

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Oksidacinio streso įtaka alerginių dermatitų eigai. Literatūros apžvalga

**The Impact of Oxidative Stress on the Course of Allergic Dermatitis. Literature
Review**

Monika Vaškovič VI kursas, 16 gr.

Biomedicinos mokslų institutas

Patologijos, teismo medicinos katedra

Darbo vadovas

Prof. med. dr. Violeta Kvedarienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Arvydas Laurinavičius

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas monika.vaskovic@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Oksidacinio streso įtaka alerginių dermatitų eigai. Literatūros apžvalga

Oksidacinis stresas yra svarbus veiksnys alerginių dermatitų patogenezei ir progresavimui. Jis pasireiškia susidarant oksidantams organizmo ląstelėse ir jų kaupimo bei neutralizacijos sutrikimais. Dažniausi oksidacinio streso oksidantai yra reaktyvios deguonies formos molekulės, kurios dažniausiai yra vieno deguonies elektrono redukcijos produktas. Šio darbo tikslas: išnagrinėti mokslinės literatūros duomenis apie oksidacinio streso poveikį alerginių dermatitų eigai, ypatingą dėmesį skiriant atopiniam dermatitui.

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, kurios metu aktyvinamos imuninės ląstelės, skatindamos padidėjusį imunoglobulino E gaminimą. Atopinio dermatito simptomai pasireiškia paraudusia oda, niežėjimu ir odos lichenifikacija. Oksidaciniam stresui turi įtakos endogeniniai ir egzogeniniai veiksniai. Endogeniniams veiksniams priklauso aukštas glutatono ir glutatono disulfato santykis, šlapimo 8-hidroksideoksigvanozino, malondialdehido ir lipidų hidroperoksidų kiekiai bei pažeisti epidermio keratinocitai. Prie egzogeninių veiksnių priskiriama ultravioletinė spinduliuotė, oro teršalai, psichologinis stresas bei auksinio stafilokoko kolonizacija odoje. Visi šie veiksniai skirtingais patofiziologiniais keliais ūmina alerginių dermatitų eigą. Tiesioginį reaktyvių deguonies formų poveikį galima įvertinti biožymenimis, tokiais kaip, šlapimo 8-hidroksideoksigvanozinas, malondialdehidas, glutatonas, glutatono disulfatas. Šie žymenys tiesiogiai koreliuoja su alerginio kontaktinio ir atopinio dermatito ligų eigos sunkumu.

Raktiniai žodžiai: oksidacinis stresas (OS), reaktyvios deguonies formos (ROS), atopinis dermatitas (AD), alerginis kontaktinis dermatitas (KAD).

SUMMARY

The Impact of Oxidative Stress on the Course of Allergic Dermatitis. Literature Review

Oxidative stress is an important factor in the pathogenesis and progression of allergic dermatitis. It is characterised by the generation of oxidants in the body's cells and the

impairment of their accumulation and neutralisation. The most common oxidants in oxidative stress are reactive oxygen species, which are usually the product of the reduction of a single oxygen electron. The aim of this work is to investigate all scientific data of the influence of oxidative stress on the course of allergic dermatitis, with special attention to atopic dermatitis.

Allergic contact dermatitis is a type IV hypersensitivity immune response to a molecule on the sensitised skin, while atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory skin disease in which immune cells are activated to induce increased production of immunoglobulin E, exacerbating symptoms of inflammation and itching. Oxidative stress is influenced by both endogenous and exogenous factors. Endogenous factors include a high glutathione/glutathione disulphate ratio, levels of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, malondialdehyde, lipid hydroperoxides and damaged epidermal keratinocytes. Exogenous factors include ultraviolet radiation, air pollutants, psychological stress and *Staphylococcus aureus* colonisation. All these factors, through different pathophysiological pathways, accentuate the course of allergic dermatitis. The direct effects of reactive oxygen species can be assessed by measuring biomarkers such as urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, malondialdehyde, glutathione, glutathione disulphate. These markers directly correlate with the severity of allergic contact dermatitis and atopic dermatitis.

Keywords: oxidative stress, reactive oxygen species, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis.

ĮVADAS

Alerginiai dermatitai, apimantys tokias ligas kaip atopinis dermatitas (AD) ir alerginis kontaktinis 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 recidyvuojanti eiga. Tuo tarpu alerginis kontaktinis dermatitas yra liga sukelianti odos dirginimą, kuri išsivysto dėl IV tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos reakcijos į mažą molekulę arba hapteną (1, 2).

Oksidacinis stresas (OS), palyginus su daugybe 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 (3). Sergant alerginiais dermatitais, oksidacinis stresas paskatina uždegimą, sutrikdo odos barjerinę funkciją ir palengvina alergenų skverbimąsi į organizmą (4).

Alerginių dermatitų sergamumas didėja, tačiau veiksmingų gydymo metodų skaičius yra ribotas. Dėl to ištirti oksidacinį stresą mažinančius veiksnius ir jų įtaką šių ligų eigai bei plitimui yra svarbu ieškant naujų gydymo strategijų.

DARBO TIKSLAS - literatūros apžvalgoje siekti išsiaiškinti oksidacinio streso poveikį alerginių dermatitų eigai.

Dėl duomenų stokos apie alerginį kontaktinį dermatitą, šioje literatūros apžvalgoje daugiau dėmesio yra skiriama atopinio dermatito apžvalgai.

