stabilność – produkty peroksydacji białek. Badania przeprowadzone przez Aksoy i wsp. u chorych z ANN wykazały istotnie wyższe wartości stężenia białkowych produktów peroksydacji w odniesieniu do grupy kontrolnej [73]. U osób z ANN stwierdza się ponadto znacznie podwyższoną wartość MDA – jednego ze wskaźników aktywności produktów peroksydacji lipidów [79]. Uzyskane wyniki potwierdzają związek między nasileniem stresu oksydacyjnego a występowaniem ANN i jednocześnie wskazują na użyteczność stosowania białkowych produktów peroksydacji jako markerów w diagnostyce ANN [73].

Jako dowód nasilającego się stresu oksydacyjnego u astmatyków (w porównaniu z osobami zdrowymi) stwierdza się istotnie podwyższone stężenie MDA. Poziom MDA odzwierciedla stopień uszkodzenia komórek na skutek wzmożonego wytwarzania RFT.

Znacznie podwyższone stężenie MDA obserwuje się w okresie zaostrzenia objawów astmy, co wskazuje na nasilenie procesów peroksydacyjnych w tej fazie choroby. Zawartość MDA ocenia się zazwyczaj w surowicy, osoczu, hemolizacie erytrocytów i kondensacie powietrza wydychanego [10,32,35,80].

Ważnymi markerami wykorzystywanymi do oznaczenia intensywności procesów oksydacyjnych u astmatyków i osób z AZS są również izoprostany. Zwiększone stężenie 8-izoprostanów w materiale biologicznym (osocze, BAL, kondensat wydychanego powietrza, mocz) wskazuje na nasilenie peroksydacji lipidów związanej z pogłębiającym się stresem oksydacyjnym [23,24,81,82]. Dodatkowo w okresie zaostrzenia astmy intensywnie przebiegające procesy peroksydacyjne odzwierciedla nawet 6-krotnie wyższe niż u osób zdrowych stężenie F<sub>2</sub>-IsoP w moczu [23].

Nasilenie stresu oksydacyjnego w chorobach atopowych może wynikać również z niewydolności lub defektu układów antyoksydacyjnych ustroju, prowadząc do zaburzeń równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej organizmu. Zmniejszoną aktywność systemów antyoksydacyjnych u chorych na astmę, AZS oraz ANN potwierdzają liczne badania.

Sackesen i wsp. wykazali u dzieci chorujących na astmę znacznie zmniejszoną aktywność osoczowych enzymów antyoksydacyjnych SOD i GPx, a ponadto niższe stężenia GSH oraz egzogennych antyoksydantów: witaminy C, witaminy E i karotenoidów [83].

Podobne wyniki w grupie 130 astmatyków (w różnym wieku) uzyskali Ahmad i wsp., którzy zaobserwowali istotny spadek aktywności enzymów SOD, GPx oraz katalazy w hemolizacie badanych erytrocytów [10].

Fitzpatrick i wsp. stwierdzili u dzieci chorujących na ciężką postać astmy znacznie obniżone stężenie GSH na korzyść utlenionej formy glutationu (GSSG) [81].

Podobne wyniki uzyskali Trznadel-Budźko i wsp. u osób z AZS, stwierdzając istotnie obniżoną aktywność SOD (ocenianą w erytrocytach i granulocytach) oraz CAT i GPx (oceniane w erytrocytach tych samych pacjentów) [84].

Z kolei badania Ercan i wsp. wskazują, iż polimorfizm enzymów zaangażowanych w antyoksydacyjną obronę organizmu może wpływać na stopień nasilenia stresu oksydacyjnego w osób chorujących na astmę. Naukowcy dostarczyli kilku dowodów na to, że polimorfizm S-transferazy glutationowej (GSTP1) może być istotnym czynnikiem wpływającym na intensywność stresu oksydacyjnego u astmatycznych dzieci [39].

