

**Jacek Postępski, Ewa Tuszkiewicz-Misztal, Andrzej Emeryk,
Grażyna Górnicka, Mirosława Wawrzyszuk**

z Kliniki Pediatrii, Chorób Pluc i Reumatologii, Akademii Medycznej w Lublinie.
Kierownik Kliniki – Prof. dr hab. n. med. E. Tuszkiewicz-Misztal

OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW RÓWNOWAGI OKSYDACYJNO-ANTYOKSYDACYJNEJ U DZIECI CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ CIĘŻKĄ ASTMĘ OSKRZELOWĄ

SELECTED PARAMETERS OF THE OXIDATIVE-ANTIOXIDATIVE BALANCE IN CHILDREN WITH
CHRONIC SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Summary: The aim of this study was to evaluate the involvement of selected parameters of oxidative-antioxidative system in children with severe bronchial asthma.

In our study the intensity of peroxide lipid oxidation was calculated by the contents of malonic dialdehyde in plasma. At the same time antioxidant activity was evaluated. The plasma contents of vitamin E and total antioxidant status were measured, as were activity of glutathion peroxidase and superoxide dismutase in blood. Our study was performed on 24 children treated for severe bronchial asthma. The control group consisted of 27 healthy children.

The study has revealed that children suffering from bronchial asthma exhibit disturbances in the oxidative/antioxidative balance, manifested by increased oxidative activity and by changes in certain parameters of the antioxidative system.

Our results support the theory of free radicals involvement in pathophysiology of severe bronchial asthma.

Key words: children, bronchial asthma, oxidative stress

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2001, 69, 9-10, 553-563

Wstęp

Uważa się ostatnio, że obok dobrze poznanych mechanizmów sprzyjających rozwojowi zapalenia alergicznego w astmie oskrzelowej, ważną rolę mogą odgrywać **reaktywne formy tlenu (RFT)**. Sytuację, w której dochodzi do nadmiernej produkcji RFT z jednej strony, lub gdy niewydolny jest system obrony antyoksydacyjnej z drugiej, określamy jako **stres oksydacyjny** [3, 4, 15, 28, 39].

Zapalenie alergiczne obserwowane w astmie oskrzelowej stanowi wypadkową niezwykle skomplikowanych współzależności pomiędzy uwalnianymi przez komórki biorące udział w zapaleniu, mediatorami, cytokinami jak również neurotransmiterami wydzielanymi przez komórki nerwowe i neurosekrecyjne układu oddechowego. Komórki biorące udział w zapaleniu alergicznym aktywowane są zarówno w czasie wczesnej jak i późnej reakcji alergicznej. Mają one zdolność generowania znacznych ilości RFT, zatem może zostać przełamana obrona antyoksydacyjna organizmu. Dochodzi do aktywacji lub uszkodzenia kolejnych generacji komórek układu oddechowego co może wzmacniać, w mechanizmie błędnego koła proces zapalny [7]. RFT mogą być współodpowiedzialne

za powstawanie nadreaktywności oskrzeli i modulować przebieg astmy [5, 8, 17, 20, 24, 26, 30, 31, 38].

W ostatnich latach podjęto próby oceny natężenia zapalenia w układzie oddechowym, u pacjentów chorych na astmę oskrzelową, poprzez ocenę stężenia substancji wolnorodnikowych i ich pochodnych w powietrzu wydechowym. Zapaleniu w drogach oddechowych w astmie, towarzyszy wzrost stężenia nadtlenu wodoru, produktów reakcji z kwasem tiobarbiturowym, jak również tlenu azotu w powietrzu wydechowym [2, 13, 21, 25].

Badania własne miały na celu ocenę zaburzeń równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w przebiegu astmy oskrzelowej u dzieci.

Podjęcie niniejszych badań uznano za celowe, ze względu na nieliczne doniesienia dotyczące równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w astmie u dzieci oraz nie do końca poznaną rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie astmy oskrzelowej.