TYRIMO METODIKA

Mokslinės literatūros paieška ir analizė atlikta naudojant „*PubMed*“ medicininę duomenų bazę bei specializuotą paiešką sistemoje „*Google Scholar*“. Analizuoti 2000-2024 metų mokslinės spaudos duomenys. Atrinkti 152 straipsniai, analizei palikti 78 straipsniai anglų kalba, atsižvelgiant į prieinamumą, aktualumą, kalbą ir išleidimo datą. Paieškai buvo naudoti raktiniai žodžiai bei jų kombinacijos 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 laisvų radikalų susidarymas žmogaus organizmo ląstelėse ir šių junginių kaupimo bei neutralizacijos sutrikimas (5). Laisvi radikalai, įskaitant reaktyviasias deguonies formas (angl. *reactive oxygen species* - ROS), azoto deguonies formas, yra indukuojami egzogeninių ir endogeninių faktorių, tai yra fiziologinių ląstelių medžiagų apykaitos produktų, kurie aktyvuoja imunines ląsteles, tokias kaip, neutrofilus, makrofagus ir T limfocitus. Patologinių procesų metu laisvų radikalų susidaro daugiau nei neutralizuojama ir tai sukelia OS (6, 7).

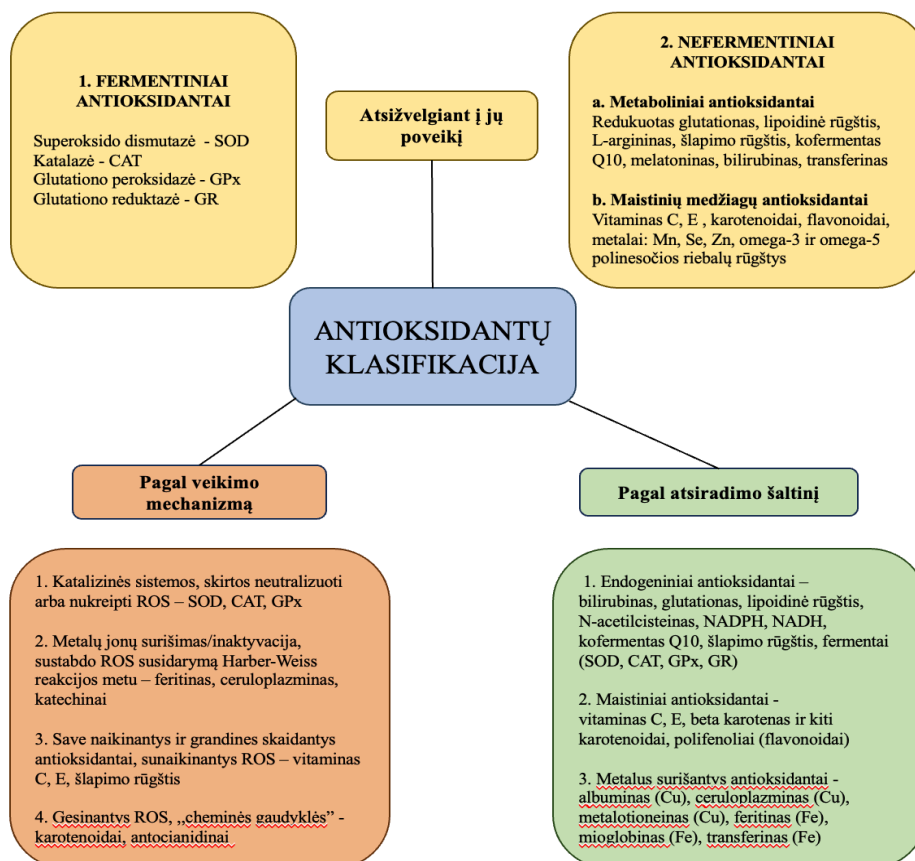
Ūmiai pakitus deguonies kiekiui organizme, tokių procesų kaip arba hipoksija arba esant deguonies pertekliui, susidaro ROS. Dažniausiai ROS yra vieno deguonies elektrono

redukcijos produktas. Labiausiai paplitusi ir labai toksiška ROS forma, superoksido anijonas ($O_2^{\cdot-}$), susidaro kaip šalutinis mitochondrijų kvėpavimo produktas elektronų pernašos grandinėje, kuomet deguonis yra redukuojamas vienu elektronu ištrūkusi mitochondrijų kvėpavimo grandinėje (8). Veikiant superoksido dismutazės fermentui, du superoksido anijonai susijungia, taip sudarant vandenilio peroksidą (H_2O_2), kuris yra mažiau reaktyvus. Redukuojant vandenilio peroksidą vienu elektronu susidaro hidroksilo radikalas ($-OH$), kuris yra labai kenksmingas ROS. Be to jis susidaro *Harber-Weiss* arba *Fentono* reakcijų metu ir pasižymi labai trupu pusperiodžiu (10^{-9} s) (9). 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 Harberio moksliniame darbe. Atradus, kad superoksido anijonas yra fiziologinis ląstelių metabolitas, greitai buvo pripažinta, kad *Harber-Weiss* reakcija yra toksiškų radikalų susidarymo priežastis (10). Tuo tarpu *Fentono* reakcija, kurios pavadinimas kilo iš 1880 metais chemiko H.J.H. Fentono pastebėjimų, įrodo, kad parūgštintos geležies ir H_2O_2 mišinyje susidaro hidroksilo radikalas ($Fe^{2+}+H_2O_2\rightarrow Fe^{3+}+OH^{\cdot}+OH^{\cdot}$) (11).

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, nikotinamidadeninukleotido fosfato (NADP) oksidazės, įvairių ląstelių sąveikų (12). Padidėjusi ROS koncentracija gali sukelti nespecifinę žalą makromolekuliniams taikiniams. Jos sukelia negrįžtamą DNR, lipidų, fermentų, baltymų pažeidimą, nes ROS oksiduoja ir modifikuoja šiuos makromolekulinius taikinius ir neleidžia jiems atlikti savo funkcijų (13). ROS yra ypač nestabilios ir tam, kad stabilizuotųsi, jos pasisavina elektronų iš šalia esančių makromolekulių, taip sukeldamos jų pažeidimus, o ilgainiui net ir apoptozę arba nekrozę (14, 15).