Badania kliniczne i doświadczalne wskazują na związek między powstawaniem RFT a aktywnością enzymów antyoksydacyjnych oraz stężeniem produktów peroksydacji lipidów. Zmiany wartości wskaźników prooksydacyjnych-antyoksydacyjnych mogą stanowić zatem cenne źródło informacji o rozwoju i patomechanizmie schorzeń o podłożu alergicznym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Berbecki J., Mitosek-Szewczyk K., Kurzepa J., Nastaj M., Łobejko K., Stelmasiak Z. Procesy wolnorodnikowej peroksydacji lipidów ze szczególnym uwzględnieniem roli paraoksonazy-1 w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Wiad. Lek.* 2011; 64: 31–36.
2. Kwiecień S., Pawlik M., Brzozowski T., Pawlik W., Konturek S. Przemiany reaktywnych form tlenu w doświadczeniach, stresowym modelu uszkodzeń błony śluzowej żołądka. *Gastroenterol. Pol.* 2010; 17: 234–243.
3. Ługowski M., Sączko J., Kulbacka J., Banaś T. Reaktywne formy tlenu i azotu. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2011; 31: 313–317.
4. Kulbacka J., Sączko J., Chwiłkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2009; 27: 44–47.
5. Rutkowski R., Pancewicz S.A., Rutkowski K., Rutkowska J. Znaczenie reaktywnych form tlenu i azotu w patomechanizmie procesu zapalnego. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2007; 23: 131–136.
6. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M. Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków i ich związków. I. Tlen – pierwiastek życia i śmierci. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2009; 27: 245–248.
7. Luszczewski A., Matyska-Pielarska E., Trefler J., Wawer I., Łącki J., Słwińska-Stańczyk P. Reactive oxygen species-physiological and pathological function in The human body. *Reumatologia* 2007; 45: 284–289.
8. Sadowska-Woda I., Bieszczad-Bedrejczuk E. Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie astmy oskrzelowej. *Alerg. Astma Immun.* 2011; 16: 80–89.
9. Świdarska-Kolacz G., Kumański K., Parka B. Alkohol a stres oksydacyjny. *Kosmos* 2012; 61: 93–103.
10. Ahmad A., Shameem M., Husain Q. Relation of oxidant-antioxidant imbalance with disease progression in patients with asthma. *Ann. Thorac. Med.* 2012; 7: 226–232.
11. Cho Y.S., Moon H.B. The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010; 2: 183–187.
12. Sahiner U.M., Birben E., Erzurum S., Sackesen C., Kalayci O. Oxidative stress in asthma. *World Allergy Organ J.* 2011; 4: 151–158.
13. Zanatta A., Nishiyama A., Michelotto Junior P. The prevention of oxidative stress improve asthmatic inflammation. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2012; 3: 1087–1090.
14. Grosicka-Maciąg E. Biologiczne skutki stresu oksydacyjnego wywołanego działaniem pestycydów. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online).* 2011; 65: 357–366.
15. Kalisz O., Wolski T., Gerkowicz M., Morawski M. Reaktywne formy tlenu (RFT) oraz ich rola w patogenezie niektórych chorób. *Annales UMCS Sect D* 2007; 62: 87–99.
16. Zabłocka A., Janusz M. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online).* 2008; 62: 118–124.
17. Radwańska-Wala B., Buszman E., Druzba D. Udział reaktywnych form tlenu w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego. *Wiad. Lek.* 2008; 61: 67–73.
18. Birkner E., Zalejska-Fiolka J., Antoszewski Z., Aktywność enzymów antyoksydacyjnych i rola witamin o charakterze antyoksydacyjnym w chorobie Alzheimera. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)* 2004; 58: 264–269.
19. Kaur J., Arora S., Singh B., Thakur L.C., Gambhir J., Prabhu K.M. Role of oxidative stress in pathophysiology of transient ischemic attack and stroke. *Int. J. Biol. Med. Res.* 2011; 2: 611–615.
20. Król K., Konopka T. Reaktywne pochodne tlenu i mechanizmy antyoksydacyjne w patogenezie zapaleń przyzębia. *Dent. Med. Probl.* 2003; 40: 121–128.
21. Klimczak A., Kubiak K., Malinowska K., Dziki Ł. Badanie aktywności wybranych enzymów antyoksydacyjnych u chorych na raka jelita grubego. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2009; 27: 470–473.
22. Holguin F., Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108: 754–759.
23. Ziora D., Sitek P., Machura E., Ziora K. Otyłość a astma oskrzelowa – czy istnieje odrębny fenotyp astmy? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80: 454–462.
24. Zhao J.J., Shimizu Y., Dobashi K. i wsp. The relationship between oxidative stress and acid stress in adult patients with mild asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18: 41–45.
25. Yuksel H., Dinc G., Sakar A. i wsp. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in western Turkey. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18: 31–35.