Celem pracy była ocena wybranych parametrów układu oksydacyjno – antyoksydacyjnego we krwi dzieci chorych na ciężką przewlekłą astmę oskrzelową w oparciu o: zbadanie w osoczu stężenia dwualdehydu malonowego /MDA, produktu końcowego peroksydacji lipidów oraz ocenę wybranych parametrów układu antyoksydacyjnego ustroju przy pomocy oznaczania w osoczu stężenia witaminy E /wit E/, całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza /TAS/, aktywności peroksydazy glutationu /PGX/, oraz aktywności dysmutazy ponadtlenkowej /SOD/ we krwi.

Materiał kliniczny

U dzieci zakwalifikowanych do badania, rozpoznanie astmy oskrzelowej przewlekłej ciężkiej było ustalane w oparciu o „Aktualne zalecenia dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej” [1]. Okres obserwacji w grupie badanej wynosił 6 miesięcy.

Wszystkie 24 dzieci włączone do badań były leczone ambulatoryjnie. Wiek dzieci wynosił od 5 do 11 lat (średnio 8,8 \pm 2,3 lat). Wśród badanych było 17 chłopców (71%) i 7 dziewcząt (29%).

Czas leczenia astmy oskrzelowej wynosił od 2,5 do 8,5 lat (średnio 6,1 \pm 2,5). U 14 dzieci (58,3%) obserwowano alergiczny nieżyt nosa u 12 dzieci oraz alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry u 2 dzieci.

W okresie poprzedzającym wykonanie badań krwi dzieci były leczone przy pomocy następujących leków wziewnych: budesonid w dawce 200mcg-1200mcg (średnio 440 \pm 105mcg), kromoglikan dwusodowy w dawce 3x10mg; u 14 dzieci stosowano kromoglikan dwusodowy donosowo. Aminofilinę dostnie stosowano u 5 dzieci w dawce 15-20mg/kgmc/24h. Doraźnie podawano salbutamol.

W okresie sześciomiesięcznej obserwacji, kontynuowano dotychczasowe leczenie. Dzieci otrzymywały w tym okresie budesonid w dawce 800mcg/24h oraz salmeterol w dawce 2x100mcg/24h. Szczegółowo śledzono przebieg choroby, w oparciu o pomiar PEF, okresowo wykonywane badania spirometryczne, monitorowano objawy kliniczne. Na zakończenie badania, ponownie oceniano stan zdrowia dzieci wg tych samych kryteriów.

U wszystkich pacjentów po upływie 6 miesięcy uzyskano znaczną poprawę stanu zdrowia, wyrażającą się zmniejszeniem częstości występowania objawów dziennych i nocnych astmy. Zmniejszyło się również zapotrzebowanie na β_2 -mimetyki krótkodziałające. Po upływie 6 miesięcy u 8 dzieci astmę oceniono jako przewlekłą umiarkowaną (33,3%), zaś u 16 jako przewlekłą lekką (66,7%).

Grupę kontrolną stanowiło 27 zdrowych dzieci w tym 16 chłopców i 11 dziewcząt, w wieku 4 – 12 lat, średnio $9 \pm 2,6$ lat. Dzieci te nie były obciążone wywiadem w kierunku astmy oskrzelowej względnie innych chorób o tle alergicznym.

Na badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej Akademii Medycznej w Lublinie Nr: KE.- 0254/112/97.

Metody badań

Oznaczenia badanych parametrów wykonywano dwukrotnie. Po raz pierwszy na początku okresu obserwacji; po raz drugi po sześciu miesiącach nadzorowanego leczenia.

W osoczu krwi badanych dzieci oznaczano: stężenie dwualdehydu malonowego (MDA) metodą fluorymetryczną w oparciu o reakcję Yagi z kwasem tio-barbiturowym, stężenie witaminy E (wit. E) – metodą fluorymetryczną zmodyfikowaną przez Hansena i Warnicka. Całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza (TAS) oznaczano metodą kolorymetryczną przy pomocy zestawów firmy Randox. Aktywność enzymów peroksydazy glutationu (PGX) i dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) oznaczano metodami kolorymetrycznymi przy pomocy zestawów firmy Randox.