Padidėjusią ROS gamybą lemia leukocitų uždegiminės reakcijos, kuriose dalyvauja NADPH oksidazė, indukuojamoji azoto oksido sintazė ir mieloperoksidazė (MPO) (16). Pagrindinė MPO funkcija yra organizmo apsauga nuo infekcijų, gaminant antimikrobinius oksidantus, laisvuosius radikalus ir kitas reaktyviasias deguonies formas (17). Per didelis MPO aktyvumas gali sukelti oksidacinį endotelio pažeidimą ir skatinti plazmos lipidų bei mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) oksidaciją (18). Suaktyvėję neutrofilai lemia ROS, tokių kaip vandenilio peroksidas, hidroksilo radikalas, superoksido radikalas ir azoto turinčių radikalų, pavyzdžiui, peroksinitrito ir hipochloro rūgšties, susidarymą iš H_2O_2 per mieloperoksidazės fermentą (17).

Laštelėse egzistuoja biologinės antioksidacinės apsaugos sistemos - antioksidantai, kurie gali būti skirstomi į pirminius – prevencija prieš ROS susidarymą, antrinius – ROS inaktyvatoriai ir tretinius – atkuriantys oksiduotas molekules; atsižvelgiant į jų poveikį – fermentinius ir nefermentinius; pagal veikimo mechanizmą; pagal atsiradimo šaltinį. Svarbiausi fermentiniai antioksidantai yra superoksido dismutazė, katalazė, glutationo peroksidazė, glutationo reduktazė, o nefermentiniai – glutationas, vitaminas C (askorbo rūgštis), vitaminas E (α -tokoferolis), polifenoliai, kofermentas Q10, melatoninas, karotenoidai (19). Superoksido dismutazės fermentai katalizuoja O_2^- į H_2O_2 . Tuomet, susidariusį H_2O_2 redukuoja glutationo peroksidazės fermentai, naudodami glutationą kaip kofaktorių, sudarydami H_2O ir oksiduotą glutationą (20). Glutationo reduktazė dalyvauja oksiduoto glutationo regeneracijoje. Aktyvėjant oksidacinei būklei, fermentinis ir nefermentinis antioksidacinis atsakas didėja, stiprina savo veiklą, kad neutralizuotų oksidacinį stresą (13), (21).



1 pav. Antioksidantų klasifikacija (pagal Celia Maria Curieses Andres ir kt. 21)

Tiesioginį ROS poveikį galima įvertinti matuojant biožymenis. Šlapimo 8-hidroksideoksigvanozinas (8-OHdG) yra oksidacinės DNR pažeidimo ir atstatymo biožymuo; malondialdehidas (MDA), azoto oksidas (NO) ir 4-hidroksi-2-nonenalas (HNE) 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 (14).

ROS kaupimosi ir neutralizavimo sutrikimas, sukeliantis oksidacinį stresą, turi įtakos alerginių dermatitų išsivystymui ir jų eigos paūmėjimui (4).

ALERGINIS KONTAKTINIS DERMATITAS



2 pav. Alerginis kontaktinis dermatitas

Alerginis kontaktinis dermatitas (KAD) yra IV tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos reakcija į alergeną - molekulę, kuri yra mažesnė nei 500 daltonų, arba hapteną, patekusi ant įjautrintos odos (15). Tai yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų uždegiminių odos ligų, kurią sukelia egzogeninių medžiagų poveikis. Dažniausia priežastis - nikelis, kvapiosios medžiagos arba lateksas. Šios medžiagos sukelia imuninį atsaką bei odos ir (arba) gleivinių uždegimą (22). Pradinė KAD fazė įvyksta haptenui susijungus su baltymu, sudarant hapteno – baltymo kompleksą, kuris aktyvuoja Langerhanso ląsteles ir pradeda sensibilizacijos fazę. Tuomet antigeną teikiančios ląstelės sukelia ir aktyvuoja T-limfocitų proliferaciją. Pakartotinio kontakto su antigenu metu, hapteno – baltymo kompleksas yra perduodamas T-

limfocitams. Citokinai, kuriuos išskiria aktyvinti T-limfocitai, aktyvina kitas ląsteles bei didina odos kraujagyslių pralaidumą, sukeldamos efektorinę fazę (15).

KAD paplitimas pasaulyje svyruoja nuo 1,7 proc. iki 6,3 proc. 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 (23).

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 ilgalaikio uždegimo požymių, tokių kaip lichenifikacija ir pleiskanojimas (24).

Yra pastebėtas ryšys tarp alerginio kontaktinio dermatito ir atopinio dermatito. Nors jis nėra iki galo ištirtas, tačiau vieno iš stebėjimo tyrimų rezultatai parodė, kad 21,3 proc. paauglių tarp 12 ir 16 metų amžiaus, kuriems yra diagnozuotas atopinis dermatitas, kartu pasireiškė ir alerginis kontaktinis dermatitas (25).

ATOPINIS DERMATITAS



3 pav. Atopinis dermatitas

Atopinis dermatitas (AD) yra labiausiai paplitusi lėtinė pasikartojanti uždegiminė odos liga, kuria pasaulyje serga iki 25 proc. vaikų ir apie 5 proc. suaugusiųjų (26, 27). AD simptomai pasireiškia odos niežuliu, sausumu, egzeminiais odos pažeidimais, o odoje galima stebėti

eritemines dėmes ir papules, kurios ligos eigoje tampa neryškios, lichenifikuotos su seroziniu eksudatu (1). AD simptomai skirstomi į ūminius, poūmius ir lėtinius. Ūminiams simptomams priklauso edematozinės, eriteminės papulės ir plokštelės, pūslelės ir krešuliai, poūmiams – eritema, pleiskanojimas, o lėtiniams – storos plokštelės su lichenifikacijomis ir pleiskanojimu (28).

