

Antioksidantų reikšmė alerginių ligų prevencijai ir gydymui: literatūros apžvalga

Uršula Eva Žibort¹, Violeta Kvedarienė^{2,3}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

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

³ Biomedicinos mokslų instituto Patologijos ir teismo medicinos katedra

Vilnius University, Department of Pathology and Forensic Medicine

El. paštas: eva.zibort@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Oksidacinis stresas – tai antioksidantų ir laisvųjų deguonies radikalų disbalansas, susijęs su sisteminiu uždegimu bei ląstelių pažeidimu. Manoma, jog antioksidantai veikia uždegiminius kelius ir gali turėti privalumų gydant alergines ligas.

Darbo tikslas. Apžvelgti antioksidantų – vitaminų, omega-3 riebalų rūgščių, polifenolių, propolio ir melatonino privalumus ir trūkumus, susijusius su alerginių ligų prevencija ir gydymu.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Rengiant literatūros apžvalgą publikacijų paieška anglų kalba buvo vykdoma

MedLine (PubMed) duomenų bazėje. Rasta 7505 literatūros šaltiniai, atmesta 7480 dėl mažos tyrimų imties. Galutinei apžvalgai buvo atrinkti 25 straipsniai, publikuoti 2014–2024 metais.

Tyrimo rezultatai. Pacientai, sergantys alerginėmis ligomis, dažniau turi A, C, D ir E vitaminų trūkumą, tai susiję su sunkesne alerginių ligų eiga ar kontrole. Keliamos hipotezės, kad didelių antioksidantų dozių veiksmingumas dažnai prilygsta lengvos eigos alerginių ligų – bronchinės astmos, atopinio dermatito ir alerginio rinito – medikamentiniam gydymui. Didesnis omega-3 riebalų rūgščių vartojimas vaikystėje gali apsaugoti nuo alerginių ligų išsivystymo vėlesniuose amžiaus tarpsniuose. Didesnis polifenolių kiekis mityboje susijęs su mažesniu bronchinės astmos paplitimu bei geresne ligos kontrole. Vietiškai vartojami polifenoliai – rozmarino rūgštis ar kurkuminas gali turėti pranašumų gydant atopinę dermatitą.

Išvados. Vitaminai A, C, D ir E, omega-3 riebalų rūgštys bei polifenoliai: kvercetas, resveratrolis, rozmarino rūgštis, kurkuminas, gali sumažinti bronchinės astmos, alerginio rinito, atopinio dermatito simptomus bei palengvinti šių ligų eigą.

Reikšminiai žodžiai: antioksidantai, vitaminai, polifenoliai, omega-3 riebalų rūgštys, bronchinė astma, alerginis rinitas, atopinis dermatitas.

ĮVADAS

Alerginių ligų – alerginio rinito, bronchinės astmos, atopinio dermatito bei maisto alergijos paplitimas per pastaruosius tris dešimtmečius padidėjo. Manoma, kad gyvenimo būdas, aplinkos tarša, radiacinio fono stiprėjimas turi neabejotiną įtaką oksidacinio streso vystymuisi bei poveikiui ligų vystymosi patofiziologiniams mechanizms, kadangi kinta ląstelės funkcija, baltymų sintezė ir vyksta genų mutacijos. Šie veiksniai bei „greitos, vakarietiškos“ mitybos įpročiai yra susiję su alerginių ligų paplitimo didėjimu bei simptomų atsiradimu bei sunkėjimu [1, 2]. Atvejo kontrolės studijų duomenimis, vakarietiško stiliaus mityba (didelis perdirbto maisto produktų, sočiųjų riebalų ir cukraus kiekis) yra susijusi su blogesne plaučių funkcija, astma ir padidėjusiu IL-6 kiekiu organizme [3]. Be to, šie mitybos įpročiai didina kvėpavimo takų simptomų: švokštimo, dusulio ir kvėpavimo takų infekcijų dažnį 3–4 metų vaikams [4]. Yra duomenų, jog vitaminai A, C, D, E bei omega-3

riebalų rūgštys pasižymi alergiją slopinančiu poveikiu, veikia uždegiminius kelius ir imuninę sistemą [2, 5]. Kvercetas – tai stipriausias flavonoidas, kuris pasižymi antioksidacinėmis savybėmis ir imunomoduliuojančiu poveikiu. *In vivo* studijų duomenimis, kvercetas turėjo panašų poveikį gydant astmą, kaip ir deksametazonas bei kromolino bromidas, taip pat sumažino į atopinę dermatitą panašių odos pažeidimų vystymąsi [6].

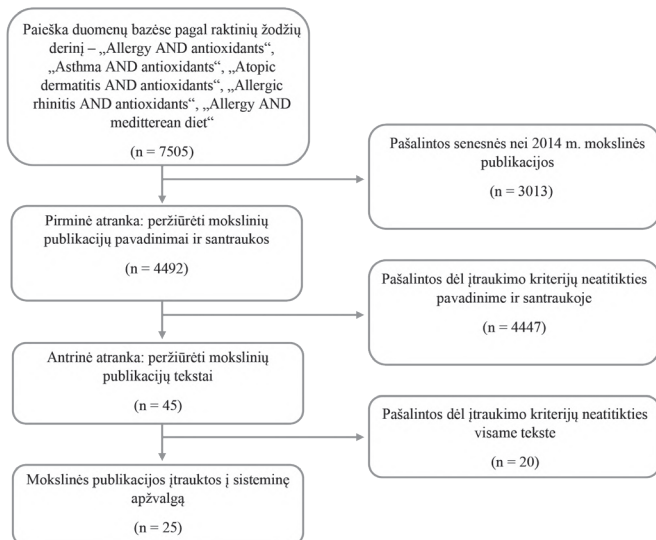
Šio darbo tikslas – išnagrinėti paskutinio dešimtmečio mokslo publikacijų duomenis apie maiste esančių antioksidantų kilmę bei jų galimą reikšmę alerginių ligų prevencijai ir gydymui.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Rengiant literatūros apžvalgą publikacijų paieška anglų kalba buvo vykdoma MedLine (PubMed) duomenų bazėje. Naudoti reikšminiai žodžiai: *allergy and antioxidants, asthma and antioxidants, atopic dermatitis and antioxidants*,

allergic rhinitis and antioxidants, allergy and mediterranean diet. Atlikus pirminę atranką neribojant laikotarpio, rastos 7505 dešimties metų publikacijos, tačiau dėl senumo, mokslo darbų su gyvūnais ar nepakankamos prieigos, ar paieškos kriterijų neatitikimo palikta išsamiai apžvalgai mažiau nei dešimtadalis (1 pav.).