Uzyskane wyniki liczbowe poddano analizie statystycznej. Wszystkich obliczeń dokonano przy pomocy komputera klasy PC Pentium-100, wyposażonego w program statystyczny SIGMA STAT (Jendle Corporation). Istotność różnic między wartościami, w badanych grupach sprawdzano przy pomocy testu t-Studenta i testu Manna-Withney. Istotność różnic między poszczególnymi okresami badań sprawdzano za pomocą testów: t-Studenta dla zmiennych połączonych i testu Wilcoxon'a. Za istotne przyjęto te różnice, których prawdopodobieństwo zaistnienia w drodze przypadku nie przekroczyło 5%.

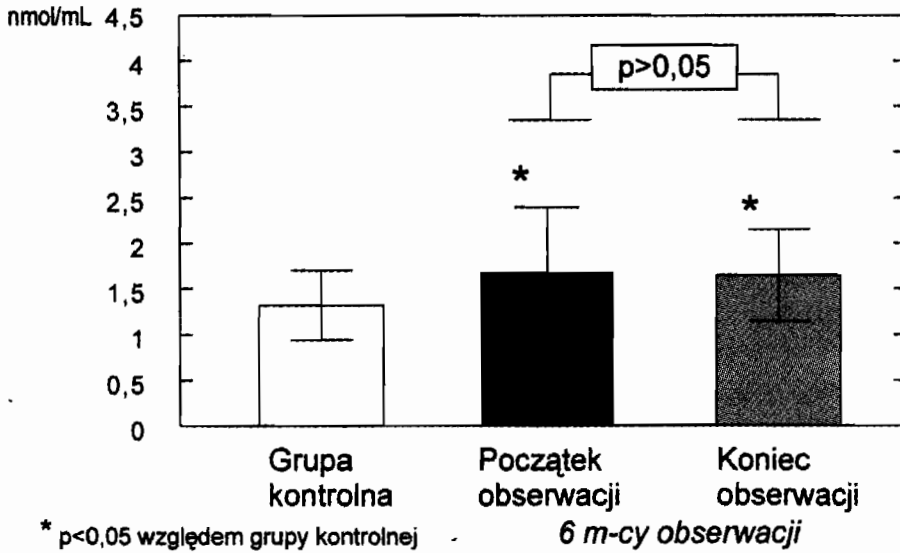
Wyniki badań

Stężenie dwualdehydu malonowego w osoczu / MDA /

U 27 zdrowych dzieci stężenie MDA wynosiło średnio $1,32 \pm 0,382$ nmol/mL. W grupie badanej na początku obserwacji średnie stężenie MDA wynosiło $1,67 \pm 0,722$ nmol/mL. i było o 0,35 nmol/mL wyższe w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest istotna ($p < 0,05$). Na koniec okresu obserwacji, po upływie sześciu miesięcy średnie stężenie MDA wynosiło $1,65 \pm 0,504$ nmol/mL i było o 0,33 nmol/mL wyższe w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest istotna ($p < 0,01$). Różnica stężeń MDA między badaniami, wstępnym i końcowym była nieistotna. (Rycina 1)

Stężenie witaminy E w osoczu /wit. E/

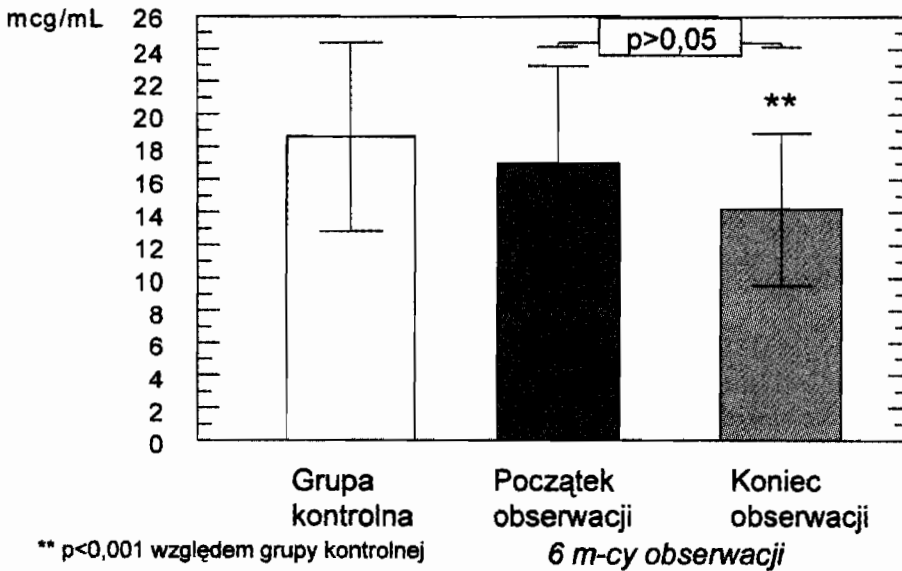
U 27 zdrowych dzieci stężenie Wit. E w osoczu wynosiło średnio $18,6 \pm 5,78$ mcg/mL. W grupie badanej na początku obserwacji średnie stężenie wit. E wynosiło $17,0 \pm 5,94$ mcg/mL i było o 1,6 mcg/mL niższe w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta nie jest istotna. Po upływie sześciu miesięcy średnie stęże-