AD simptomai priklauso nuo amžiaus grupės. Kūdikiams ant galvos odos, veido ir tiesiamųjų galūnių paviršių atsiranda edematozinės papulės ir plokštelės, kai kuriais atvejais pasireiškia ir pūslelės, o vyresniems vaikams atsiranda bėrimų ant lenkiamųjų paviršių. Suaugusiems AD dažniausiai pasireiškia lenkiamosiose kūno vietose, pavyzdžiui, vidinėse alkūnių, kelių srityse, kakle ir veide, pasireiškiant sausesnės, pleiskanotos ir sustorėjusios odos simptomais (29).

AD yra genetiškai linkusi plisti liga ir jos plitimui įtakos turi aplinkos veiksniai, odos barjero defektai, imuninės sistemos sutrikimai ir padidėjęs jautrumas. Gyvenimas industrializuotoje vietoje bei sausas klimatas yra vieni iš labiausiai ištirtų faktorių, kurie blogina ligos eigą (30).

Odos barjero defektas gali atsirasti dėl pro-filagрино geno mutacijų. Išoriniame epidermio sluoksnyje trūksta funkcinių filagrino peptidų, dėl to padidėja odos pralaidumas (31, 32). Tai lemia, kad į atopišką odą dažniau prasiskverbia išoriniai veiksniai, kurie yra žalingi keratonocitams. Pažeisti keratinocitai gamina alarminus, tokius kaip interleukinas (IL)-33, IL-25 ir užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas (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 (33).

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 (34). 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 pablogėjimą (34, 35).

AD sergantiems pacientams nustatomas sumažėjęs kiekis antimikrobinių peptidų, kas skatina auksinio stafilokoko (*S. aureus*) kolonizaciją. *S. aureus* gali sustiprinti atopinio dermatito uždegimą ir sukelti antrinę infekciją bei impetiginizaciją (36, 37).

Pastaruoju metu vis dažniau yra kalbama, kad oksidacinis stresas taip pat yra susijęs su AD patogenezė. Pastebėta, kad sergant AD, ypač paūmėjimo metu, yra oksidacinio disbalanso sutrikimų, kai padidėja oksidacinis aktyvumas ir sumažėja antioksidacinis poveikis (6).

OKSIDACINIO STRESO POVEIKIS ALERGINIŲ DERMATITŲ EIGAI

Oksidacinis stresas yra svarbus alerginių dermatitų patogenezėje bei 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 prognostinę reikšmę ligos sunkumui, progresavimui ir atsakui į gydymą. OS yra vertinamas pagal daugelį šlapimo ir kraujo serumo biomžymenis (4).

OS sukelia stiprų alerginio kontaktinio dermatito eigos paūmėjimą. Tą įrodo labai aukštas glutationo disulfato (GSSG) ir glutationo (GSH) santykis, palyginus su vertėmis išnykus dermatitui. Ankstyviausia lipidų peroksidacijos fazė yra vandenilio redukcija, kuomet dehidrinant alkanus, susidaro alkadienai - vietoj dvigubų C=C jungčių, susidaro viengubos C-C jungtys. Šio proceso metu susidaro dienų konjugatai, kurie yra OS žymenis (38). Tam, kad dienų konjugatai neutralizuotųsi, glutationas oksiduoja 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 (39).

AD sergančių pacientų organizme smarkiai pakinta šlapimo 8-hidroksideoksigvanozino, nitritų, nitratų bei seleno kiekiai, o jų ženklus padidėjimas pastebimas ligos paūmėjimo arba paciento hospitalizavimo metu (40). Šie žymenis tiesiogiai koreliuoja su ligos sunkumu (41). Šlapimo 8-OHdG yra oksiduotas nukleozidas ir oksidacinės deoksiribonukleorūgšties (DNR) pažeidimo biožymuo. Pažeidus ir atstačius DNR, 8-OHdG išsiskiria su šlapimu, todėl jo kiekis gali atspindėti oksidacinės DNR pažeidimo mastą. Taip pat didesnis AD sergančių pacientų šlapimo 8-OHdG kiekis yra susijęs su didesne astmos išsivystymo rizika (42).

Labiausiai OS pažeidžiamos biomolekulės yra lipidai, ypač polinesočiosios riebalų rūgštys, turinčios daugybę dvigubų anglies-anglies (C=C) jungčių (40). ROS, tokios kaip hidroksilo radikalas, prijungia vandenilį iš polinesočiąjų 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 hidroperoksidus (LOOH). Šio proceso metu, vadinamo lipidų peroksidacija, tiek lipidų hidroperoksidai, tiek lipidų peroksilo radikalai gali skilti, sudarydami antrinius produktus (43).

MDA yra pagrindinis ir plačiausiai ištirtas lipidų peroksidacijos metu susidaręs junginys, pasižymintis mutageniniu ir toksiniu poveikiu (44). MDA yra OS biožymuo, kuris atlieka svarbų vaidmenį atopinio dermatito diagnostikai ir ligos eigai. 2016 ir 2013 metais atlikti atvejo-kontrolės tyrimai parodė, kad AD sergančių pacientų kraujo serume yra didesnis lipidų peroksidacijos – malondialdehido - žymens kiekis ir mažesnis kiekis antioksidacines funkcijas turinčių vitaminų A, C ir E palyginus su kontroline pacientų grupe (6), (45). 2009 metais atliktame suaugusiųjų šlapimo mėginių tyrime nustatyta, kad MDA kiekis buvo reikšmingai susijęs su AD ligos eigos sunkumu (41).

