

Oksidacinio streso įtaka alerginių dermatitų eigai

Monika Vaškovič¹, Violeta Kvedarienė^{2,3}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institutas

Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

³ Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Clinic of Chest Diseases, Immunology and Allergology Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: vaskovic.monika@gmail.com

Santrauka

Darbo tikslas. Išnagrinėti mokslinės literatūros duomenis apie oksidacinio streso poveikį alerginių dermatitų eigai, ypač dėmesį skiriant atopiniam dermatitui.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros paieška ir analizė atlikta naudojant *PubMed* medicininę duomenų bazę bei specializuotą paiešką sistemoje *Google Scholar*. Analizuoti 2014–2024 metų mokslinės spaudos duomenys. Atrinkti 152 straipsniai, analizei palikti 54 straipsniai anglų kalba, atsižvelgiant į prieinamumą, aktualumą, kalbą ir išleidimo datą.

Literatūros apžvalga. Oksidacinis stresas yra svarbus veiksnys alerginių dermatitų patogenezėje ir progresavimui. Jis pasireiškia oksidantų susidarymu organizmo ląstelėse ir jų

kaupimo bei neutralizacijos sutrikimais. Dažniausi oksidacinio streso oksidantai yra reaktyvios deguonies junginių molekulės, kurios dažniausiai yra vieno deguonies elektrono redukcijos produktas. Tiesioginį reaktyvių deguonies junginių poveikį galima įvertinti naudojant tokius biožymenis, kaip šlapimo 8-hidroksideoksiganozinas, malondialdehidas, glutationas, glutathiono disulfatas. Šie žymenys tiesiogiai koreliuoja su alerginio kontaktinio ir atopinio dermatito ligų sunkumu. Alerginis kontaktinis dermatitas yra IV tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos reakcija į molekulę, kuri patenka ant įjautrintos odos. Atopinis dermatitas yra labiausiai paplitusi lėtinė uždegiminė odos liga, kuria sergant aktyvinamos imuninės ląstelės, skatindamos padidėjusią imunoglobulino E gamybą. Alerginių dermatitų sukeltus simptomus galima slopinti įvairiais būdais, tačiau nedaug tyrimų nagrinėja, kaip gydyti oksidacinio streso sukeltą būklę. Oksidacinio streso įtaką alerginių dermatitų eigai slopina antioksidantai, pavyzdžiui, vitaminai, fotoapsauga, kofermentas Q10, subalansuota mityba, melatoninas bei flavonoidai.

Išvados. Oksidacinis stresas atlieka svarbų vaidmenį alerginių dermatitų patogenezėje ir turi įtakos ligos būklės sunkumui ir progresavimui. Tai yra aktuali šiuolaikinių mokslinių tyrimų tema, nagrinėjami ir atrandami vis nauji biožymenys, darantys įtaką alerginių dermatitų eigai. Reikalingi tolesni tyrimai siekiant išsiaiškinti gydymo ir progresavimo ypatumus.

Reikšminiai žodžiai: oksidacinis stresas, atopinis dermatitas, alerginis kontaktinis dermatitas, biožymenys.

ĮVADAS

Alerginiai dermatitai, apimantys tokias ligas kaip atopinis dermatitas (AD) ir kontaktinis alerginis dermatitas (KAD), turi didelę įtaką žmonių sveikatai ir gyvenimo kokybei. Atopinis dermatitas tai yra lėtinė, alerginė, uždegiminė odos liga, kuriai būdingas intensyvus niežulys, egzeminiai odos pažeidimai ir recidyvinė eiga. Alerginis kontaktinis dermatitas yra odos dirginimą sukelianti liga, kuri išsivysto dėl IV tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos reakcijos į mažą molekulę, arba haptaną [1].

Oksidacinis stresas (OS), palyginus su daugybės kitų patofiziologinių alerginių dermatitų mechanizmais, pasižymi labai svarbiu veiksmu, didinančiu šių ligų sunkumą ir jų progresavimą. Oksidacinis stresas apibrėžiamas kaip oksidantų susidarymas žmogaus organizmo ląstelėse ir jų kaupimo bei neutralizacijos sutrikimas, dėl ko pažeidžiamos ląstelės ir audiniai [2]. Sergant alerginiu dermatitu, oksidacinis stresas paskatina uždegimą, sutrikdo odos barjerinę funkciją ir palengvina alergenų skverbimąsi į organizmą [3].

Sergamumas alerginiais dermatitais didėja, tačiau veiksmingų gydymo metodų yra mažai. Dėl to ištirti oksidacinį stresą ir jo įtaką šių ligų eigai bei plitimui yra svarbu ieškant naujų gydymo strategijų.

Šioje literatūros apžvalgoje siekiama išsiaiškinti oksidacinio streso poveikį alerginių dermatitų eigai. Kadangi duomenų apie alerginį kontaktinį dermatitą stinga, šioje literatūros apžvalgoje daugiau dėmesio skiriama atopinio dermatito apžvalgai.

TYRIMO METODIKA

Mokslinės literatūros paieška ir analizė atlikta naudojant *PubMed* medicininę duomenų bazę bei specializuotą paiešką sistemoje *Google Scholar*. Analizuoti 2014–2024 metų mokslinės spaudos duomenys. Analizei palikti 54 straipsniai, atsižvelgiant į prieinamumą, aktualumą, kalbą ir išleidimo datą. Paieškai buvo naudoti raktiniai žodžiai bei jų deriniai įtraukiant bet neapsiribojant tokiais terminais kaip: *oxidative stress*, *allergic dermatitis*, *atopic dermatitis*, *allergic contact dermatitis*, *reactive oxygen species*.