Rycina 1. Analiza stężenia dwualdehydu malonowego w osoczu, u dzieci chorych na ciężką przewlekłą astmę oskrzelową w trakcie sześciomiesięcznej obserwacji.

Figure 1. Plasma contents of malonic dialdehyde in children with chronic severe bronchial asthma

nie wit. E wynosiło $14,2 \pm 4,65$ mcg/mL i było o 4,4 mcg/mL niższe w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest istotna ($p < 0,01$). Różnica średnich stężeń wit. E między badaniami, wstępnym i końcowym była nieistotna. (Rycina 2)

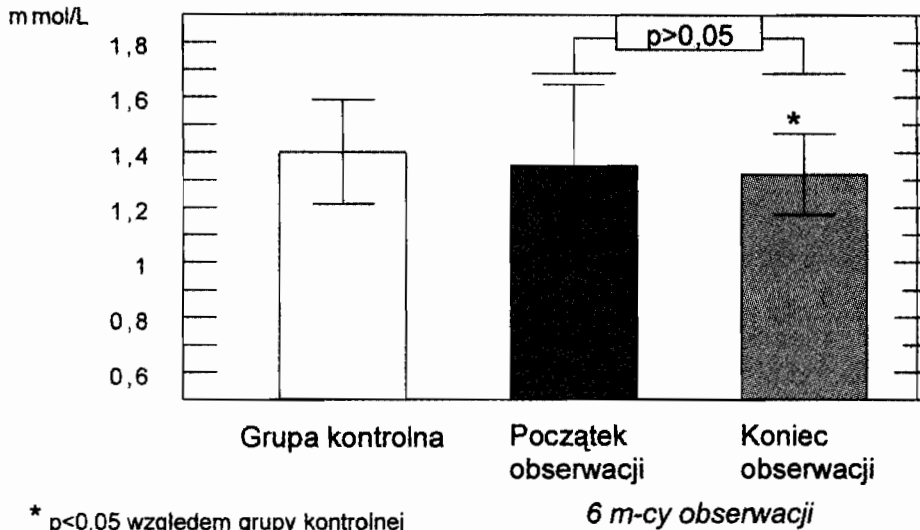


Rycina 2. Analiza stężenia witaminy E w osoczu, u dzieci chorych na ciężką przewlekłą astmę oskrzelową w trakcie sześciomiesięcznej obserwacji.

Figure 2. Plasma contents of vitamin E in children with chronic severe bronchial asthma

Całkowity potencjał antyoksydacyjny / TAS /

U 27 zdrowych dzieci wartość TAS wynosiła średnio $1,40 \pm 0,189$ mmol/L. W grupie badanej na początku obserwacji średnia wartość TAS wynosiła $1,35 \pm 0,297$ mmol/L i była o 0,05 mmol/L niższa w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest nieistotna. Po upływie sześciu miesięcy średnia wartość TAS wynosiła $1,32 \pm 0,147$ mmol/L i była o 0,08 mmol/L niższa w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest istotna ($p < 0,05$). Różnica średnich wartości TAS między badaniami, wstępnym i końcowym jest nieistotna. (Rycina 3)



Rycina 3. Analiza wartości całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza u dzieci chorych na przewlekłą astmę oskrzelową w trakcie sześciomiesięcznej obserwacji.
Figure 3. Total antioxidant status in children with chronic severe bronchial asthma during 6-month observation.