Lipidų oksidacija sukelia DNR, ląstelių fermentų bei ląstelių membranų struktūrų pažeidimus, kurie pažeidžia epidermio keratinocitus. Šie viduląsteliniai pokyčiai histomorfologiškai pasireiškia kaip epidermio edema bei pažeistas raginis sluoksnis. Vieni svarbiausių lipidų yra keramidai, kurie yra atsakingi už odos barjero funkcijos palaikymą žmogaus organizme. Keramidai yra sudaryti iš sfingozino ir riebalų rūgšties ir jie sintezuojami 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 baltymų, tokių kaip filagrinas-2, korneodezmosinas, desmogleinas-1, demokolinas-14 ir transglutaminazė-3 (46). Tyrimai taip pat įrodė, kad OS, kurį inicijuoja išoriniai teršalai, tiesiogiai pažeidžia odos barjerą. AD sergančių pacientų odos biopsijose pastebėta, kad dinitrofenilhirazino (DNP), oksidacinio baltymų pažeidimo žymens kiekis, yra padidėjęs AD pažeidimuose ir koreliuoja su AD 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 pažeidimą raginiame epidermio sluoksnyje, dėl to sutrinka odos barjero funkcija ir paūmėja AD (47).

Atopinis dermatitas yra susijęs su didesniu oksidaciniu poveikiu plazmos lipidams, kurį parodo didesnis lipidų hidroperoksidų kiekis serume ir mažesnės bendro antioksidacinio potencialo vertės (48). Paraoksinazės (PON) šeimos fermentai atlieka svarbų vaidmenį kovojant su uždegimu ir oksidaciniu stresu. PON1 yra susijęs su didelio tankio lipoproteinais (DTL), o PON2 ir PON3 yra viduląsteliniai fermentai, kurie atlieka antioksidacinį vaidmenį mitochondrijose ir plazminėje membranoje (16). Didesnė lipidų peroksidacija atspindi PON1 aktyvumo sumažėjimą. Išsiskyrus mieloperoksidazės fermentui į kraujotaką iš suaktyvėjusių leukocitų, jis susijungia su DTL. MPO koncentracija AD sergančių pacientų plazmoje yra

reikšmingai didesnė. Taip pat, šių pacientų kraujo serume padidėja ir MPO/PON1 santykis. Reikšmingas MPO/PON1 santykio padidėjimas patvirtina AD sergančių pacientų DTL pokyčius (49).

Sutrikęs odos barjeras skatina odos kolonizaciją patogenais. Dar 1970 metais buvo pastebėta, kad AD sergančiųjų pacientų odoje yra gausu auksinio stafilokoko bakterijų (46). Sutrikęs odos barjeras skatina bakterijų patekimą į odą, dėl to atsiranda IgE sensibilizacija (50). Monocitai reaguodami į *S. aureus*, gamina ROS, kurios paūmina AD eigą, sukeldamos uždegimą ir niežulį (51).

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 pažeidimus ir uždegiminių citokinų gamybą, dėl to sutrinka odos barjero funkcija ir imuninė reguliacija, taip sukeldami odos uždegimą (52).

Tabako dūmai yra ROS susidarymo organizme priežastis bei yra susiję AD išsivystymu ir KAD paūmėjimu. Rūkymo metu plaučiuose molekulinis deguonis redukuojamas į superoksido anijoną, kuris vėliau redukuojamas iki hidroksilo radikalo, kurie sukelia uždegimą ir sutrikdo odos barjerinę funkciją. 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 (53).

UV spinduliai yra viena iš ROS susidarymo odoje priežasčių. Ultravioletinę spinduliuotę sudaro trys komponentai: UVA (bangos ilgis yra tarp 320nm ir 400nm), UVB (bangos ilgis yra tarp 280nm ir 320nm) ir UVC (bangos ilgis yra tarp 100 ir 280nm). Manoma, kad UVC spinduliuotė yra pavojingiausia rūšis, tačiau priešingai nei UVA ir UVB, ją pilnai sugeria ozono sluoksnis, dėl to jos poveikis odai yra nereikšmingas (54, 55). ROS, tokios kaip H₂O₂ ir OH⁻ ant odos susidaro po 15 minučių UV spindulių kaitros ir jų kiekis toliau didėja pirmąsias 60 minučių UV spinduliuotėje (56). ROS susidaro kuomet fotonai absorbuoja endogenines fotosensibilizatorių molekules, tokias kaip citochromai, riboflavinai, hemas ir porfirinas. 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 (9). Taip UV

spinduliuotės paskatintas ROS susidarymas sukelia oksidacinius baltymų pažeidimus, lipidų peroksidaciją, dėl ko sutrinka odos barjero funkcija ir paūmėja AD (4).

Psichologinis stresas yra dar viena gerai žinoma OS priežastis, sukianti odos barjero funkcijos sutrikimus bei yra dažnas AD paūmėjimo faktorius (57). Psichologinis stresas sukelia endogeninių kortikosteroidų kiekio padidėjimą, kuris sutrikdo ne tik barjerinę odos funkciją, bet ir odos epidermio antimikrobinę apsaugą (58). Atsižvelgiant į prastą miego režimą, psichosocialinę naštą ir prastą daugelio AD sergančių pacientų gyvenimo kokybę, nustatytas ryšys tarp AD ir depresijos. AD sergantiems pacientams yra 59 proc. didesnė depresijos susirgimo tikimybė, kas gali būti susiję su neurouždegiminiais keliais (59).