Vertinta 50 viso teksto straipsnių, sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės. Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.



1 pav. Literatūros atrankos algoritmas

Fig. 1. Literature selection algorithm

TYRIMO REZULTATAI

Daugiausia literatūros duomenų nagrinėjant medžiagų, turinčių antioksidacinių savybių, aprašus rasta apie vitaminus ir jų apsauginius mechanizmus.

A, C, D ir E vitaminų reikšmė alerginių ligų vystymuisi

Apie vitamino A reikšmę odai kalbama seniai. Vitaminas A atkuria pažeisto epidermio struktūrą, padidina epitelizacijos greitį, palaiko epidermio homeostazę, skatina kolageno ir glikozaminoglikanų sintezę, tai stiprina odos barjerą [7]. Vitaminas A pasižymi uždegimą slopinančiu ir gleivinę stabilizuojančiu bei integralumą stiprinančiu poveikiu. Belgijoje atlikto tyrimo duomenimis, žmonių, sergančių bronchine astma, vitamino A suvartojimas yra 50 % mažesnis už rekomenduojamą vitamino A paros normą. Manoma, jog padidėjusi cirkuliuojančių karotenoidų ir β -karotenų koncentracija serume yra susijusi su sumažėjusia IL-6 ir CRB koncentracija žmogaus organizme, tačiau šiuo metu trūksta patikimų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kurie įrodytų vitamino A veiksmingumą gydant bronchinę astmą [3, 8].

Vitaminas C apsaugo ląsteles nuo laisvųjų radikalų poveikio, slopindamas ksantino oksidazės ir nikotinamidadenindinukleotido fosfato aktyvumą. Be to, vitaminas C, slopindamas branduolio faktoriaus kappa B (NF- κ B) aktyvumą, sumažina uždegiminių mediatorių sintezę [9]. Eksperimentinių tyrimų su pelėmis duomenimis, vitaminas C buvo veiksmingas gydant alerginę astmą. Po 24 dienų

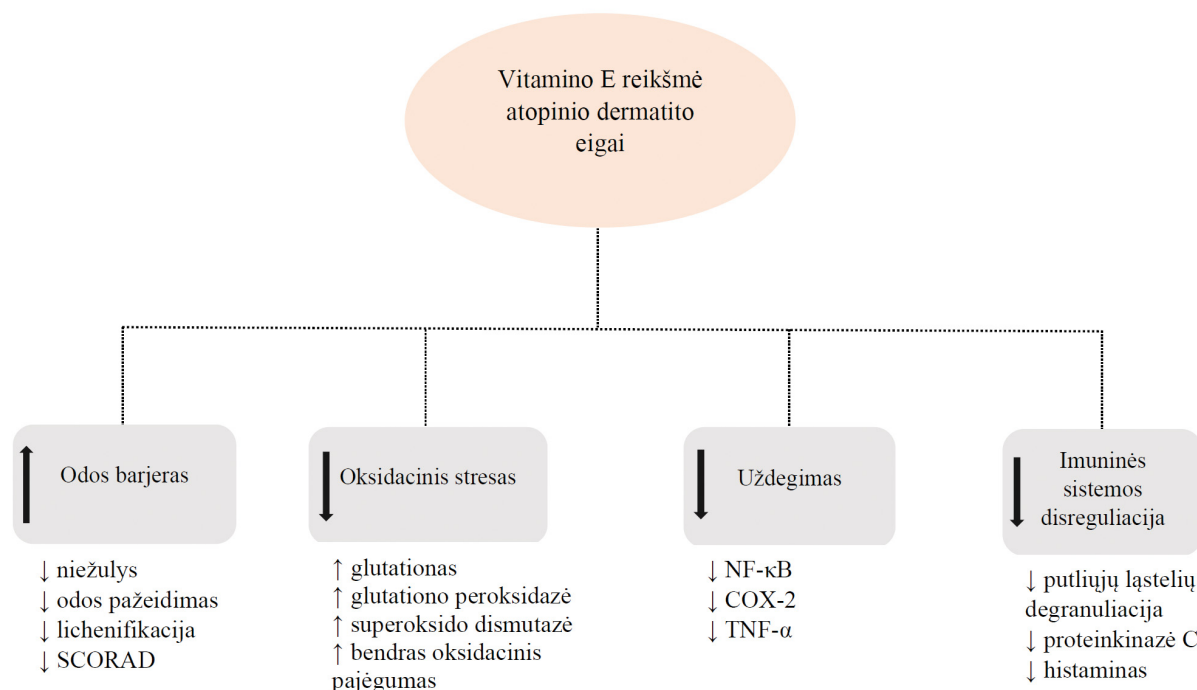
gydymo sumažėjo uždegiminių ląstelių infiltracija kvėpavimo takuose, NF- κ B raiška bei IL-4, IL-5 koncentracija [3, 9]. Manoma, jog žmonėms, sergantiems bronchine astma, ilgalaikis vitamino C vartojimas teigiamai veikia plaučių funkciją, ypač esant ūminei virusinei infekcijai ar fiziniam krūviui [8, 10]. Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, didelės vitamino C dozės vartojimas vieną savaitę po 1500 mg per dieną asmenims, sergantiems lengva bronchine astma, sumažino azoto oksido kiekį iškvėpiamame ore bei bronchus sutraukiančių prostaglandinų, pvz. prostaglandino D2 (PGD2), koncentraciją šlapime po fizinio krūvio [9, 11]. Panašaus vitamino C poveikio nepastebėta asmenims, sergantiems blogai kontroliuojama bronchine astma. Yra duomenų, kad jei rūkančios nėščiosios vartoja vitamino C, sumažėja švokštimo rizika jų kūdikiams iki 1 metų amžiaus [11]. Manoma, jog kuo mažesnę vitamino C nėščioji suvartoja, tuo didesnė bronchinės astmos rizika jos kūdikiui. Atsitiktinai kontroliuojamų tyrimų duomenimis, naujagimiai, kurių motinos vartojo vitamino C papildus nėštumo metu, turėjo mažesnę švokštimo riziką 3 mėnesių amžiuje negu tie, kurių motinos papildomai nevartojo šio vitamino [11]. Svarbu paminėti, kad vitaminas C gali teigiamai veikti alerginio rinito simptomus. Aštuonias savaites vartojant po 2000 mg vitamino C per dieną ir užsiimant fiziniu aktyvumu, sumažėjo bendras negalavimas, ašarojimas, čiaudulys ir niežulys [10].