LITERATŪROS APŽVALGA

Oksidacinio streso mechanizmas

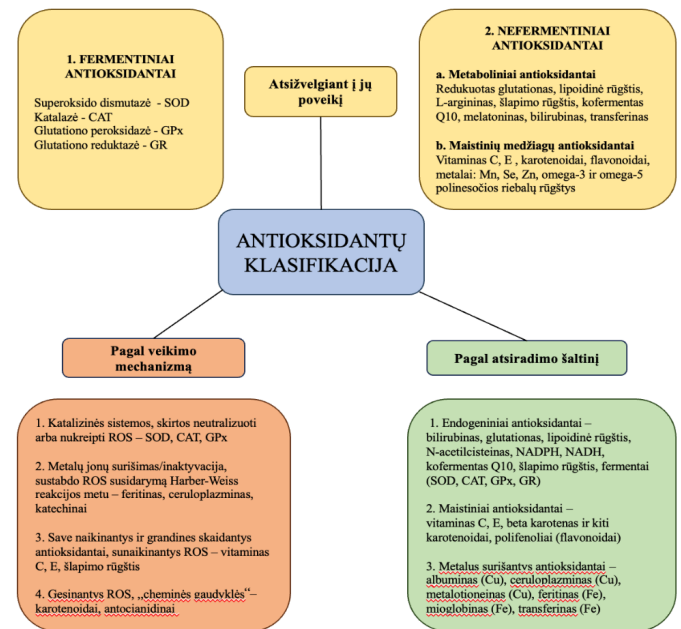
OS apibrėžiamas kaip laisvųjų radikalų susidarymas žmogaus organizmo ląstelėse ir šių junginių kaupimo bei neutralizacijos sutrikimas [4]. Laisvieji radikalai, įskaitant reaktyvius deguonies junginius (angl. *reactive oxygen species* – ROS), azoto deguonies junginius, yra indukuojami egzogeninių ir endogeninių veiksnių, tai yra fiziologinių ląstelių medžiagų apykaitos produktų, kurie aktyvuoja imunines ląsteles – neutrofilus, makrofagus ir T limfocitus. Vykstant patologiniams procesams laisvųjų radikalų susidaro daugiau nei neutralizuojama ir tai sukelia OS [5].

Ūmiai pakitus deguonies kiekiui organizme dėl tokių procesų kaip hipoksija arba esant deguonies pertekliui, susidaro ROS. Dažniausiai ROS yra vieno deguonies elektrono redukcijos produktas. Labiausiai paplitęs ir labai toksiškas ROS, superoksido anijonas ($O_2^{\cdot-}$), susidaro kaip šalutinis mitochondrijų kvėpavimo produktas elektronų pernašos grandinėje, kuomet deguonis yra redukuojamas vienu elektronu, ištrūkusiu mitochondrijų kvėpavimo grandinėje [6]. Veikiant superoksido dismutazės fermentui, du superoksido anijonai susijungia, taip sudarydami vandenilio peroksidą (H_2O_2), kuris yra mažiau reaktyvus. Redukuojant vandenilio peroksidą vienu elektronu susidaro hidroksilo radikalas ($\cdot OH$), kuris yra labai kenksmingas ROS. Be to, jis susidaro vykstant Haberio–Weisso arba Fentono reakcijoms ir pasižymi labai trumpu gyvavimo pusperiodžiu (10^{-9} s) [7]. Idėja, kad reaktyvus hidroksilo radikalas gali susidaryti sąveikaujant superoksidui ir vandenilio peroksidui ($O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow HO\cdot + O_2 + HO\cdot$), buvo pasiūlyta dar 1934 metais profesoriaus F. Haberio moksliniame darbe. Atradus, kad superoksido anijonas yra fiziologinis ląstelių metabolitas, greitai buvo pripažinta, kad Haberio–Weisso reakcija yra toksiškų radikalų susidarymo priežastis [8]. Fentono reakcija, kurios pavadinimas kilo iš 1880 metais chemiko H. J. H. Fentono mokslinių tyrimų, įrodo, kad parūgštintos geležies ir H_2O_2 mišinyje susidaro hidroksilo radikalas ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH\cdot + OH\cdot$) [9].

ROS susidarymui turi įtakos egzogeniniai ir endogeniniai veiksniai. Prie išorinių veiksnių priskiriama ultravioletinė (UV) spinduliuotė, tabako dūmai, teršalai, stresas, infekcijos, alergenai, o vidiniai priklauso nuo mitochondrijų aktyvumo, fermentų, pavyzdžiui, nikotinamidadenindinukleotido fosfato (NADP) oksidazės, įvairių ląstelių sąveikų [10]. Padidėjusi ROS koncentracija gali daryti nespecifinę žalą makromolekuliniams taikiniams. ROS sukelia negrįžtamą DNR, lipidų, fermentų, baltymų pažeidimą, nes oksiduoja ir modifikuoja šiuos makromolekulinius taikinius ir neleidžia jiems atlikti savo funkcijų [10]. ROS yra ypač nestabilūs ir tam, kad stabilizuotųsi, jie pasisavina elektronų iš šalia esančių makromolekulių, taip sukeldami jų pažeidimus, o ilgainiui net ir apoptozę arba nekrozę [11].

Ląstelėse egzistuoja biologinės antioksidacinės apsaugos sistemos – antioksidantai, kurie gali būti skirstomi į pirminius (ROS susidarymo prevencija), antrinius (ROS inaktyvatoriai) ir tretinius (atkuriantys oksiduotas molekules); atsižvelgiant į

jų poveikį – į fermentinius ir nefermentinius; taip pat jie gali būti skirstomi pagal veikimo mechanizmą ir pagal atsiradimo šaltinį. Svarbiausi fermentiniai antioksidantai yra superoksido dismutazė, katalazė, glutathiono peroksidazė, glutathiono reduktazė, o nefermentiniai – glutathonas, vitaminas C (askorbo rūgštis), vitaminas E (α -tokoferolis), polifenoliai, kofermentas Q10, melatoninas, karotenoidai [12]. Superoksido dismutazės fermentai katalizuoja $O_2^{\cdot-}$ į H_2O_2 . Tuomet susidaręs H_2O_2 redukuoja glutathiono peroksidazės fermentai, naudodami glutathoną kaip kofaktorių, sudarydami H_2O ir oksiduotą glutathoną. Glutathiono reduktazė dalyvauja oksiduoto glutathiono regeneracijoje. Aktyvėjant oksidacinei būklei, fermentinis ir nefermentinis antioksidacinis atsakas didėja, stiprina savo veiklą, kad neutralizuotų oksidacinį stresą [13].



Pav. Antioksidantų klasifikacija
[Celia Maria Curieses Andres ir kt. 14]

Fig. Classification of antioxidants
[Celia Maria Curieses Andres et al. 14]

Tiesioginį ROS poveikį galima įvertinti matuojant biožymenis. Šlapimo 8-hidroksideoksiganovinas (8-OHdG) yra oksidacinės DNR pažeidos ir jos tvarkymo biožymuo; malondialdehidas (MDA), azoto oksidas ir 4-hidroksi-2-nonenalas yra galutiniai lipidų peroksidacijos produktai; pažangiosios oksidacijos baltymų produktai (angl. *advanced oxidation protein products*) ir pažangiosios glikacijos galutiniai produktai (angl. *advanced glycation end products*) susidaro dėl baltymų oksidacijos [2].