26. Trischler J., Merkel N., Könitzer S., Müller C., Unverzagt S., Lex C. Fractionated breath condensate sampling: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrations of the alveolar fraction may be related to asthma control in children. *Respir. Res.* 2012; 13: 14.
27. Toyran M., Kaymak M., Vezir E. i wsp. Trace element levels in children with atopic dermatitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22: 341–344.
28. Sagdic A., Sener O., Bulucu F. i wsp. Oxidative stress status and plasma trace elements in patients with asthma or allergic rhinitis. *Allergol. Immunopathol. (Madr)* 2011; 39: 200–205.
29. Liu L., Poon R., Chen L. i wsp. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117: 668–674.
30. Kirkham P., Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol. Ther.* 2006; 111: 476–494.
31. Emecen Ö., Berçik Ýnal B., Erdenen F., Usta M., Aral H., Güvenen G. Evaluation of oxidant/antioxidant status and ECP levels in asthma. *Turk. J. Med. Sci.* 2010; 40: 889–895.
32. Dut R., Dizdar E.A., Birben E. i wsp. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy* 2008; 63: 1605–1609.
33. Gendźwił A. Reaktywne formy tlenu i hiporeaktywność naczyń we wstrząsie septycznym. Część II – Przeciwwłóknienie i hiporeaktywność naczyń we wstrząsie septycznym. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2007; 23: 284–287.
34. Czarniecki R., Czerwionka-Szaflarska M., Kędziora J., Czuczajko J. Ocena stężenia parametrów stresu oksydacyjnego u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy ze współistniejącym zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Prz. Gastroenterol.* 2008; 3: 201–206.
35. Rogala B., Polaniak R., Grzanka A., Ciesielska-Kopacz N., Birkner E. Ocena aktywności enzymów antyoksydacyjnych i nasilenia peroksydacji lipidów u chorych na astmę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 472–476.
36. Gacko M., Worowska A., Karwowska A., Łapiński R. Extracellular Superoxide Dismutase In Vascular Wall. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 925–932.
37. Galecka E., Jacewicz R., Mrowicka M. i wsp.: Enzymy antyoksydacyjne – budowa, właściwości, funkcje. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2008; 25: 266–268.
38. Łukasiewicz-Hussain A. Rola glutationu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu. *Med. Pr.* 2003; 54: 473–479.
39. Ercan H., Birben E., Dizdar E.A. i wsp. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 1097–1104.
40. Wielkoszyński T., Zawadzki M., Ordon-Lebek A., Szlacheta-Korzonek I. Enzymatyczne układy antyoksydacyjne – właściwości, występowanie i rola biologiczna. *Diag. Lab.* 2007; 43: 283–296.
41. Gajewska B., Usarek E., Kaźmierczak B., Kukwa W., Kukwa A., Barańczyk-Kuźma A. Ekspresja izoenzymów transferazy S-glutationowej w płaskonabłonkowym raku języka i dna jamy ustnej. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2007; 23: 196–199.
42. Lutz W., Tarkowski M., Nowakowska E. Polimorfizm genetyczny S-transferaz glutationowych jako czynnik predysponujący do wystąpienia alergii skórnej. *Med. Pr.* 2001; 52: 45–51.
43. Sapijan-Raczkowska B., Rabczyński M., Adamiec R. Paraoksonaza – ważny enzym przemian lipidowych i potencjalny sprzymierzeniec w leczeniu przeciwmiażdżycowym. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2010; 29: 325–327.
44. Otocka-Kmieć A., Orłowska-Majdak M. The role of genetic (PON1 Polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)* 2009; 63: 668–677.
45. Rutkowski M., Matuszewski T., Kędziora J., Paradowski M., Kłos K., Zakrzewski A. Witaminy A, E i C jako antyoksydanty. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2010; 29: 377–381.
46. Konopacka M. Rola witaminy C w uszkodzeniach oksydacyjnych DNA. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2004; 58: 343–348.
47. Kleszczewska E. Biologiczne znaczenie witaminy C ze szczególnym uwzględnieniem jej znaczenia w metabolizmie skóry. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2007; 23: 462–465.
48. Guz J., Dziaman T., Szpila A. Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy? *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)* 2007; 61: 185–198.
49. Galecka E., Mrowicka M., Malinowska K., Galecki P. Wybrane substancje nieenzymatyczne uczestniczące w procesie obrony przed nadmiernym wytwarzaniem wolnych rodników. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2008; 25: 269–272.
50. Biłska A., Kryczyk A., Włodek L. Różne oblicza biologicznej roli glutationu. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)* 2007; 61: 438–453.
51. Bukowska B. Glutation: biosynteza, czynniki indukujące oraz stężenie w wybranych jednostkach chorobowych. *Med. Pr.* 2004; 55: 501–509.