Vaikai, kuriems nustatytas vitamino D trūkumas, turi 5 kartus didesnę riziką susirgti bronchine astma. Manoma, kad bronchine astma sergantys vaikai dažniau turi vitamino D trūkumą negu vaikai, kurie šia liga neserga [9]. Nustatyta, kad vaikams, sergantiems astma dėl vitamino D trūkumo, dažniau pasireiškia ligos simptomai, jų plaučių funkcija yra blogesnė ir bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystyje nustatomas mažesnis IL-10 kiekis. Uždegiminės būklės gali sumažinti vitamino D aktyvumą ir metabolizmą organizme. Mažindamas uždegimą IL-10 gali netiesiogiai pagerinti vitamino D apykaitą. *In vitro* tyrimų duomenimis, vitaminas D padidina IL-10 sekreciją ir jautrumą steroidams, tai gali būti svarbu esant gydymui atspariai astmai [12]. Teigiama, jog esama ryšio tarp mažos vitamino D koncentracijos nėščiųjų kraujo serume ir didesnės bronchinės astmos bei švokštimo rizikos kūdikiui. Yra duomenų, kad nėščiosioms, kurių vitamino D koncentracija serume siekė apatinę normos ribą (nuo 75 nmol/l), pradėjus vartoti vitamino D papildus, jų kūdikiams astmos rizika sumažėjo per pusę. Svarbu paminėti, jog vitamino D vartojimas nėštumo metu neturėjo apsauginio poveikio ir nesumažino švokštimo ar astmos atsiradimo didesnės rizikos vaikams nuo 6 metų amžiaus [10]. Teigiama, kad vitamino D papildų vartojimas asmenims, sergantiems bronchine astma ir turintiems vitamino D trūkumą, yra susijęs su forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV1%) pagerėjimu, geresne astmos kontrole ir astmos paūmėjimų sumažėjimu sergant sunkia šios ligos forma [13].

Vitaminas E (tokoferolis) pasižymi endotelį apsaugančiomis, uždegimą slopinančiomis ir imunomoduliuojančiomis savybėmis, tai gali būti svarbu bronchinės astmos gydymui ir prevencijai [14]. Manoma, jog vitamino E papildų

vartojimas yra naudingas suaugusiems asmenims, sergantiems bronchine astma, kadangi plataus masto ispanų mokslinių tyrimas parodė, kad dauguma ligonių gauna nepakankamai vitamino E su maistu ir turi šio vitamino trūkumą. Pastebėta, jog didesnis vitamino E kiekis mityboje susijęs su mažesniu sergamumu bronchine astma [8]. Metaanalizių duomenimis, vitamino E vartojimas nėštumo laikotarpiu sumažina astmos atsiradimo riziką gimusio vaiko vaikystėje [14]. Didžiosios Britanijos kohortiniai tyrimai parodė, kad vitamino E vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sumažėjusiu vaistų nuo astmos vartojimu ir astmos tikimybe vaikams iki 10 metų amžiaus [3]. Vitaminas E didina keratinocitų diferenciacijos žymenų genų raišką ir gali sumažinti transepriderminį vandens netekimą, o tai gali būti svarbu atopinio dermatito gydymui. *In vitro* tyrimų duomenimis, vitaminas E slopina lipidų peroksidaciją ir oksidacinio streso lygį keratinocituose, didina glutationo peroksidazės ir superoksido dismutazės aktyvumą. Ikiklinikiniai tyrimai su pelėmis parodė,

jog gydant peles α -tokoferoliu padidėjo antioksidacinių fermentų koncentracija ir sumažėjo branduolio faktoriaus kappa B (NF- κ B), ciklooksigenazės antrosios (COX-2), tumor nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) ir IgE koncentracija serume. Manoma, jog esama ryšio tarp vitamino E koncentracijos motinos serume ir naujagimio rizikos sirgti alerginėmis ligomis. Kuo mažesnė α -tokoferolio ir γ -tokoferolio koncentracija motinos serume, tuo didesnė rizika naujagimiui [15]. Yra duomenų, jog sergantys atopiniu dermatitu asmenys turi mažesnį vitamino E kiekį kraujo serume negu sveikieji. Tyrimas, kuriame dalyvavo 180 vaikų, sergančių atopiniu dermatitu, ir 242 vaikai, nesergantys šia liga, parodė, jog kuo daugiau vitamino E gaunama su maistu, tuo mažesnis atopinio dermatito paplitimas [16, 15]. Klinikinių tyrimų duomenimis, asmenims, sergantiems atopiniu dermatitu, 8 mėnesius vartojamas vitaminas E, kurio paros dozė 400 TV, turėjo panašų poveikį kaip vietiniai kortikosteroidai ir geriamieji antihistamininiai vaistai, t. y. sumažėjo niežulys ir odos pažeidimas [15].