ROS kaupimosi ir neutralizavimo sutrikimas, sukeliantis oksidacinį stresą, turi įtakos alerginių dermatitų išsivystymui ir jų eigos pūmėjimui [3].

Kontaktinis alerginis dermatitas

Kontaktinis alerginis dermatitas (KAD) yra IV tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos reakcija į alergeną – molekulę, kuri yra mažesnė nei 500 daltonų, arba haptaną, patekusį ant įjautrintos odos [11]. Tai yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų uždegiminių odos ligų, kurią sukelia

egzogeninių medžiagų poveikis. Dažniausia priežastis – niekelis, kvapiosios medžiagos arba lateksas. Šios medžiagos sukelia imuninį atsaką bei odos ir (arba) gleivinių uždegimą [15]. Pradinė KAD fazė įvyksta haptenui susijungus su baltymu, sudarant hapteno ir baltymo kompleksą, kuris aktyvuoja Langerhanso ląsteles ir pradeda sensibilizacijos fazę. Tuomet antigeną teikiančios ląstelės sukelia ir aktyvuoja T limfocitų proliferaciją. Esant pakartotiniam kontaktui su antigenu, hapteno ir baltymo kompleksas perduodamas T limfocitams. Citokinai, kuriuos išskiria aktyvinti T limfocitai, aktyvina kitas ląsteles bei didina odos kraujagyslių pralaidumą, sukeldamos efektorinę fazę [11].

KAD paplitimas pasaulyje svyruoja nuo 1,7 % iki 6,3 % priklausomai nuo amžiaus grupės, aplinkos ir kitų veiksnių. KAD dažniau pasireiškia vasarą dėl aukštos oro temperatūros ir ultravioletinės spinduliuotės; pagyvenusiems žmonėms dėl odos barjero funkcijos sutrikimo ir odos suplonėjimo; moterims dėl priežasčių, sietinų su kvepalų ir metalų (pavyzdžiui, papuošalų) naudojimu [16].

Alerginis kontaktinis dermatitas skirstomas į ūminį ir lėtinį. Ūminė forma dažniausiai pasireiškia eriteminėmis papulėmis ir pūslelėmis, o sunkiais atvejais gali atsirasti pūslių. Lėtiniam KAD būdingi eriteminiai ir niežtintys odos pažeidimai, kurie gali turėti tokių ilgalaikio uždegimo požymių, kaip lichenifikacija ir pleiskanojimas [17].

Yra pastebėtas ryšys tarp alerginio kontaktnio dermatito ir atopinio dermatito. Nors jis nėra iki galo ištirtas, tačiau vieno iš stebimųjų tyrimų rezultatai parodė, kad 21,3 % paauglių nuo 12 iki 16 metų amžiaus, kuriems yra diagnozuotas atopinis dermatitas, kartu pasireiškė ir alerginis kontaktinis dermatitas [18].

Atopinis dermatitas

Atopinis dermatitas (AD) yra labiausiai paplitusi lėtinė pasikartojanti uždegiminė odos liga, kuria pasaulyje serga iki 25 % vaikų ir apie 5 % suaugusiųjų [19]. AD simptomai pasireiškia odos niežuliu, sausumu, egzeminiais odos pažeidimais, galima matyti eriteminių dėmių ir papulių, kuriuos ilgai tampa neryškios, lichenifikuotos, su seroziniu eksudatu. AD simptomai skirstomi į ūminius, poūmius ir lėtinius. Ūminiams simptomams priklauso edematozinės, eriteminės papulės ir plokštelės, pūslelės ir krešuliai, poūmiams – eritema, pleiskanojimas, o lėtiniais – storos plokštelės su lichenifikacijomis ir pleiskanojimu [20].

AD simptomai priklauso nuo amžiaus grupės. Kūdikiams ant galvos odos, veido ir tiesiamųjų galūnių paviršių atsiranda edematozinių papulių ir plokštelių, kai kuriais atvejais ir pūslelių, o vyresniems vaikams atsiranda bėrimų ant lenkiamųjų paviršių. Suaugusiesiems AD dažniausiai pasireiškia lenkiamosiose kūno vietose, pavyzdžiui, vidinėse alkūnių, kelių srityse, kakle ir veide, sausesnės, pleiskanotos ir sustorėjusios odos simptomais [21].

AD yra genetiškai linkusi plisti liga ir tam įtakos turi aplinkos veiksniai, odos barjero defektai, imuninės sistemos sutrikimai ir padidėjęs jautrumas. Gyvenimas industrializuotoje vietoje bei sausas klimatas yra vieni iš labiausiai ištirtų veiksnių, kurie blogina ligos eigą [22].

Odos barjero defektas gali atsirasti dėl profilagrino geno mutacijų. Išoriniame epidermio sluoksnyje trūksta funkcinių filagrino peptidų, dėl to padidėja odos pralaidumas. Tai lemia, kad į atopišką odą dažniau prasiskverbia išoriniai veiksniai, kurie yra žalingi keratonocitams. Pažeisti keratinocitai gamina alarminus – interleukiną (IL)-33, IL-25 ir užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (angl. *thymic stromal lymphopoietin*). Šie alarminai aktyvina dendritines ląsteles ir įgimtas antro tipo limfoidines ląsteles (angl. *type 2 innate lymphoid cells*), gaminančias IL-5 ir IL-13, kurie aktyvuoja eozinofilus ir Th2 ląsteles [23].

Th2 ir kiti T ląstelių pogrupiai prisideda prie AD patogenezės. Ūminėje ir lėtinėje AD stadijoje pastebimas iškreiptas Th2 atsakas, dėl kurio padidėja IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 aktyvumas [24]. Šie antro tipo citokinai slopina barjerinius baltymus ir lipidus, kas prisideda prie barjero disfunkcijos. Jie taip pat aktyvina imunines ląsteles, pavyzdžiui, eozinofilus ir putliąsias ląsteles, palengvina B ląstelių izotipo pasikeitimą, taip skatindamos didesnę nei įprasta imunoglobulino E (IgE) gaminimą. Padidėjęs IgE kiekis yra susijęs su alergine reakcija, skatina uždegimo ir niežėjimo simptomų blogėjimą [25].

Pastaruoju metu vis dažniau kalbama, kad oksidacinis stresas taip pat yra susijęs su AD patogeneze. Pastebėta, kad sergant AD, ypač ligai paūmėjus, yra oksidacinio disbalanso sutrikimų, kai padidėja oksidacinis aktyvumas ir sumažėja antioksidacinis poveikis [26].