52. Palmieri B., Sblendorio V. Oxidative stress detection: what for? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007; 11: 27–54.
53. Wachowicz B., Kulifer A., Olas B. Właściwości biologiczne izoprostanów. *Kosmos* 2011; 60: 33–42.
54. Montuschi P., Barnes P., Roberts L. Insights into Oxidative Stress: The Isoprostanes. *Curr. Med. Chemistry* 14, 703–711.
55. Swincow G., Czerwionka-Szaflarska M. Symptomatologia chorób alergicznych u dzieci – marsz alergiczny. *Pediatr. Pol.* 2010; 85: 141–147.
56. Frankowska J., Trznadel-Budżko E., Rotsztejn H. Atopowe zapalenie skóry w praktyce lekarza rodzinnego. *Dermatol. Klin.* 2009; 11: 171–174.
57. Stone K. Atopic diseases of childhood. *Curr. Opin. Pediatr.* 2003; 15:495–511.
58. Kasperska-Zajac A., Koczy-Baron E. Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2011, 31: 309–312.
59. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Gliński W., Samochocki Z., Jenerowicz D. Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Post. Dermatol. Alergol.* 2010; 27: 365–383.
60. Wąsowska-Królikowska K., Krogulska A. Atopowe zapalenie skóry jako problem w pediatrii. *Prz. Pediatr.* 2005, 35: 145–152.
61. Rosińska A., Stajkowska I., Cichy W. Rola alergenów pokarmowych w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Post. Dermatol. Alergol.* 2007; 24: 224–232.
62. Wanat-Krzak M., Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego. *Alerg. Astma Immun.* 2006; 11: 11–21.
63. Brzoźnowski W. Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżyty nosa. *Forum Med. Rodz.* 2009; 3: 173–180.
64. Dávila I., Mullol J., Ferrer M. et al. Genetic Aspects of Allergic Rhinitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19: 25–31.
65. Small P., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011; 7: S3. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S3.
66. Sequeira S., Rao A., Rao A. Increased oxidative stress and altered antioxidant status in patients with chronic allergic rhinitis. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2012; 3: 951–956.
67. Perić A., Vojvodić D., Vukomanović-Đurđević B., Baletić N. Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 2011; 62: 341–348.
68. Lewandowska-Polak A. Alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa – koncepcja ARIA jako wyzwanie dla lekarza. *Alerg. Astma Immun.* 2009; 14: 7–13.
69. Emin O., Hasan A., Aysegül D., Rusen D. Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total IgE levels and eosinophil counts in children with Allergic Rhinitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22: 188–192.
70. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. <http://www.ginasthma.org/>.
71. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 143–178.
72. Postępski J., Winiarska-Opoka V., Misztal-Tuszkiewicz E. Znaczenie reakcji wolnorodnikowych w patogenezie wybranych schorzeń dzieci. *Pediatr. Pol.* 2000; 75: 767–776.
73. Aksoy F., Demirhan H., Veyseller B., Yildirim Y.S., Ozturan O., Basinoğlu F. Advanced oxidation protein products as an oxidative stress marker in allergic rhinitis. *Kulak. Burun. Bogaz. Ihtis. Derg.* 2009; 19: 279–284.
74. Castro-Giner F., Künzli N., Jacquemin B. et al. Traffic-Related Air Pollution, Oxidative Stress Genes, and Asthma (ECHRS). *Environ. Health Perspect.* 2009; 117: 1919–1924.
75. Minelli C., Granell R., Newson R. et al. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39: 539–562.
76. Riedel M., Nel A. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 8: 49–56.
77. Cienciewicki J., Trivedi S., Kleeberger S. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 456–468.
78. Patel B.D., Welch A.A., Bingham S.A. i wsp. Dietary antioxidants and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 388–393.
79. Alsamrai A.M., Alwan A.M., Ahmad A.H. et al. The Relationship between Asthma and Allergic Rhinitis in the Iraqi Population. *Allergol. Int.* 2009; 58: 549–555.
80. Al-Afaleg N.O., Al-Senaïdy A., El-Ansary A. Oxidative stress and antioxidant status in Saudi asthmatic patients. *Clin. Biochem.* 2011; 44: 612–617.
81. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Holguin F., Yeh M., Brown L.A. Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 146–152.
82. Peroni D.G., Bodini A., Corradi M., Coghi A., Boner A.L., Piacentini G.L. Markers of oxidative stress are increased in exhaled breath condensates of children with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 839–843.
83. Sackesen C., Ercan H., Dizdar E. i wsp. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 78–85.
84. Trznadel-Budżko E., Kaszuba A., Czarnecki M., Kozłowska M. Potencjał antyoksydacyjny surowicy i krwinek czerwonych i granulocytów obojętnoścłonnych w atopowym zapaleniu skóry. *Prz. Dermatol.* 1995; 82: 533–536.