2 pav. Vitamino E poveikis atopinio dermatito eigai (pagal Teo et al. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. Dermatology, 2020). Santrumpos: NF- κ B – branduolio faktorius kappa B; COX-2 – ciklooksigenazė antroji; TNF- α – tumor nekrozės faktorius alfa

Fig. 2. The effect of vitamin E on the course of atopic dermatitis (According to Teo et al. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. Dermatology, 2020). Abbreviations: NF- κ B – nuclear factor kappa B; COX-2 – cyclooxygenase second; TNF- α – tumor necrosis factor alpha

Omega-3 ir omega-6 riebalų rūgščių reikšmė

Omega-3 riebalų rūgštys pasižymi antioksidacinėmis ir uždegimą slopinančiomis savybėmis, jos taip pat turi įtakos Th1 ir Th2 citokinų gamybai slopindamos T limfocitų proliferaciją. Omega-3 riebalų rūgščių (eikozapentaeno (EPA) + dokozaheksaeno (DHA)) vartojimas gali būti svarbus bronchinės astmos gydymui. Manoma, kad omega-6 riebalų rūgštys pasižymi sisteminį uždegimą skatinančiomis savybėmis ir skatina prostaglandino E2 sintezę. Didėsnis omega-6 riebalų rūgščių suvartojimas nei omega-3

riebalų rūgščių siejamas su didesne alerginių ligų atsiradimo rizika vaikystėje [8, 11]. Sisteminių apžvalgų duomenimis, didesnis žuvies (t. y. omega-3 riebalų rūgščių) suvartojimas vaikystėje sumažina švokštimo ir astmos paplitimą vaikams nuo 1 iki 4 metų amžiaus [3]. Yra duomenų, kad omega-3 papildų vartojimas trečiąjį nėštumo trečdalį sumažina astmos riziką vaikams iki 5 metų amžiaus. Atvejo kontrolės studijų duomenimis, motinų, kurių kraujo plazmoje antrąjį nėštumo trečdalį buvo didesnis omega-6 riebalų rūgščių santykis lyginant su omega-3, vaikams iki 6 metų amžiaus

dažniau buvo diagnozuojama bronchinė astma negu vaikams, kurių motinų omega-6 ir omega-3 santykis buvo mažesnis. Manoma, jog omega-3 riebalų rūgščių vartojimas keturias paskutines nėštumo savaites sumažino atopinio dermatito paplitimą tarp naujagimių. Žuvų taukų vartojimas nuo 20-os nėštumo savaitės buvo susijęs su mažesniu atopinio dermatito paplitimu ir mažesne IL-13 koncentracija naujagimių kraujo plazmoje. Vienas didžiausių aklaui kontroliuojamų tyrimų – vaikų astmos prevencijos tyrimas, kuriame dalyvavo 616 naujagimių, nepatvirtino omega-3 papildų vartojimo nėštumo metu apsauginio poveikio alerginių ligų išsivystymui, tačiau yra daugiau duomenų iš sisteminių apžvalgų ir metaanalizių, įrodančių apsauginį omega-3 riebalų rūgščių poveikį bronchinės astmos ir atopinio dermatito vystymuisi [10].

Polifenolių (kvercetas, resveratrolis, rozmarino rūgštis, kurkuminas) reikšmė

Polifenoliai – tai farmakologiškai aktyvūs junginiai, kurie pasižymi uždegimą slopinančiu ir antioksidaciniu poveikiu, slopina laisvųjų radikalų gamybą, antigenui specifinių IgE bei uždegimui palankių citokinų sintezę. Polifenoliams priklauso taninai, stilbenai, fenoliai bei fenolio rūgštys [17]. Kvercetas – tai flavonoidas, kuris apsaugo žmogaus organizmą nuo laisvųjų radikalų poveikio, slopina lipooksigenazės aktyvumą ir uždegiminių mediatorių sintezę [1]. *In vivo* tyrimų duomenimis, kvercetas turi panašų astmą slopinantį poveikį kaip deksametazonas, sumažina fosfolipazės A2 aktyvumą ir histamino kiekį bronchoalveolinio lavažo skystyje [6]. Sušvirkšdiant 16 mg/kg kvercetino per dieną ovalbuminu (OVA) įjautrintoms pelėms, sumažėjo kvėpavimo takų hiperreaktyvumas, Th2 citokinų ir IL-4 sintezė [1, 6]. Suomijoje atliktų tyrimų duomenimis, didesnis kvercetino kiekis mityboje susijęs su mažesniu astmos paplitimu. Manoma, jog didesnis obuolių (dėl juose esančio kvercetino) kiekis mitybos racione susijęs su sumažėjusiu bronchų reaktyvumu ir astmos paplitimu [6]. Yra nuomonių, jog kvercetas gali turėti pranašumą gydant alerginį rinitą [5, 6]. *In vivo* tyrimų duomenimis, kvercetas gali sumažinti NO gamybą, Th2 citokinų atsaką bei alerginio rinito simptomus. Tyrime, kuriame buvo lyginamas cetirizino, askaloninių česnakų (kvercetino šaltinis) papildas ir placebo poveikis alerginio rinito simptomams, nustatyta, jog vartojant cetiriziną kartu su 3 g askaloninių česnakų papildu sumažėjo niežulys, čiaudulys, ašarojimas ir rinorėja. Derinys buvo veiksmingesnis nei atskirai vartojamas cetirizinas ar placebo [5].