NAUJI BIOŽYMENYS

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

Bilirubinas pasižymi stipriu antioksidaciniu ir apsauginiu poveikiu. Redukcijos - oksidacijos disbalansas ir padidėjęs ROS kiekis lemia bilirubino oksidaciją. Oksidaciniai bilirubino metabolitai yra vadinami biopirinais (angl. *urinary biopyrrins*, UBP), kurie greitai išsiskiria su šlapimu. Padidėjusi bilirubino oksidacija koreliuoja su padidėjusiu šlapimo biopirinių kiekiu, dėl to jis yra priskiriamas OS biožymenims (60, 61). UBP kiekį padidina stresas, įskaitant psichologinį ir socialinį stresą, ir atopinis dermatitas. Tikėtina, kad AD sergančių pacientų bilirubinas oksiduoja į dipirol-monopirol-aldehydą (angl. *dipyrrole-monopyrrole-aldehyde*), dėl to siekiant tiksliai įvertinti AD ligos sunkumą, svarbu sukurti priemones, kuriomis būtų galima nustatyti dipirol-monopirol-aldehido kiekį organizme (61).

Dėl OS susidariusių ROS perteklius, reaguoja 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 AD metu bei koreliuoja su ligos sunkumu (62). Dabartiniai tyrimai parodo, kad modifikuotos amino rūgštys, tokios kaip 6-nitrotriptofanas ir nitrotirozinas galėtų būti potencialūs biožymenys, tačiau esamų tyrimų nepakanka šiam ryšiui įrodyti (63).

Oksidacinio streso sukeltų dermatito simptomų slopinimas

Alerginis dermatitas galima gydyti įvairiais būdais (pavyzdžiui, topiniai gliukokortikosteroidai, antihistamininiai preparatai, fototerapija). Labai nedaug tyrimų nagrinėja, kaip gydyti OS sukeltą būklę.

Askorbo rūgštis ir α -tokoferolio papildų vartojimas sumažina OS sukeltą KAD būklę. KAD remisijos metu, glutationo disulfato/glutationo santykis ženkliai 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 (64). Vitaminas E yra pagrindinis lipofilinis antioksidantas plazmos lipoproteinuose ir ląstelių membranose. Jis stabilizuoja odos barjerinius lipidus ir apsaugo nuo peroksidacijos (65). GSH ir vitaminas C naudojami α -tokoferolio sintezei iš α -tokoferolio radikalų. Vitamino C papildai padidina vitamino E kiekį kraujyje, o pastarasis palaiko bei padidina GSH kiekį keratinocituose, dėl γ -glutamil-cisteino sintezės (66). Vitaminų E ir C papildų vartojimas, skatina GSH kiekio padidėjimą ir GSSG/GSH santykio normalizavimąsi, taip sumažinant OS ir jo lemiamą KAD būklę (39).

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 ilgainiui turi įtaką alerginių dermatitų išsivystymui (67).

Kofermentas Q10 yra natūraliai organizme gaminamas antioksidantas. Dėl ultravioletinių spindulių poveikio ir kitų OS sukeliančių veiksnių, kofermento Q10 kiekis organizme gali ženkliai 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 lėtinių ligų, tokių kaip AD, turintiems žmonėms paros dozė gali siekti 60-1200 miligramų (68, 69).

S. aureus gali paūminti AD pažeisdamas odos barjerą ir sukeldamas uždegimą, dėl kurio gali padidėti OS. Sunkaus AD paūmėjimo metu, diagnozavus *S. aureus* pūlingą odos

infekciją, šlapime yra nustatomas padidėjęs pentosidino (angl. *pentosidine*), pažengusios glikacijos galutinio produkto biožymuo, ir 8-OHdG kiekis. Po 7-9 dienų gydymo sisteminiais antibiotikais, vietiniais antiseptikais ir kortikosteroidais pastebėtas reikšmingas pentosidino ir 8-OHdG sumažėjimas, pagrindžiantis OS sukeltos būklės stabilizavimąsi (70).

Tyrimai rodo, kad OS išsivystymui turi įtakos nesubalansuota mityba, pavyzdžiui, mažas vaisių ir daržovių vartojimas, didelis cukraus kiekio vartojimas, apdorotas maistas. Vitamino E, beta karoteno, folio rūgšties ir geležies suvartojimas su maistu ir maisto papildais yra susijęs su mažesne AD rizika (71).

Suaugusių pacientų odos mėginių tyrimas parodė, kad gydymas sintetiniu peptidu, timodepresinu, ženkliai sumažino lipidų peroksidaciją, vandenilio peroksido ir hidroksilų radikalų, bet ne superoksido anijonų skaičių. Nors timodepresinas slopina simptomus, tačiau AD sergančių žmonių tyrimų rezultatai net po pritaikyto gydymo parodė aukštesnę minėtų žymenų skaičių lyginant su kontrolinės grupės žmonių rezultatais (72).

Melatoninas yra hormonas, kurį daugiausiai gamina konkorėžinė liauka. Jis pasižymi citoprotekciniumi, imunomoduliaciniu ir antiapoptoziniu poveikiu (73). Šis hormonas taip pat yra vienas galingiausių natūralių antioksidantų, tiesiogiai veikiantis ir neutralizuojantis laisvuosius radikalus. Melatoninas stimuliuoja svarbius antioksidacinius fermentus, tokius kaip superoksido dismutazė, glutationo peroksidazę ir glutationo reduktazę, kurie apsaugo ląstelių membranas nuo lipidų peroksidacijos (74). Be to, melatoninas neutralizuoja dėl ultravioletinių spindulių susidariusias ROS. Alerginiais dermatitais sergantiems pacientams melatonino papildai mažina uždegiminius citokinus, lipidų peroksidus ir ROS kiekį (75).