Oksidacinio streso poveikis alerginių dermatitų eigai

Oksidacinis stresas yra svarbus alerginių dermatitų patogenezėje ir turi didelę įtaką jų eigai. Jis gali pažeisti keratinocitus, skatinti odos uždegimą ir sumažinti odos barjerinę funkciją. Išmatuoti OS galima nustatant periferinius žymenis, kurie turi prognozinę reikšmę ligos sunkumui, progresavimui ir atsakui į gydymą. OS yra vertinamas pagal daugelį šlapimo ir kraujo serumo biožymenų [3].

OS sukelia stiprų alerginio kontaktnio dermatito eigos paūmėjimą. Tą įrodo labai aukštas glutationo disulfato (GSSG) ir glutationo (GSH) santykis, palyginti su vertėmis išnykus dermatitui. Ankstyviausia lipidų peroksidacijos fazė yra vandenilio redukcija, kai dehidrinant alkanus susidaro alkadienai, t. y. vietoj dvigubųjų C=C jungčių – viengubosios C-C jungtys. Šio proceso metu susidaro dienų konjugatai, kurie yra OS žymenys. Tam, kad dienų konjugatai neutralizuotųsi, glutationas oksiduojasi iki glutationo disulfato. GSH kiekio sumažėjimas ir GSSG padidėjimas yra ląstelių oksidacinio streso ir bendro antioksidacinio pajėgumo rodiklis. Oksidacinis stresas sukelia uždegimą, kuris pasireiškia eritema, patinimu, niežuliu ir pūslių susidarymu [27].

AD sergančių pacientų organizme smarkiai pakinta šlapimo 8-hidroksideoksigenozino, nitritų, nitratų bei seleno kiekiai, o jų ženklus padidėjimas nustatomas ligai paūmėjus arba pacientą hospitalizuojant. Šie žymenys tiesiogiai koreliuoja su ligos sunkumu [28]. Šlapimo 8-OHdG yra oksiduotas nukleozidas ir oksidacinės deoksiribonukleorūgšties (DNR) pažeidos biožymuo. Pažeidus ir atstačius DNR, 8-OHdG išsiskiria su šlapimu, todėl jo kiekis gali atspindėti

oksidacinės DNR pažeidos mastą. Taip pat didesnis AD sergančių pacientų šlapimo 8-OHdG kiekis yra susijęs su didesne astmos išsivystymo rizika [29].

Labiausiai OS pažeidžiamos biomolekulės yra lipidai, ypač polinesočiosios riebalų rūgštys, turinčios daugybę dvigubųjų anglies-anglies (C=C) jungčių. ROS, pavyzdžiui, hidroksilo radikalas, prijungia vandenilį iš polinesočųjų rūgščių, todėl susidaro nestabilūs lipidų radikalai (L⁻). Vėliau, reaguojant su deguonimi, susidaro lipidų peroksidiniai radikalai (LOO⁻), kurie iš kitos lipidų molekulės prijungia kitą vandenilį ir sudaro stabilesnius junginius – lipidų hidroperoksirus (LOOH). Vykstant šiam procesui, vadinamam lipidų peroksidacija, tiek lipidų hidroperoksirai, tiek lipidų peroksilo radikalai gali skilti sudarydami antrinius produktus [30]. MDA yra pagrindinis ir geriausiai ištirtas lipidų peroksidacijos metu susidarantis junginys, pasižymintis mutageniniu ir toksiniu poveikiu [31]. MDA yra OS biožymuo, kuris atlieka svarbų vaidmenį atopinio dermatito diagnostikai ir ligos eigai. 2016 metais atliktas atvejo ir kontrolės tyrimas parodė, kad AD sergančių pacientų kraujo serume yra didesnis lipidų peroksidacijos žymens – malondialdehido kiekis ir mažesnis kiekis antioksidacines funkcijas turinčių vitaminų A, C ir E, palyginti su kontroline pacientų grupe [26].

Lipidų oksidacija sukelia DNR, ląstelių fermentų bei ląstelių membranų struktūrų disfunkciją, dėl kurios yra pažeidžiami epidermio keratinocitai. Šie viduląsteliniai pokyčiai histomorfologiškai pasireiškia kaip epidermio edema bei pažeistas raginis sluoksnis. Vieni svarbiausių lipidų yra keramidai, kurie atsako už odos barjero funkcijos palaikymą žmogaus organizme. Keramidai yra sudaryti iš sfingozino ir riebalų rūgšties ir jie sintetinami raginiame sluoksnyje keratinizacijos metu. Epidermio barjero pagrindinė funkcija yra alergenų ir infekcijų sukėlėjų patekimo į organizmą ribojimas bei transepiderminio vandens netekimo prevencija. Tyrimai parodė, kad odos barjero pažeidimų vietose yra reikšmingai mažiau su odos barjero funkcija susijusių tokių baltymų, kaip filagrinas-2, korneodesmozinas, desmogleinas-1, demokolinas-14 ir transglutaminazė-3 [32]. Tyrimai taip pat įrodė, kad OS, kurį inicijuoja išoriniai teršalai, tiesiogiai pažeidžia odos barjerą. Pastebėta, kad AD sergančių pacientų odos biopiatuose dinitrofenilhidrazino (DNP), oksidacinio baltymų pažeidimo žymens, kiekis yra padidėjęs AD pažeidimuose ir koreliuoja su ligos sunkumu. Taip pat pastebėta, kad DNP intensyviau susidaro paviršiniame raginiame sluoksnyje, nei gilesniame sluoksnyje, o tai rodo, kad oksidacinė pažeida gali būti susijusi su aplinkos oksidantų poveikiu. Taigi, padidėjęs ROS kiekis, susidaręs dėl aplinkos teršalų ir ultravioletinių spindulių, gali sukelti oksidacinę baltymų pažeidą raginiame epidermio sluoksnyje, dėl to sutrinka odos barjero funkcija ir paūmėja AD [33].