Resveratrolis – tai stilbenas, kuris pasižymi uždegimą slopinančiomis savybėmis bei poveikiu įgimtą ir įgytą imunitetui [17]. Dvigubai aklaui placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, alerginiu rinitu sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtas intranazalinis gydymas resveratroliu, sumažėjo niežulys, čiaudulys ir rinorėja, taip pat IL-4, TNF- α ir IgE koncentracija serume lyginant su placebo grupe. Be to, naudojant intranazalinį resveratrolį sumažėjo poreikis vartoti kitus simptominius medikamentus [18, 5]. Manoma, jog resveratrolis gali būti efektyvus atopinio

dermatito gydymui, sumažindamas uždegiminių ląstelių infiltraciją, edemą, niežulį ir sustiprindamas odos barjerinę funkciją. Naudojant atopinio dermatito pelių modelius, nustatytas uždegimą slopinantis resveratrolio poveikis, t. y. sumažėjusi INF- γ ir IL-4 koncentracija serume, uždegiminių ląstelių infiltracija, tačiau šiuo metu trūksta klinikinių tyrimų, įrodančių resveratrolio veiksmingumą gydant atopinį dermatitą [19].

Rozmarino rūgštis pasižymi antimitageniniu, uždegimą slopinančiu ir antivirusiniu poveikiu. Naudojant bronchinės astmos pelių modelius nustatyta, kad rozmarino rūgštis sumažino bronchų reaktyvumą, bendro ir specifinio IgE koncentraciją ir Th2 citokinų kiekį bronchoalveolinio lavažo skystyje. Yra duomenų, jog gydymas kvapniuotu rozmarinu pagerino astmos kontrolę, sumažino kosulį ir švokštimą bronchinės astmos ligoniams. Naudojant ovalbuminu įjautrintų pelių modelius nustatyta, jog pateikus pelėms rozmarino rūgšties sumažėjo histamino ir IgE kiekis serume, COX-2 aktyvumas. Rozmarino rūgšties ekstraktu papildytos krūminės perilės papildų vartojimas pagerino alerginiu rinitu sergančių asmenų bendrą savijautą, sumažino ašarojimą ir rinorėją lyginant su placebo grupe. Manoma, jog rozmarino rūgštis gali sumažinti pažeistos odos plotus, INF- γ ir IL-4 sintezę esant atopiniam dermatitui. Klinikinių tyrimų duomenimis, asmenims, sergantiems lengvu atopiniu dermatitu, vietiškai naudojant 0,3 % rozmarino rūgšties emulsiją, sumažėjo transepiderminis vandens netekimas, niežėjimas ir atopinio dermatito sunkumo vertinimo indeksas (SCORAD) [20].

Kurkuminas yra gaunamas iš ciberžolės (*curcuma longa*). *In vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, patvirtintas antimikrobinis, uždegimą slopinantis ir priešvėžinis kurkumino poveikis [21]. Remiantis bronchinės astmos pelių modeliais, kurkuminas gali sumažinti uždegimą, kvėpavimo takų remodeliaciją ir bronchų konstrikciją. Pastebėta, jog pacientams, kurie sirgo lengva ar vidutinio sunkumo bronchine astma ir vartojo 1000 mg kurkumino per dieną, padidėjo FEV1%, t. y. sumažėjo bronchų obstrukcija. Vaikams, sergantiems bronchine astma, paskyrus papildomą gydymą kurkumino papildu, po 3 ir 6 mėnesių pagerėjo ligos kontrolė, sumažėjo trumpo poveikio β adrenerginių agonistų poreikis. Manoma, jog kurkuminas gali palankiai veikti alerginio rinito simptomus. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo duomenimis, alerginiu rinitu sergantiems pacientams, kurie vartojo kurkumino papildą, sumažėjo alerginio rinito simptomai: rinorėja, čiaudulys ir niežulys, lyginant su kontroline grupe [5]. Be to, kurkuminas gali būti efektyvus gydant atopinį dermatitą. Atopiniu dermatitu sergantiems tiriamiesiems, kurie vietiškai naudojo tepalą su ciberžolės ekstraktu, sumažėjo paraudimas, niežulys, odos pleiskanojimas ir sustorėjimas [21].

Propolio reikšmė

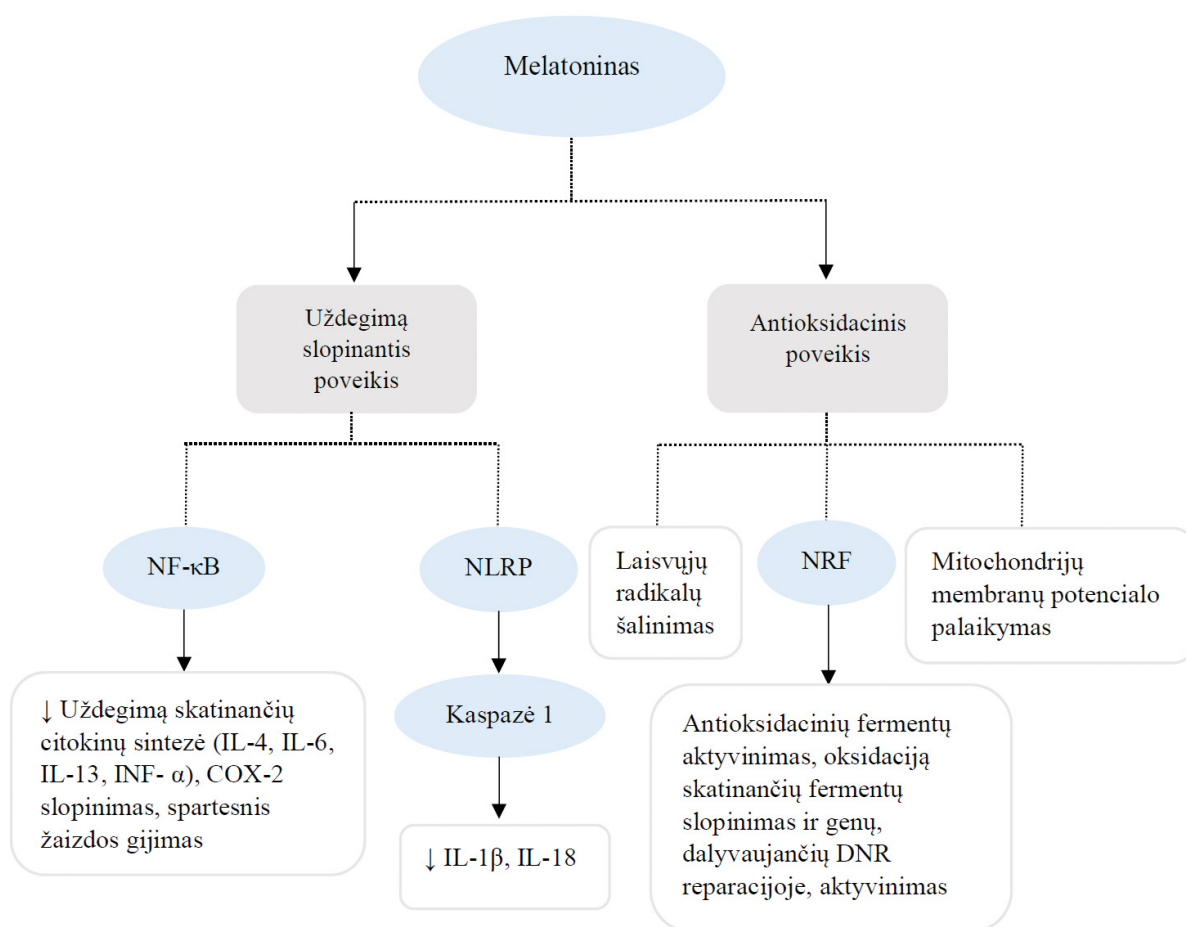
Propolis – tai bičių gaminama derva, kurioje gausu biologiškai aktyvių medžiagų. *In vitro* tyrimų duomenimis, propolio ekstraktas gali sumažinti uždegimą skatinančių citokinų IL-17 ir IL-13 sintezę [22, 23]. Pasitelkiant gyvūnų