Flavonoidai yra mažos molekulinės masės augaliniai metabolitai, pasižymintys plačiu poveikiu, įskaitant antioksidacinį, antibakterinį, antivirusinį, priešuždegiminį ir antialerginį poveikį (76). Flavonoidų antioksidacinis poveikis yra pagrįstas aromatinių hidroksilo grupių gebėjimu perduoti H^+ joną laisviems radikalams, taip sudarydami stabilų flavonoidinį radikalą (77). Kvercetas yra polifenolinis flavonoidas, randamas maisto produktuose, kuris slopina histamino išsiskyrimą iš bazofilų ir putliųjų ląstelių bei inhibuoja prouždegiminių citokinių išsiskyrimą, pavyzdžiui, IL-4 bei IL-13 (78). Be to, kvercetas padidina antioksidacinį poveikį turinčių fermentų kiekį, tokių kaip superoksido dismutazė, katalazė ir glutationo peroksidazė. Mažą flavonoidų koncentraciją galima pasiekti vartojant flavonoidų turintį maistą, tokį kaip, lapinės daržovės, svogūnai, obuoliai, uogos bei citrusiniai vaisiai. Svarbu pažymėti, kad didelis flavonoidų kiekis gali turėti ir žalingą poveikį dėl farmakologinių savybių. Kai kurie flavonoidai gali veikti kaip prooksidantai, gamindami ROS. Tam, kad išvengti pernelyg didelio ROS susidarymo, flavonoidų dozės neturėtų būti didesnės už tas, kurios pasisavinamos su

vegetariška mityba (21). Tyrimuose pastebėta, kad po dviejų mėnesių trukusios vegetarinės dietos, kurios metu buvo suvartojama daug flavonoidų turinčio maisto produktų, sumažėjo eozinofilų skaičius ir AD ūmi būklė (79).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

- Oksidacinis stresas tapo aktualia šiuolaikinių mokslinių tyrimų tema, nagrinėjanti ir atrandanti vis naujus biožymenis, turinčius įtaką alerginių dermatitų eigai.
- Oksidacinis stresas atlieka svarbų vaidmenį alerginių dermatitų patogenezėje ir turi įtakos ligos būklės sunkumui ir progresavimui.
- Oksidacinį stresą galima nustatyti remiantis periferiniais žymenimis. Pavyzdžiui, alerginio kontaktinio dermatito atveju ženkliai padidėja glutationo kiekis ir sumažėja glutationo disulfato kiekis, o atopinio dermatito atveju galima nustatyti padidėjusius šlapimo 8-hidroksideoksivanozino, malondialdehido, lipidų hidroperoksidų kiekius.
- Rūkymas didina reaktyvių deguonies formų kiekį, dėl to atsiranda uždegimas ir sutrinka odos barjeras, o tai ūmina atopinį dermatitą. Rūkymo vengimas yra svarbus atopinio dermatito prevencijai.
- Psichologinis stresas yra svarbus faktorius atopinio dermatito eigos paūmėjimui. Kokybiškas miegas ne tik skatina melatonino produkciją, kuris yra stiprus antioksidantas, bet ir mažina psichologinį stresą.
- Oksidacinio streso įtakojamą atopinį ir alerginį kontaktinį dermatitą galima išvengti maitinant subalansuota, turinčia daug antioksidantų mityba bei vengiant aplinkos teršalų, ultravioletinių spindulių, psichologinio streso.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023 May;20(5):448–74.
2. 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 Jan 14;

3. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2003 Nov;17(6):663–9.
4. Raimondo A, Serio B, Lembo S. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis and Possible Biomarkers: Present and Future. *Indian J Dermatol*. 2023 Dec;68(6):657.
5. 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;2017:8416763.
6. Ji H, Li XK. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2721469.
7. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, Savvateeva MV, Melnikova NV, Krasnov GS, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Aug 5;2019:6175804.
8. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(9):689–709.
9. Hernansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*. 2021 Mar 9;10(3):415.
10. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*. 2000 Aug 14;149(1):43–50.
11. Illés E, Patra SG, Marks V, Mizrahi A, Meyerstein D. The FeII(citrate) Fenton reaction under physiological conditions. *J Inorg Biochem*. 2020 May 1;206:111018.
12. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol CB*. 2014 May 19;24(10):R453-462.
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44–84.
14. Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxid Basel Switz*. 2020 Feb 26;9(3):196.
15. Murphy PB, Atwater AR, Mueller M. Allergic Contact Dermatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532866/>
16. Simonetti O, Bacchetti T, Ferretti G, Molinelli E, Rizzetto G, Bellachioma L, et al. Oxidative Stress and Alterations of Paraoxonases in Atopic Dermatitis. *Antioxid Basel Switz*. 2021 Apr 28;10(5):697.

17. van der Veen BS, de Winther MPJ, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Nov;11(11):2899–937.
18. Bacchetti T, Ferretti G, Carbone F, Ministrini S, Montecucco F, Jamialahmadi T, et al. Dysfunctional High-density Lipoprotein: The Role of Myeloperoxidase and Paraoxonase-1. *Curr Med Chem*. 2021;28(14):2842–50.
19. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem*. 2020 Mar;44(3):e13145.
20. Benhar M. Roles of mammalian glutathione peroxidase and thioredoxin reductase enzymes in the cellular response to nitrosative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018 Nov 1;127:160–4.
21. 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* [Internet]. 2024 Mar [cited 2024 Apr 10];25(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10932048/>
22. Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, Johansen JD, Nixon RL, Dear K, et al. Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 May 27;7(1):38.
23. Yamaguchi HL, Yamaguchi Y, Peeva E. Role of Innate Immunity in Allergic Contact Dermatitis: An Update. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 19;24(16):12975.
24. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020 Jan 1;104(1):61–76.
25. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol*. 2002;82(5):352–8.
26. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1251-1258.e23.
27. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):696–704.
28. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448071/>