AD sergančių pacientų oksidacinio streso šaltinis gali būti aplinkos, fizinis ir psichologinis. Žinoma, kad įvairūs oro teršalai, tokie kaip tabako dūmai, lakieji organiniai junginiai ir azoto dioksidas, yra AD rizikos veiksniai ir sunkina ligos eigą. Įrodyta, kad arilo angliavandenilių receptorių (angl. *aryl hydrocarbon receptor*, AhR) ir arilo angliavandenilių receptorių branduolio translokatorius (angl. *aryl*

hydrocarbon receptor nuclear translocator) atlieka svarbų vaidmenį keratinocituose. AhR ligavimas sukelia ne tik OS, bet ir nuo ligando priklausomą antioksidacinį atsaką. Aplinkos teršalai, pavyzdžiui, cigarečių dūmai, susijungia su AhR ir sukelia ROS gamybą, DNR pažeidas ir uždegiminių citokinų gamybą, dėl to sutrinka odos barjero funkcija ir imuninė reguliacija ir kyla odos uždegimas [34].

Tabako dūmai yra ROS susidarymo organizme priežastis bei yra susiję su AD išsivystymu ir KAD paūmėjimu. Rūkant plaučiuose molekulinis deguonis redukuojamas į superoksido anijoną, šis vėliau redukuojamas iki hidroksilo radikalo, dėl to kyla uždegimas ir sutrinkdama odos barjerinė funkcija. Be to, tabako dūmuose esantys metalai taip pat yra OS veiksniai. Tabako lapuose randami sunkiųjų metalų pėdsakai, pavyzdžiui, chromo, nikelio, geležies, vario, yra KAD iritantai bei dalyvauja Fentono reakcijoje taip sukeldami OS [35].

UV spinduliai yra viena iš ROS susidarymo odoje priežasčių. Ultravioletinę spinduliuotę sudaro trys komponentai: UVA (bangos ilgis 320–400 nm), UVB (bangos ilgis 280–320 nm) ir UVC (bangos ilgis 100–280 nm). Manoma, kad UVC spinduliuotė yra pavojingiausia, tačiau, priešingai nei UVA ir UVB, ją visiškai sugeria ozono sluoksnis, dėl to jos poveikis odai yra nereikšmingas [36]. ROS, tokie kaip H₂O₂ ir OH[•], ant odos susidaro po 15 minučių UV spindulių kaitros ir jų kiekis toliau didėja pirmąsias 60 minučių UV spinduliuotėje [33]. ROS susidaro fotonams absorbuojant endogenines fotosensibilizatorių – citochromų, riboflavino, hemo ir porfirino molekules. Sužadintas fotosensibilizatorius vėliau reaguoja su deguonimi, todėl susidaro superoksido anijonas. Superoksido dismutazė paverčia O₂⁻ į H₂O₂, kuris lengvai pereina per ląstelių membranas kartu su Fe(II) ir Cu(II) ir skatina hidroksilo radikalo susidarymą [7]. Taip UV spinduliuotės paskatintas ROS susidarymas sukelia oksidacines baltymų pažeidas, lipidų peroksidaciją, dėl ko sutrinka odos barjero funkcija ir paūmėja AD [3].

Psichologinis stresas yra dar viena gerai žinoma OS priežastis, sukelianti odos barjero funkcijos sutrikimus, bei yra dažnas AD paūmėjimo veiksnys [37]. Psichologinis stresas sukelia endogeninių kortikosteroidų kiekio padidėjimą, kuris sutrikdo ne tik barjerinę odos funkciją, bet ir odos epidermio antimikrobinę apsaugą. Atsižvelgiant į prastą miego režimą, psichosocialinę naštą ir blogą daugelio AD sergančių pacientų gyvenimo kokybę, nustatytas ryšys tarp AD ir depresijos. AD sergantiems pacientams yra 59 % didesnė tikimybė susirgti depresija [38].

Nauji biožymenys

Praktikoje yra identifikuojami nauji biožymenys, tokie kaip bilirubinas, karbonilo molekulės, modifikuotos aminorūgštys. Ne visi iš šių biožymenų yra pakankamai ištirti.

Bilirubinas pasižymi stipriu antioksidaciniu ir apsauginiu poveikiu. Redukcijos ir oksidacijos disbalansas ir padidėjęs ROS kiekis lemia bilirubino oksidaciją. Oksidaciniai bilirubino metabolitai, vadinamieji biopirina (angl. *urinary biopyrrins*, UBP), greitai išsiskiria su šlapimu. Padidėjusi bilirubino oksidacija koreliuoja su padidėjusiu šlapimo biopirinių kiekiu, dėl to jis yra priskiriamas OS biožymenims.

UBP kiekį padidina stresas, įskaitant psichologinį ir socialinį stresą, ir atopinis dermatitas. Tikėtina, kad AD sergančių pacientų bilirubinas oksiduojasi į dipirol-monopirol-aldehidą (angl. *dipyrrole-monopyrrole-aldehyde*), dėl to siekiant tiksliai įvertinti AD ligos sunkumą svarbu sukurti priemonės, kuriomis būtų galima nustatyti dipirol-monopirol-aldehido kiekį organizme [39].

Dėl OS susidariusių ROS perteklius reaguoją su baltymais ir sukelia jų oksidacinį pažeidimą. Pažangiosios oksidacijos baltymų produktai yra pripažįstami kaip nauji OS biožymenys, kurie susidaro baltymams sąveikaujant su oksidantais. Šio proceso metu susidariusių karbonilo molekulių (angl. *carbonyl moieties*) kiekis padidėja sergant AD ir koreliuoja su ligos sunkumu [40]. Dabartiniai tyrimai rodo, kad modifikuotos aminorūgštys, tokios kaip 6-nitrotriptofanas ir nitro tirozinas, galėtų būti potencialūs biožymenys, tačiau esamų tyrimų nepakanka šiam ryšiui įrodyti [41].

Oksidacinio streso sukeltų dermatito simptomų slopinimas

Alerginis dermatitas galima gydyti įvairiais būdais (pavyzdžiui, topiniais gliukokortikosteroidais, antihistaminiais preparatais, fototerapija), labai nedaug tyrimų nagrinėja, kaip gydyti OS sukeltą būklę.

Askorbo rūgšties ir α -tokoferolio papildų vartojimas sumažina OS sukeltą KAD būklę. KAD remisijos metu glutatono disulfato ir glutatono santykis labai sumažėja, tačiau nepasiekia normalaus lygio, kas rodo lėtinį OS. Askorbo rūgštis ir α -tokoferolis yra labai svarbūs nefermentinės antioksidacinės sistemos komponentai. Šių vitaminų kiekis odoje sumažėja veikiant UV spinduliuotei, kuri generuoja laisvuosius radikalus [42]. Vitaminas E yra pagrindinis lipofilinis antioksidantas plazmos lipoproteinuose ir ląstelių membranose. Jis stabilizuoja odos barjerinius lipidus ir apsaugo nuo peroksidacijos [43]. GSH ir vitaminas C naudojami α -tokoferolio sintezei iš α -tokoferolio radikalų. Vitamino C papildai padidina vitamino E kiekį kraujyje, o pastarasis palaiko ir padidina GSH kiekį keratinocituose dėl γ -glutamilcisteino sintezės. Vitaminų E ir C papildų vartojimas skatina GSH kiekio padidėjimą ir GSSG/GSH santykio normalizavimąsi, taip sumažinamas OS ir jo lemiamas KAD būklė [44].