Aktywność peroksydazy glutationu we krwi / PGX /

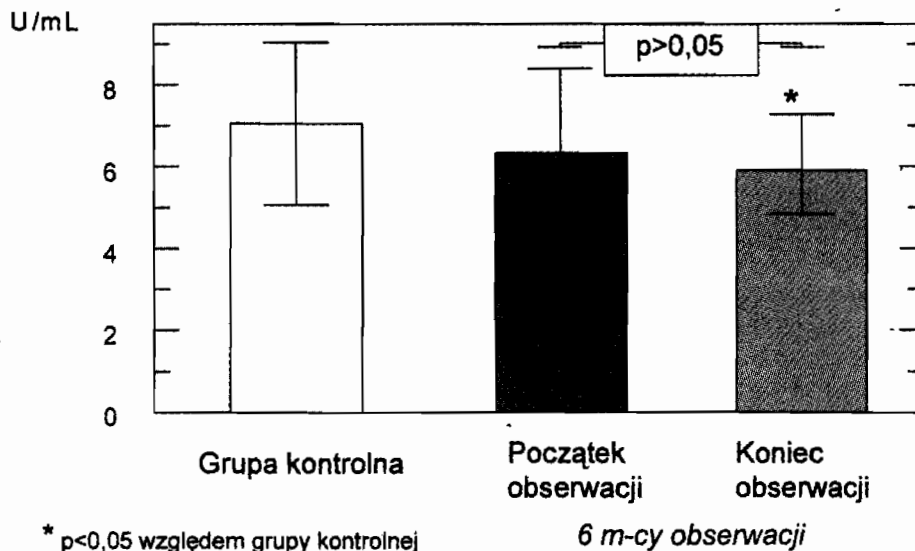
U 27 zdrowych dzieci aktywność PGX wynosiła średnio $7,06 \pm 1,99$ U/mL.

W grupie badanej na początku obserwacji średnia aktywność PGX wynosiła $6,34 \pm 2,06$ U/mL i była o 0,72 U/mL niższa w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest nieistotna. Po upływie sześciu miesięcy średnia aktywność PGX wynosiła $5,91 \pm 1,07$ U/mL i była o 1,15 U/mL niższa w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest istotna ($p < 0,05$). Różnica średnich aktywności PGX między badaniami, wstępnym i końcowym jest nieistotna. (Rycina 4)

Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej we krwi / SOD /

U 27 zdrowych dzieci aktywność SOD wynosiła średnio $95,3 \pm 21,0$ U/mL.

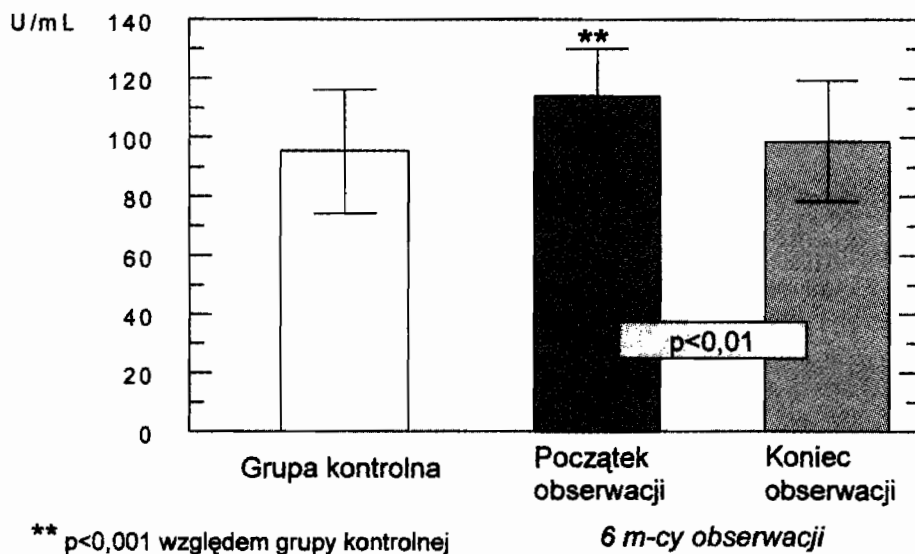
W grupie badanej na początku okresu obserwacji średnia aktywność SOD wynosiła $114,1 \pm 16,0$ U/mL i była o 18,8 U/mL wyższa w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta jest wysoce istotna ($p < 0,001$). Po upływie sześciu miesięcy średnia aktywność wynosiła $98,8 \pm 20,5$ U/mL i była o 3,5 U/mL wyższa



Rycina 4. Analiza aktywności peroksydazy glutationu we krwi, u dzieci chorych na ciężką przewlekłą astmę oskrzelową w trakcie sześciomiesięcznej obserwacji.