astmos modelius nustatyta, jog propolio ekstraktas sumažino uždegiminių ląstelių infiltraciją bronchoalveolinio lavžo skystyje bei INF- γ koncentraciją serume, tačiau neturėjo įtakos IgE koncentracijai ar kvėpavimo takų hiperreaktyvumui. Yra duomenų, jog propolis yra veiksmingas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo astma. Bronchinės astmos ligoniams, kurie vartojo 225 mg propolio papildą per dieną, sumažėjo dusulio, kosulio, švokštimo priepuolių dažnis ir pagerėjo ligos kontrolė. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, vietiskai naudojamas propolis gali sumažinti niežėjimą bei kraujagyslių pralaidumą. Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, propolio papildas žindančioms moterims vartojimas neturėjo įtakos jų kūdikių atopinio dermatito simptomams [23]. Šiuo metu trūksta klinikinių tyrimų, įrodančių propolio efektyvumą gydant atopinį dermatitą.

Melatonino reikšmė

Melatoninas – tai endogeninis antioksidantas, hormonas, sintetinamas ir išskiriamas iš kankorėžinės liaukos [24]. Melatoninas pasižymi stipriomis antioksidacinėmis savybėmis, apsaugo ląsteles nuo laisvųjų radikalų poveikio. Manoma, jog melatoninas gali būti veiksmingas gydant atopinį dermatitą, nes eksperimentinių tyrimų

duomenys rodo, kad šis hormonas stiprina pažeistą odos barjerą, slopina odos putliųjų ląstelių degranuliaciją ir infiltraciją, mažina IL-4, bendro IgE koncentraciją serume [24, 25]. *In vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, melatoninas apsaugo odą nuo ultravioletinių spindulių poveikio, skatina keratino raišką ir slopina laisvųjų radikalų gamybą veikdamas genų raišką mitochondrijose ir slopindamas fermentą ksantino oksidazę. Atopinio dermatito pelių modelių tyrimai parodė, kad dvi savaites vietiskai naudojant 20 mg/kg melatonino per dieną, sumažėjo IgE koncentracija serume bei pažeistos odos plotai [26]. Nustatyta, jog tiek suaugusiųjų, tiek vaikų, sergančių sunkiu atopiniu dermatitu, melatonino koncentracija kraujo serume buvo mažesnė negu sveikųjų kontrolinės grupės, ir tai susiję su didesniu niežėjimu naktį ir pablogėjusia miego kokybe. Tyrimų duomenimis, vartojant 6 mg geriamojo melatonino per dieną sumažėjo atopinio dermatito sunkumo (SCORAD) indeksas [25, 26]. Dviejų atsitiktinių imčių tyrimų duomenys dėl melatonino įtakos IgE koncentracijai skiriasi. Vienas tyrimas parodė, kad geriamojo melatonino vartojimas sumažino serumo IgE koncentraciją vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, kito tyrimo rezultatai buvo priešingi – melatoninas neturėjo poveikio IgE koncentracijai [26] (3 pav.).



3 pav. Melatonino poveikis (pagal Jaworek et al. Atopic Dermatitis—A New Look on an Old Story: A Review. Antioxidants, 2021)
Fig. 3. Effects of melatonin (According to Jaworek et al. Atopic Dermatitis—A New Look on an Old Story: A Review. Antioxidants, 2021)

Lentelė. Antioksidantų poveikis alerginių ligų vystymuisi
Table. The effect of antioxidants on the development of allergic diseases