Esminė prevencinė ir gydomoji priemonė, apsauganti nuo oksidacinio streso, yra fotoapsauga nuo saulės spindulių poveikio odos paviršiui. Vietinio poveikio apsauginiai kremai (angl. *sun protection factor*, SPF) nuo saulės yra veiksmingas būdas apsisaugoti nuo žalingų UV spindulių. Svarbu pasirinkti SPF filtrą, kuris apsaugo ir nuo UVB, ir nuo UVA spindulių. UVA spinduliai gali prasiskverbti giliau į odą ir sukelti oksidacinę žalą, kuri ilginiui turi įtaką alerginių dermatitų išsivystymui [45].

Kofermentas Q10 yra natūraliai organizme gaminamas antioksidantas. Dėl ultravioletinių spindulių poveikio ir kitų OS sukeliančių veiksnių kofermento Q10 kiekis organizme gali labai sumažėti. Kofermentas Q10, dar vadinamas ubichinonu, yra riebaluose tirpus, į vitaminus panašus benzochineno junginys, kuris žmogaus organizme endogeniškai sintetinamas iš tirozino. Jis yra stiprus lipofilinis

antioksidantas, gebantis neutralizuoti laisvuosius radikalus ir regeneruoti redukuotą vitamino E formą. Kofermentas Q10 taip pat slopina lipidų peroksidaciją biologinėse membranose ir apsaugo mitochondrijų baltymus bei DNR nuo OS. Antioksidanto papildų paros dozė priklauso nuo indikacijų. Paprastai sveikatos sutrikimų neturintiems žmonėms siūloma 30–100 miligramų paros dozė, o tokiais lėtinėmis ligomis kaip AD sergantiems žmonėms paros dozė gali siekti 60–1200 miligramų [46].

Tyrimai rodo, kad OS išsivystymui turi įtakos nesubalansuota mityba, pavyzdžiui, mažas vaisių ir daržovių vartojimas, gausus cukraus vartojimas, apdorotas maistas. Vitamino E, beta karoteno, folio rūgšties ir geležies suvartojimas su maistu ir maisto papildais yra susijęs su mažesne AD rizika [47].

Melatoninas yra hormonas, kurį daugiausiai gamina kanorėžinė liauka. Jis pasižymi citoprotekciniu, imunomoduliaciniu ir antiapoptoziniu poveikiu [48]. Šis hormonas taip pat yra vienas galingiausių natūralių antioksidantų, tiesiogiai veikiantis ir neutralizuojantis laisvuosius radikalus. Melatoninas stimuliuoja svarbius antioksidacinius fermentus – superoksido dismutazę, glutatono peroksidazę ir glutatono reduktazę, kurios apsaugo ląstelių membranas nuo lipidų peroksidacijos [49]. Be to, melatoninas neutralizuoja dėl ultravioletinių spindulių susidariusius ROS. Alerginiais dermatitais sergantiems pacientams melatonino papildai mažina uždegiminius citokinus, lipidų peroksidus ir ROS kiekį [50].

Flavonoidai yra mažos molekulinės masės augaliniai metabolitai, pasižymintys plačiu poveikiu, įskaitant antioksidacinį, antibakterinį, antivirusinį, uždegimą slopinantį ir antialerginį poveikį [51]. Flavonoidų antioksidacinis poveikis yra pagrįstas aromatinių hidroksilo grupių gebėjimu perduoti H^+ joną laisviesiems radikalams, taip sudarydami stabilų flavonoidinį radikalą [52]. Kvercetas yra polifenolinis flavonoidas, randamas maisto produktuose, jis slopina histamino išsiskyrimą iš bazofilų ir putliųjų ląstelių bei uždegimą skatinančių citokinų išsiskyrimą, pavyzdžiui, IL-4 bei IL-13 [53]. Be to, kvercetas padidina antioksidacinį poveikį turinčių fermentų kiekį – superoksido dismutazės, katalazės ir glutatono peroksidazės. Mažą flavonoidų koncentraciją galima pasiekti vartojant flavonoidų turintį maistą – lapines daržoves, svogūnus, obuolius, uogas bei citrusinius vaisius. Svarbu pažymėti, kad didelis flavonoidų kiekis gali turėti ir žalingą poveikį dėl farmakologinių savybių. Kai kurie flavonoidai gali veikti kaip prooksidantai, gamindami ROS. Siekiant išvengti pernelyg didelio ROS susidarymo, flavonoidų dozės neturėtų būti didesnės už tas, kurios pasisavinamos su vegetarine mityba. Tyrimuose pastebėta, kad po dviejų mėnesių trukmės vegetarinės dietos, pasižyminčios gausiu flavonoidų turinčio maisto produktų vartojimu, sumažėjo eozinofilų skaičius ir AD ūminė būklė [54].

IŠVADOS

Oksidacinis stresas tapo aktualia šiuolaikinių mokslinių tyrimų tema. Nagrinėjami ir atrandami vis nauji biožymenys, turintys įtakos alerginių dermatitų eigai. Oksidacinis stresas atlieka svarbų vaidmenį alerginių dermatitų patogenezėje ir yra susijęs su ligos sunkumu ir progresavimu, o tai

galima nustatyti remiantis periferiniais žymenimis. Alerginio kontaktnio dermatito atveju labai padidėja glutationo kiekis ir sumažėja glutationo disulfato kiekis, o atopinio dermatito atveju nustatomi padidėję šlapimo 8-hidroksideoksigenozino, malondialdehido, lipidų hidroperoksidų kiekiai. Vienas iš veiksnių, didinančių reaktyvių deguonies junginių kiekį, yra rūkymas, dėl kurio atsiranda uždegimas ir sutrinka odos barjeras, o tai ūmina atopinį dermatitą. Todėl atopinio dermatito prevencijai svarbu vengti rūkymo. Kitas svarbus atopinio dermatito eigos paūmėjimo veiksnys yra psichologinis stresas. Kokybiškas miegas ne tik skatina stipraus antioksidanto melatonino gamybą, bet ir mažina psichologinį stresą. Taigi, su oksidaciniu stresu susijusio atopinio ir alerginio kontaktnio dermatito galima išvengti rūpinantis subalansuota, turinčia daug antioksidantų mityba bei vengiant aplinkos teršalų, ultravioletinių spindulių, psichologinio streso.