Figure 4. Glutathione peroxidase activity in blood in children with chronic severe bronchial asthma.

w porównaniu z grupą kontrolną; różnica ta nie jest istotna. W końcowym okresie aktywność SOD była istotnie niższa w porównaniu z badaniem wstępnym ($p < 0,01$). (Rycina 5)



Rycina 5. Analiza aktywności dysmutazy ponadtlenkowej we krwi, u dzieci chorych na ciężką przewlekłą astmę oskrzelową w trakcie sześciomiesięcznej obserwacji.

Figure 5. Superoxide dismutase activity in blood in children with chronic severe bronchial asthma.

łagodną, stwierdzili obniżenie aktywności frakcji erytrocytarnej PGX, jak i oznaczonej w surowicy.

W dostępnym piśmiennictwie jedynie Ward i wsp. [38] i Jarnour i wsp. [17] uzyskali odmienne wyniki i donoszą o zwiększonej aktywności PGX u dzieci chorych na astmę. Tłumaczą to wpływem stosowanych leków, względnie działaniem samego przewlekłego stresu oksydacyjnego.

Uzyskane wyniki wykazały, że aktywność PGX jest niższa u dzieci chorych na astmę niż u zdrowych. Dotyczy to pacjentów z astmą przewlekłą o różnym stopniu ciężkości, a w szczególności chorych w czasie zaostrzenia choroby. [27].

Wyniki badań własnych przemawiają za zaangażowaniem układu PGX w patogenezie astmy oskrzelowej. Przeprowadzone badania nie dają jednak odpowiedzi na pytanie czy obniżona aktywność PGX jest cechą charakterystyczną u chorych na astmę oskrzelową, czy jest tylko odbiciem niezwykle aktywnych procesów wolnorodnikowych. Wydaje się, że odpowiedź na to pytanie mogłyby przybliżyć badania uwzględniające równoczesną analizę aktywności PGX, stężenia selenu, jak również stężenia glutationu.

U badanych przez nas dzieci największą aktywność SOD stwierdzono na początku obserwacji, a więc wówczas kiedy dzieci wykazywały objawy astmy ciężkiej. Po okresie sześciomiesięcznego leczenia aktywność SOD istotnie się obniżyła. Może to świadczyć o tym, że aktywność SOD zwiększa się pod wpływem przewlekłego stresu oksydacyjnego. Novak i wsp. [24] oraz Powell i wsp. [29] badali dzieci z astmą w okresie bezobjawowym. Uzyskane przez nich wyniki są zbieżne z uzyskanymi przez nas na koniec okresu obserwacji, kiedy u dzieci stwierdzano objawy astmy umiarkowanej lub lekkiej. Zarówno w badaniach Novaka i wsp., Powell'a i wsp., jak i badaniach własnych aktywność SOD nie różniła się w sposób istotny od uzyskanej w grupach kontrolnych.

W grupie badanych dzieci obserwowano istotnie większą aktywność SOD w porównaniu z grupą kontrolną, jedynie na początku obserwacji kiedy pacjenci prezentowali objawy astmy przewlekłej ciężkiej. Tak więc wzrost aktywności SOD obserwowano jedynie u dzieci z ciężką, niewyrównaną astmą, u których występował przewlekły stres oksydacyjny.