29. Mocanu M, Vâță D, Alexa AI, Trandafir L, Patrașcu AI, Hâncu MF, et al. Atopic Dermatitis—Beyond the Skin. *Diagnostics*. 2021 Aug 27;11(9):1553.
30. Siegels D, Haufe E, Heinrich L, Werfel T, Weidinger S, Schmitt J. Status report on the atopic dermatitis registry TREATgermany. *Allergol Sel*. 2021 Aug 27;5:274–86.
31. Srour J, Berg E, Mahltig B, Smolik T, Wollenberg A. Evaluation of antimicrobial textiles for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Feb;33(2):384–90.
32. Baurecht H, Rühlemann MC, Rodríguez E, Thielking F, Harder I, Erkens AS, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May 1;141(5):1668-1676.e16.
33. 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 Aug;17(8):835–52.
34. Silverberg JI. Atopic Dermatitis in Adults. *Med Clin North Am*. 2020 Jan 1;104(1):157–76.
35. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019 Mar 1;180(3):464–74.
36. Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2018 Oct;67(4):455–9.
37. Hulshof L, Overbeek SA, Wyllie AL, Chu MLJN, Bogaert D, de Jager W, et al. Exploring Immune Development in Infants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Front Immunol*. 2018;9:630.
38. Durrington PN, Bashir B, Soran H. Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 16;10:1065967.
39. Eisen M, Kaur S, Rehema A, Kullisaar T, Vihalemm T, Zilmer K, et al. Allergic contact dermatitis is accompanied by severe abnormal changes in antioxidativity of blood. *Biomed Pharmacother*. 2004 May 1;58(4):260–3.
40. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y, Todoroki Y, Sato S, Ohta N, et al. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sci*. 2003 Apr 18;72(22):2509–16.
41. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, et al. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 Dec;23(12):1405–8.

42. Chen PY, Chen CW, Su YJ, Chang WH, Kao WF, Yang CC, 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 Nov 6;17(21):8207.
43. 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;2014:360438.
44. 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 Aug 9;28(16):5979.
45. Sivaranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013 Dec;7(12):2683–5.
46. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, Wruck L, David G, Schlievert PM, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):186–93, 193.e1-11.
47. Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H. Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol*. 2003 Aug;149(2):248–54.
48. Trieb M, Wolf P, Knuplez E, Weger W, Schuster C, Peinhaupt M, et al. Abnormal composition and function of high-density lipoproteins in atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2019 Feb;74(2):398–402.
49. Trakaki A, Marsche G. High-Density Lipoprotein (HDL) in Allergy and Skin Diseases: Focus on Immunomodulating Functions. *Biomedicines*. 2020 Dec 1;8(12):558.
50. Jinnestål CL, Belfrage E, Bäck O, Schmidtchen A, Sonesson A. Skin barrier impairment correlates with cutaneous *Staphylococcus aureus* colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53(1):27–33.
51. Okayama Y. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Aug;4(4):517–9.
52. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):993–9; discussion 1000.
53. 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 Jun;107:13–34.

54. O'Connor C, Courtney C, Murphy M. Shedding light on the myths of ultraviolet radiation in the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Jan;46(1):187–8.
55. Strzałka W, Zgłobicki P, Kowalska E, Bażant A, Dziga D, Banaś AK. The Dark Side of UV-Induced DNA Lesion Repair. *Genes*. 2020 Dec 2;11(12):1450.
56. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*. 2020 Mar 27;25(7):1537.
57. Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, et al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol*. 2001 Jan;137(1):53–9.
58. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;5(1):23–9.
59. Sanna L, Stuart AL, Pasco JA, Jacka FN, Berk M, Maes M, et al. Atopic disorders and depression: findings from a large, population-based study. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155:261–5.
60. Chiba T, Tatematsu S, Nakao M, Furue M. Urinary biopyrrin: a potential inflammatory marker of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014 Feb;112(2):182–3.
61. 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 Mar;44(2):153–60.
62. 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 Aug 16;11(8):1590.
63. 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 Nov;63(3):197–204.
64. 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 Nov;17(22):8452.
65. Thiele JJ, Schroeter C, Hsieh SN, Podda M, Packer L. The antioxidant network of the stratum corneum. *Curr Probl Dermatol*. 2001;29:26–42.
66. Masaki H, Okano Y, Ochiai Y, Obayashi K, Akamatsu H, Sakurai H. alpha-tocopherol increases the intracellular glutathione level in HaCaT keratinocytes. *Free Radic Res*. 2002 Jun;36(6):705–9.

67. 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 Jan 7;9(1):e83401.
68. 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(2):574–94.
69. Knott A, Achterberg V, Smuda C, Mielke H, Sperling G, Dunckelmann K, et al. Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin's Q10 level and provides antioxidative effects. *Biofactors Oxf Engl*. 2015 Nov 12;41(6):383–90.
70. Tsukahara H, Shibata R, Ohta N, Sato S, Hiraoka M, Ito S, et al. High levels of urinary pentosidine, an advanced glycation end product, in children with acute exacerbation of atopic dermatitis: relationship with oxidative stress. *Metabolism*. 2003 Dec;52(12):1601–5.
71. Oh SY, Chung J, Kim MK, Kwon SO, Cho BH. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Mar;64(3):245–52.
72. Sapuntsova SG, Lebed'ko OA, Shchetkina MV, Fleishman MY, Kozulin EA, Timoshin SS. Status of free-radical oxidation and proliferation processes in patients with atopic dermatitis and lichen planus. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Apr;150(6):690–2.
73. Çetin AÇ, Tunçok Y, Ecevit MC. Melatonin and Allergic Rhinitis. *J Basic Clin Health Sci*. 2020 Mar 1;4(1):1–6.
74. 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 Aug 4;15(8):13482–93.
75. 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.
76. 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 Oct 1;162:77–86.
77. 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 Dec 14;9(12):1909.
78. Park EJ, Kim JY, Jeong MS, Park KY, Park KH, Lee MW, et al. Effect of topical application of quercetin-3-O-(2"-gallate)-α-l-rhamnopyranoside on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Dermatol Sci*. 2015 Mar;77(3):166–72.

79. 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 Jun;33(2):69–79.