Gauta: 2024 05 07

Priimta: 2024 09 07

Santrauka

THE IMPACT OF OXIDATIVE STRESS ON THE COURSE OF ALLERGIC DERMATITIS

Monika Vaškovič, Violeta Kvedarienė

Darbo tikslas. Išnagrinėti mokslinės literatūros duomenis apie oksidacinio streso poveikį alerginių dermatitų eigai, ypatingą dėmesį skiriant atopiniam dermatitui.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros paieška ir analizė atlikta naudojant *PubMed* medicininę duomenų bazę bei specializuotą paiešką sistemoje *Google Scholar*. Analizuoti 2014–2024 metų mokslinės spaudos duomenys. Atrinkti 152 straipsniai, analizei palikti 54 straipsniai anglų kalba, atsižvelgiant į prieinamumą, aktualumą, kalbą ir išleidimo datą.

Literatūros apžvalga. Oksidacinis stresas yra svarbus veiksnys alerginių dermatitų patogenezėje ir progresavimui. Jis pasireiškia oksidantų susidarymu organizmo ląstelėse ir jų kaupimo bei neutralizacijos sutrikimais. Dažniausi oksidacinio streso oksidantai yra reaktyvios deguonies junginių molekulės, kurios paprastai yra vieno deguonies elektrono redukcijos produktas. Tiesioginių reaktyvių deguonies junginių poveikį galima įvertinti naudojant tokius biožymenis, kaip šlapimo 8-hidroksideoksigenozinas, malondialdehidas, glutationas, glutationo disulfatas. Šie žymenys tiesiogiai koreliuoja su alerginio kontaktnio ir atopinio dermatito ligų sunkumu. Alerginis kontaktinis dermatitas yra IV tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos reakcija į molekulę, kuri patenka ant įjautrintos odos. Atopinis dermatitas yra labiausiai paplitusi lėtinė uždegiminė

odos liga, kuria sergant aktyvinamos imuninės ląstelės, skatindamos padidėjusią imunoglobulino E gamybą. Alerginių dermatitų sukeltus simptomus galima slopinti įvairiais būdais, tačiau nedaug tyrimų nagrinėja, kaip gydyti oksidacinio streso sukeltą būklę. Oksidacinio streso įtaką alerginių dermatitų eigai slopina antioksidantai, pavyzdžiui, vitaminai, fotoapsauga, kofermentas Q10, subalansuota mityba, melatoninas bei flavonoidai.

Išvados. Oksidacinis stresas atlieka svarbų vaidmenį alerginių dermatitų patogenezėje ir turi įtakos ligos būklės sunkumui ir progresavimui. Tai yra aktuali šiuolaikinių mokslinių tyrimų tema, nagrinėjami ir atrandami vis nauji biožymenys, darantys įtaką alerginių dermatitų eigai. Reikalingi tolesni tyrimai siekiant išsiaiškinti gydymo ir progresavimo ypatumus.

Reikšminiai žodžiai: oksidacinis stresas, atopinis dermatitas, alerginis kontaktinis dermatitas, biožymenys.

LITERATŪRA

1. Andre N, Usher A, Ofri M, Horev A. Exploring the relationship between allergic contact dermatitis and atopic dermatitis in children: insights from a retrospective patch testing analysis. *Int J Dermatol* 2024. <https://doi.org/10.1111/ijd.17021>.
2. Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxid Basel Switz* 2020; 9: 196. <https://doi.org/10.3390/antiox9030196>.
3. Raimondo A, Serio B, Lembo S. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis and Possible Biomarkers: Present and Future. *Indian J Dermatol* 2023; 68: 657. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_878_22.
4. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
5. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, Savateeva MV, Melnikova NV, Krasnov GS, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 6175804. <https://doi.org/10.1155/2019/6175804>.
6. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20: 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>.
7. Hernansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants* 2021; 10: 415. <https://doi.org/10.3390/antiox10030415>.
8. Wang D, Wu H, Wang C, Gu L, Chen H, Jana D, et al. Self-Assembled Single-Site Nanozyme for Tumor-Specific Amplified Cascade Enzymatic Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2021; 60: 3001–7. <https://doi.org/10.1002/anie.202008868>.
9. Illés E, Patra SG, Marks V, Mizrahi A, Meyerstein D. The FeII(citrate) Fenton reaction under physiological