Antioksidantas	Liga	Dozė	Tyrimo tipas	Rezultatai	Šaltinis
Vitaminas C	Bronchinė astma	1500 mg	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo azoto oksido kiekis iškvėpiamame ore, prostaglandino D2 (PGD2) koncentracija šlapime po fizinio krūvio	[9], [11]
	Alerginis rinitas	2000 mg	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo bendras negalavimas, ašarojimas, čiaudulys ir niežulys	[9]
Vitaminas D	Bronchinė astma	50000 TV	Klinikinis tyrimas	Pagerėjo FEV1%, astmos kontrolė ir sumažėjo astmos paūmėjimų dažnis	[13]
Vitaminas E	Atopinis dermatitas	400 TV	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo niežulys ir odos pažeidimas	[15]
Omega-3 riebalų rūgštys	Bronchinė astma	500–650 mg	Klinikinis tyrimas	Papildų vartojimas trečiąjį nėštumo trečdį sumažino astmos riziką vaikams iki 5 metų amžiaus	[10]
	Atopinis dermatitas	370 mg	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo atopinio dermatito paplitimas ir IL-13 koncentracija naujagimių kraujyje	[10]
Kvercetas	Bronchinė astma	16 mg/kg	<i>In vivo</i> tyrimas	Sumažėjo kvėpavimo takų hiperreaktyvumas, Th2 citokinių ir IL-4 sintezė	[1], [6]
	Alerginis rinitas	25–50 mg	<i>In vivo</i> tyrimas	Sumažėjo NO gamyba, Th2 citokinių atsakas, alerginio rinito simptomai	
		3 g	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo niežulys, čiaudulys, ašarojimas ir rinorėja	[5]
Resveratrolis	Alerginis rinitas	300 µl	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo niežulys, čiaudulys ir rinorėja, IL-4, TNF-α ir IgE koncentracija serume ir poreikis vartoti kitus simptominius vaistus	[5], [18]
	Atopinis dermatitas	20 mg/kg	<i>In vivo</i> tyrimas	Sumažėjo INF-γ ir IL-4 koncentracija serume, uždegiminių ląstelių infiltracija	[19]
Rozmarino rūgštis		200 mg/kg	<i>In vivo</i> tyrimas	Sumažėjo bronchų reaktivumas, bendro ir specifinio IgE koncentracija, Th2 citokinių kiekis bronchoalveolinio lavažo skystyje	
	Bronchinė astma	10000 mg	Klinikinis tyrimas	Pagerėjo bendra savijauta, sumažėjo ašarojimas ir rinorėja lyginant su placebo grupe	[20]
	Atopinis dermatitas	0,3 % emulsija	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo transepiderminis vandens netekimas, niežėjimas ir SCORAD indeksas	
Kurkuminas	Bronchinė astma	1000 mg	Klinikinis tyrimas	Padidėjo FEV1%, t. y. sumažėjo bronchų obstrukcija	
		30 mg/kg	Klinikinis tyrimas	Pagerėjo ligos kontrolė, sumažėjo trumpo veikimo β adrenerginių agonistų poreikis	[5]
Propolis	Alerginis rinitas	500 mg	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo rinorėja, čiaudulys ir niežulys	
		50–200 mg/kg	<i>In vivo</i> tyrimas	Sumažėjo uždegiminių ląstelių infiltracija bronchoalveolinio lavažo skystyje, INF-γ koncentracija serume	[23]
	Bronchinė astma	225 mg	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo dusulio, kosulio, švokštimo priepuolių dažnis ir pagerėjo ligos kontrolė	
Melatoninas		20 mg/kg	<i>In vivo</i> tyrimas	Sustiprėjo pažeistas odos barjeras, sumažėjo putliųjų ląstelių degranuliacija ir infiltracija, IL-4, bendro IgE koncentracija serume	[24–26]
	Atopinis dermatitas	6 mg	Klinikinis tyrimas	Sumažėjo SCORAD indeksas	[25], [26]

IŠVADOS

Reikėtų pabrėžti, jog asmenims, sergantiems alerginėmis ligomis, dažniau nustatomas vitaminų A, C, D, E trūkumas. Didesnis antioksidantų – vitaminų, omega-3 riebalų rūgščių ir polifenolių kiekis mityboje gali turėti teigiamos įtakos alerginių ligų simptomams, t. y. sumažinti kosulį, švokštimą, ir pagerinti ligos kontrolę sergant bronchine astma, sumažinti čiaudulį, rinorėją, ašarojimą sergant alerginiu rinitu arba sumažinti niežėjimą ir SCORAD indeksą sergant atopiniu dermatitu. Neščiosioms ypač svarbu suvartoti pakankamai polinesočiųjų riebalų rūgščių (omega-3), nes tai gali sumažinti jų vaikų sergamumą bronchine astma ir atopiniu dermatitu. Manoma, kad propolis ir melatoninas gali būti veiksmingi gydant atopinį dermatitą, tačiau šiuo metu ekspertų nuomonės dėl šių antioksidantų reikšmės atopinių ligų gydymui yra skirtingos. Apibendrinant teigtina, jog antioksidantai neabejotinai gali palengvinti alerginių ligų eigą ir būti papildoma šių ligų gydymo priemonė.

Gauta: 2024 10 16 **Priimta spaudai:** 2024 12 03

Summary

THE IMPORTANCE OF ANTIOXIDANTS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES: LITERATURE REVIEW

Uršula Eva Žibort, Violeta Kvedarienė

Oxidative stress is an imbalance between antioxidants and free oxygen species, which is associated with systemic inflammation and cell damage. Antioxidants are believed to affect inflammatory pathways and may have benefits in the treatment of allergic diseases.

Background. Review the hypothesis about the advantages and disadvantages of antioxidants – vitamins, omega-3 fatty acids, polyphenols, propolis and melatonin for the prevention and treatment of diseases.

Material and methods. When preparing the literature review, a search for publications in English was carried out in the MedLine (PubMed) database. 7505 literature sources were found, 7480 were rejected due to small study sample. 25 articles published in 2014–2024 were selected for the final review.

Results. Patients suffering from allergic diseases more often have a deficiency of vitamins: A, C, D and E, which is related to a more difficult course or control of allergic diseases. It is hypothesized that the effectiveness of high doses of antioxidants is often equivalent to medical treatment of mild allergic diseases – bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. A higher intake of omega-3 fatty acids in childhood may protect against the development of allergic diseases later in life.