Smith i wsp. [34] wykazali, że u chorych na astmę system antyoksydacyjny komórek układu oddechowego nie jest w pełni wydolny. Stwierdzili oni, że u chorych na astmę, aktywność SOD jest o 25% niższa. De Raeve i wsp. [30] podjęli próbę analizy zdolności antyoksydacyjnych komórek nabłonka oddechowego. Ich zdaniem w astmie jedynie cytoplazmatyczna frakcja SOD (Cu/Zn - SOD) jest obniżona, jednak ostatnie badania prowadzone w tym samym ośrodku [9] pokazują, że u chorych na astmę w czasie wczesnej fazy reakcji alergicznej, obniża się również aktywność zewnątrzkomórkowej frakcji SOD, co zmniejsza wydolność antyoksydacyjnego systemu obronnego i sprzyja uszkodzeniu tkanek przez reaktywne formy tlenu.

Jarjour i Calhoun [17] wykazali współzależność pomiędzy zwiększonym wydzielaniem RFT, a pogorszeniem czynności układu oddechowego. Podobną współzależność wykazali Cluzel i wsp. [8] oraz Neines i wsp. [23]. Autorzy ci uważają, że zwiększone wytwarzanie anionu nadadtlenkowego, koreluje z ciężkością astmy.

Przeprowadzone badania nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy u dzieci chorych na astmę niewydolność w zakresie układu antyoksydantów jest pierwotna, czy też występuje wtórnie jako wyraz narażenia organizmu na zwiększone wytwarzanie RFT w przebiegu astmy.

Mimo, iż dotychczasowe badania wykazują, że zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej uczestniczą w patogenezie astmy oskrzelowej, to ich rola biologiczna nie została ostatecznie określona. O ile nie budzi dziś zastrzeżeń traktowanie RFT jako substancji cytotoksycznych, to w dalszym ciągu nie jest znana ich rola w patogenezie zapalenia alergicznego. W piśmiennictwie dotyczącym przedmiotu znajdujemy przykłady występowania skomplikowanych współzależności pomiędzy różnymi cytokinami a RFT [10, 33, 36]. Prace te wytyczają kierunek przyszłych badań nad RFT. Mogłyby one wnieść nowe informacje do wiedzy o patogenezie astmy oskrzelowej.

Przeprowadzone badania upoważniają do stwierdzenia, że zaburzenia równowagi między oksydantami a antyoksydantami odgrywają niewątpliwą rolę w patogenezie astmy, jak również w modulowaniu jej przebiegu.

Wnioski

1. W astmie oskrzelowej niezależnie od fazy klinicznej choroby obserwowano nasilenie peroksydacji lipidów, co może stanowić dowód na obecność przetrwałego zapalenia w układzie oddechowym.
2. Obserwowane obniżenie stężenia witaminy E i aktywności peroksydazy glutationu potwierdza zaangażowanie układu antyoksydacyjnego w procesie chorobowym.

Piśmiennictwo

1. Aktualne zalecenia dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej wg Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report Publication No. 95-3659 January 1995. *Medycyna Praktyczna* 1995, 10, 7-30.
2. Antczak A., i wsp.: Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1997, 10, 1235-1241.
3. Barnes P. J.: Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free. Radic. Biol. Med.* 1990, 9, 235-243.
4. Bartosz G.: *Druga twarz tlenu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 1995.
5. Bibi H., i wsp.: Erythrocyte glutathione peroxidase activity in asthmatic children. *Ann. Allergy.* 1988, 61, 339-340.
6. Britton J.R., i wsp.: Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995, 151, 1383-1387.
7. Burney P.: The origins of obstructive airways disease. A role for diet? *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995, 151, 1292-1293.
8. Cluzel M., i wsp.: Enhanced alveolar cell luminol-dependent chemiluminescence in asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1987, 80, 195-201.
9. Comhair S. A. i wsp.: Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response. *Lancet* 2000, 355(9204), 624.
10. Demoly P., i wsp.: IFN- γ activates superoxide anion production in blood monocytes from allergic asthmatic patients. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 1995, 75, 162-166.
11. Flatt A., i wsp.: Reduced selenium in asthmatic subjects in New Zealand. *Thorax* 1990, 45, 95-99.
12. Forastiere F., i wsp.: Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. *Thorax* 2000, 55, 283-288.
13. Gratziau C. i wsp.: Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur. Respir. J.* 1999, 14, 897-901.
14. Grievink I. i wsp.: Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms in the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998, 53, 166-171.