- conditions. *J Inorg Biochem* 2020; 206: 111018. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111018>.
10. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol CB* 2014; 24: R453-462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>.
11. Murphy PB, Atwater AR, Mueller M. Allergic Contact Dermatitis. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
12. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem* 2020; 44: e13145. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13145>.
13. Benhar M. Roles of mammalian glutathione peroxidase and thioredoxin reductase enzymes in the cellular response to nitrosative stress. *Free Radic Biol Med* 2018; 127: 160-4. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.028>.
14. Andrés CMC, Lastra JMP de la, Juan CA, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Antioxidant Metabolism Pathways in Vitamins, Polyphenols, and Selenium: Parallels and Divergences. *Int J Mol Sci* 2024; 25. <https://doi.org/10.3390/ijms25052600>.
15. Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, Johansen JD, Nixon RL, Dear K, et al. Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primer* 2021; 7: 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00271-4>.
16. Yamaguchi HL, Yamaguchi Y, Peeva E. Role of Innate Immunity in Allergic Contact Dermatitis: An Update. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 12975. <https://doi.org/10.3390/ijms241612975>.
17. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am* 2020; 104: 61-76. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.012>.
18. Holmes GA, Vassantachart JM, Sung CT, Goldenberg A, Jacob SE. Contact dermatitis and atopic dermatitis: two tales, an interwoven story. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr* 2019; 154: 425-34. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.06236-3>.
19. Abuabara K, Yu AM, Okhovat J-P, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2018; 73: 696-704. <https://doi.org/10.1111/all.13320>.
20. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
21. Mocanu M, Văță D, Alexa A-I, Trandafir L, Patrașcu A-I, Hâncu MF, et al. Atopic Dermatitis—Beyond the Skin. *Diagnostics* 2021; 11: 1553. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091553>.
22. Siegels D, Haufe E, Heinrich L, Werfel T, Weidinger S, Schmitt J. Status report on the atopic dermatitis registry TREATgermany. *Allergol Sel* 2021; 5: 274-86. <https://doi.org/10.5414/ALX02262E>.
23. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17: 835-52. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962>.
24. Silverberg JI. Atopic Dermatitis in Adults. *Med Clin North Am* 2020; 104: 157-76. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.009>.
25. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol* 2019; 180: 464-74. <https://doi.org/10.1111/bjd.16934>.
26. Ji H, Li X-K. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. *Oxid Med Cell Longev* 2016: 2721469. <https://doi.org/10.1155/2016/2721469>.
27. Averill-Bates DA. The antioxidant glutathione. *Vitam Horm* 2023; 121: 109-41. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.09.002>.
28. Bai Y, Li S. Oxidative Stress Sensing System for 8-OHdG Detection Based on Plasma Coupled Electrochemistry by Transparent ITO/AuNTAs/PtNPs Electrode. *Biosensors* 2023; 13: 643. <https://doi.org/10.3390/bios13060643>.
29. Chen P-Y, Chen C-W, Su Y-J, Chang W-H, Kao W-F, Yang C-C, et al. Associations between Levels of Urinary Oxidative Stress of 8-OHdG and Risk of Atopic Diseases in Children. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 8207. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218207>.
30. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014: 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
31. Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, Panzera C, Gangemi S, Minciullo PL. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. *Mol Basel Switz* 2023; 28: 5979. <https://doi.org/10.3390/molecules28165979>.
32. Kim Y, Lim K-M. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res* 2021; 44: 36-48. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01305-x>.
33. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules* 2020; 25: 1537. <https://doi.org/10.3390/molecules25071537>.
34. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 993-9; discussion 1000. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.023>.
35. Cadet J, Davies KJA, Medeiros MH, Di Mascio P, Wagner JR. Formation and repair of oxidatively generated damage in cellular DNA. *Free Radic Biol Med* 2017; 107: 13-34. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.049>.
36. O'Connor C, Courtney C, Murphy M. Shedding light on the myths of ultraviolet radiation in the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 187-8. <https://doi.org/10.1111/ced.14456>.
37. Lönndahl L, Abdelhadi S, Holst M, Lonne-Rahm S-B, Nordlind K, Johansson B. Psychological Stress and Atopic Dermatitis: A Focus Group Study. *Ann Dermatol* 2023; 35: 342-7. <https://doi.org/10.5021/ad.22.035>.
38. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ*

- Am Coll Allergy Asthma Immunol 2019; 123: 144–51. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.04.020>.
39. Shibama S, Ugajin T, Yamaguchi T, Yokozeki H. Bilirubin oxidation derived from oxidative stress is associated with disease severity of atopic dermatitis in adults. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44: 153–60. <https://doi.org/10.1111/ced.13674>.
 40. Galiniak S, Mołoń M, Biesiadecki M, Bożek A, Rachel M. The Role of Oxidative Stress in Atopic Dermatitis and Chronic Urticaria. *Antioxid Basel Switz* 2022; 11: 1590. <https://doi.org/10.3390/antiox11081590>.
 41. Iizumi K, Kawasaki H, Shigenaga A, Tominaga M, Otsu A, Kamo A, et al. Tryptophan nitration of immunoglobulin light chain as a new possible biomarker for atopic dermatitis. *J Clin Biochem Nutr* 2018; 63: 197–204. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.18-53>.
 42. Higgins MR, Izadi A, Kaviani M. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 8452. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228452>.
 43. Bhatti FUR, Kim SJ, Yi A-K, Hasty KA, Cho H. Cytoprotective role of vitamin E in porcine adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells against hydrogen-peroxide-induced oxidative stress. *Cell Tissue Res* 2018; 374: 111–20. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2857-3>.
 44. Sentellas S, Morales-Ibanez O, Zanuy M, Albertí JJ. GSSG/GSH ratios in cryopreserved rat and human hepatocytes as a biomarker for drug induced oxidative stress. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA* 2014; 28: 1006–15. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.04.017>.
 45. Brugè F, Tiano L, Astolfi P, Emanuelli M, Damiani E. Prevention of UVA-Induced Oxidative Damage in Human Dermal Fibroblasts by New UV Filters, Assessed Using a Novel In Vitro Experimental System. *PLoS ONE* 2014; 9: e83401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083401>.
 46. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2020; 19: 574–94. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12539>.
 47. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol* 2023; 97: 2499–574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>.
 48. Çetin AÇ, Tunçok Y, Ecevit MC. Melatonin and Allergic Rhinitis. *J Basic Clin Health Sci* 2020; 4: 1–6. <https://doi.org/10.30621/jbachs.2020.850>.
 49. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Salpietro C, Arrigo T, Barberi I, et al. Melatonin and atopy: role in atopic dermatitis and asthma. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 13482–93. <https://doi.org/10.3390/ijms150813482>.
 50. Bešlić I, Lugović-Mihić L, Vrtarić A, Bešlić A, Škrinjar I, Hanžek M, et al. Melatonin in Dermatologic Allergic Diseases and Other Skin Conditions: Current Trends and Reports. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 4039. <https://doi.org/10.3390/ijms24044039>.
 51. Erdogan S, Doganlar O, Doganlar ZB, Serttas R, Turkecul K, Dibirdik I, et al. The flavonoid apigenin reduces prostate cancer CD44(+) stem cell survival and migration through PI3K/Akt/NF-κB signaling. *Life Sci* 2016; 162: 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.08.019>.
 52. Costa M, Sezgin-Bayindir Z, Losada-Barreiro S, Paiva-Martins F, Saso L, Bravo-Díaz C. Polyphenols as Antioxidants for Extending Food Shelf-Life and in the Prevention of Health Diseases: Encapsulation and Interfacial Phenomena. *Biomedicines* 2021; 9: 1909. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121909>.
 53. Park EJ, Kim J-Y, Jeong MS, Park KY, Park KH, Lee MW, et al. Effect of topical application of quercetin-3-O-(2"-galate)-α-l-rhamnopyranoside on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Dermatol Sci* 2015; 77: 166–72. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.12.005>.
 54. Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, Turkecul K, Erdogan S. Quercetin Improves Inflammation, Oxidative Stress, and Impaired Wound Healing in Atopic Dermatitis Model of Human Keratinocytes. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2020; 33: 69–79. <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1137>.