A higher amount of polyphenols in the diet is associated with a lower prevalence of bronchial asthma and better control of the disease. Topically applied polyphenols: rosmarinic acid or curcumin may have advantages in the treatment of atopic dermatitis.

Conclusions. Vitamins A, C, D and E, omega-3 fatty acids and polyphenols: quercetin, resveratrol, rosmarinic acid, curcumin can reduce the symptoms of bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and ease the course of these diseases.

Keywords: antioxidants, vitamins, polyphenols, omega-3 fatty acids, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis.

LITERATŪRA

1. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules* 2016 May 12; 21(5): 623.
2. Tanaka T, Iuchi A, Harada H, Hashimoto S. Potential Beneficial Effects of Wine Flavonoids on Allergic Diseases. *Diseases* 2019 Jan 15; 7(1): 8.
3. Han YY, Forno E, Holguin F, Celedón JC. Diet and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015 Aug; 15(4): 369–74.
4. Koumpagioti D, Boutopoulou B, Moriki D, Priftis KN, Douros K. Does Adherence to the Mediterranean Diet Have a Protective Effect against Asthma and Allergies in Children? A Systematic Review. *Nutrients* 2022 Apr 13; 14(8):1618.
5. Dębińska A, Sozańska B. Dietary Polyphenols – Natural Bioactive Compounds with Potential for Preventing and Treating Some Allergic Conditions. *Nutrients* 2023 Nov 17; 15(22): 4823.
6. Jafarinia M, Sadat Hosseini M, Kasiri N, Fazel N, Fathi F, Ganjalikhani Hakemi M, et al. Quercetin with the potential effect on allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol* 2020 May 14; 16: 36.
7. Torres A, Rego L, Martins MS, Ferreira MS, Cruz MT, Sousa E, et al. How to Promote Skin Repair? In-Depth Look at Pharmaceutical and Cosmetic Strategies. *Pharmaceuticals* 2023 Apr 11; 16(4): 573.
8. Clemente-Suárez VJ, Mielgo-Ayuso J, Ramos-Campo DJ, Beltran-Velasco AI, Martínez-Guardado I, Navarro Jimenez E, et al. Basis of preventive and non-pharmacological interventions in asthma. *Front Public Health* 2023 Oct 18; 11: 1172391.
9. Ghalibaf MHE, Kianian F, Beigoli S, Behrouz S, Marefati N, Boskabady M, et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology* 2023; 31(2): 653–72.
10. Vassilopoulou E, Guibas GV, Papadopoulos NG. Mediterranean-Type Diets as a Protective Factor for Asthma and Atopy. *Nutrients* 2022 Apr 27; 14(9): 1825.
11. Visser E, ten Brinke A, Sizoo D, Pepels JJS, ten Have L, van der Wiel E, et al. Effect of dietary interventions on markers of type 2 inflammation in asthma: A systematic review.

- Respir Med [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jan 22]; 221. Available from: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(23\)00392-X/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(23)00392-X/fulltext)
12. Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is New in the Management of Childhood Asthma? *Indian J Pediatr* 2018; 85(9): 773–81.
13. Wang M, Liu M, Wang C, Xiao Y, An T, Zou M, et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med* 2019 Apr 1; 150: 85–94.
14. Ciarcià G, Bianchi S, Tomasello B, Acquaviva R, Malafa GA, Naletova I, et al. Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review. *Biomedicines* 2022 Oct 3; 10(10): 2473.
15. Teo CWL, Tay SHY, Tey HL, Ung YW, Yap WN. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. *Dermatology* 2020 Oct 16; 237(4): 553–64.
16. Liu X, Yang G, Luo M, Lan Q, Shi X, Deng H, et al. Serum vitamin E levels and chronic inflammatory skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2021 Dec 14; 16(12): e0261259.
17. Ding S, Jiang H, Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *J Immunol Res* 2018 Apr 12; 2018: 1264074.
18. Han M, Lee D, Lee SH, Kim TH. Oxidative Stress and Antioxidant Pathway in Allergic Rhinitis. *Antioxidants* 2021 Aug 9; 10(8): 1266.
19. Marko M, Pawliczak R. Resveratrol and Its Derivatives in Inflammatory Skin Disorders—Atopic Dermatitis and Psoriasis: A Review. *Antioxidants* 2023 Nov 2; 12(11): 1954.
20. Luo C, Zou L, Sun H, Peng J, Gao C, Bao L, et al. A Review of the Anti-Inflammatory Effects of Rosmarinic Acid on Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol* 2020 Feb 28; 11: 153.
21. Vollono L, Falconi M, Gaziano R, Iacovelli F, Dika E, Terracciano C, et al. Potential of Curcumin in Skin Disorders. *Nutrients* 2019 Sep 10; 11(9): 2169.
22. Lim S, Jeong I, Cho J, Shin C, Kim KI, Shim BS, et al. The Natural Products Targeting on Allergic Rhinitis: From Traditional Medicine to Modern Drug Discovery. *Antioxidants* 2021 Sep 26; 10(10): 1524.
23. Liew KY, Kamise NI, Ong HM, Aw Yong PY, Islam F, Tan JW, et al. Anti-Allergic Properties of Propolis: Evidence From Preclinical and Clinical Studies. *Front Pharmacol* 2022 Jan 21; 12: 785371.
24. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Salpietro C, Arriago T, Barberi I, et al. Melatonin and Atopy: Role in Atopic Dermatitis and Asthma. *Int J Mol Sci* 2014 Aug; 15(8): 13482.
25. 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 Feb 17; 24(4): 4039.
26. Jaworek AK, Szepietowski JC, Hałubiec P, Wojas-Pelc A, Jaworek J. Melatonin as an Antioxidant and Immunomodulator in Atopic Dermatitis—A New Look on an Old Story: A Review. *Antioxidants* 2021 Jul 24; 10(8): 1179.