15. Halliwell B., Gutteridge J. M.: Free radicals in biology and medicine. Clarendon Press, Oxford, 1985.
16. Jadot G., i wsp.: Etude des enzymes anti-oxydantes chez le malade asthmatique. Bull. Acad. Natle. Med. 1988, 172, 693-700.
17. Jarjour N. N., Calhoun W. J.: Enhanced production of oxygen radicals in asthma. J. Lab. Clin. Med. 1994, 123, 131-137.
18. Kelly F i wsp.: Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. Lancet 1999, 345(9177), 482-483
19. Malmgren R, i wsp.: Lowered glutathione-peroxidase activity in asthmatic patients with food and aspirin intolerance. Allergy 1986, 41, 43-45.
20. Malvy J-M. D., i wsp.: Oxidative metabolism and severe asthma in children. Clin. Chim. Acta. 1993, 218, 117-120.
21. Mattes J. i wsp.: NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. Eur. Respir. J. 1999,13:6, 1391-1395.
22. Misso N. L., i wsp.: Reduced glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients. Clin. Exp. Allergy. 1996, 26, 838-847.
23. Neijens H. J., i wsp.: Altered leukocyte response in relation to the basic abnormality in children with asthma and bronchial hyper-responsiveness. Am. Rev. Respir. Dis. 1984, 130, 744-747.
24. Novak Z., i wsp.: Examination of the role of oxygen free radicals in bronchial asthma in children. Clin. Chim. Acta. 1991, 201, 247-252.
25. Nowak D. Nadtlenek wodoru w powietrzu wydechowym jako miernik procesu zapalnego w drogach oddechowych. Pneumol. Alergol. Pol. 1997, 65, 557-562.
26. Owen St., i wsp.: Evidence of free-radical activity in asthma. N. Engl. J. Med. 1991, 325, 586-587
27. Postępski J. i wsp.: Oxidative stress in acute bronchial asthma in children. International Congress of Pediatrics Amsterdam 9-14 08. 1998, streszczenia, 243.
28. Postępski J., Opoka-Winiarska V., Tuskiewicz-Misztal E.: Znaczenie reakcji wolnorodnikowych w patogenezie wybranych schorzeń u dzieci. Pediaatria Polska 2000, LXXV (10), 767-776.
29. Powell C. V. E, i wsp.: Antioxidant status in asthma. Pediatr. Pulmonol. 1994, 18, 34-38.
30. De Raeve H. R., i wsp.: Decreased Cu, Zn - SOD activity in asthmatic airway epithelium: correction by inhaled corticosteroid in vivo. Am. J. Physiol. 1997, 272, L148-L154.
31. Rahman I., i wsp.: Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1996, 154, 1055-1060.
32. Rayman M.P. The importance of selenium to human health. Lancet 2000, 356(9225), 233-241.
33. Rusznak C i wsp.: Ozone- induced mediator release from human bronchial epithelial cells in vitro and the influence of nedocromil sodium. Eur. Respir. J. 1996, 9, 2298-2305.
34. Smith L. J., i wsp.: Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. Free. Radic. Biol. Med. 1997, 22, 1301-1307.
35. Strachan D. P. i wsp.: Ventilatory function and winter fresh fruit consumption in a random sample of British adults. Thorax 1991, 46, 624-629.
36. Trigginiani i wsp.: Characterisation of platelet-activating factor acetylhydrolase in human bronchoalveolar lavage. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1997, 156, 94-100.
37. Tuskiewicz-Misztal E., Opoka- Winiarska V., Postępski J.: Znaczenie antyutleniaczy zawartych w diecie dla prawidłowego rozwoju i zdrowia dziecka. Pediaatria Polska 2000, LXXV (5), 359-366.
38. Ward K. P. i wsp.: Blood selenium content and glutathione peroxidase activity in children with cystic fibrosis, coeliac disease, asthma, and epilepsy. Eur. J. Pediatr. 1984, 142, 23-24.
39. Zeman K.: Udział komórek żernych w procesach uszkodzenia tkanek. w: Zapalenie-patofizjologia i klinika. red. Tchórzewski H.: Medpress, Warszawa, 1998, 98-106.

Adres: Klinika Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie Dziecięcy Szpital Kliniczny, Ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin
 Wpłynęła: 28.03.01 r.