

# Ocena stężenia parametrów stresu oksydacyjnego u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy ze współistniejącym zakażeniem *Helicobacter pylori*

The assessment of oxidative stress parameter concentrations in children and youth with chronic gastritis and/or duodenitis and associated *Helicobacter pylori* infections

Rafał Czarnecki<sup>1</sup>, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska<sup>1</sup>, Józef Kędziora<sup>2</sup>, Jolanta Czuzejko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Biochemii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (4): 201–206

**Słowa kluczowe:** stres oksydacyjny, zakażenie *Helicobacter pylori*, dzieci, młodzież.

**Key words:** oxidative stress, *Helicobacter pylori* infection, children, youth.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, e-mail: klped@cm.umk.pl

## Streszczenie

**Wstęp:** Stres oksydacyjny to stan, w którym dochodzi do zwiększonej aktywności wolnych rodników tlenowych. Zaburzenie równowagi znacznego stopnia między układem utleniaczy i antyutleniaczy może prowadzić do nieodwracalnych zmian w organizmie oraz przyczynić się do uszkodzenia tkanek w różnych stanach chorobowych. Wolne rodniki (WR) to atomy lub cząsteczki mające na swoim ostatnim orbitalu jeden lub kilka wolnych (niesparowanych) elektronów, co czyni je cząstkami bardzo reaktywnymi. Powstają w procesach homologicznego rozrywania wiązań w cząsteczkach związków chemicznych lub w wyniku przenoszenia elektronów. Wchodzą one w reakcje z DNA, lipidami, węglowodanami i białkami, powodując zmiany ich budowy i funkcji wskutek przejścia elektronu.

**Cel:** Oznaczenie stężenia wybranych parametrów stresu oksydacyjnego (dialdehyd malonowy – MDA, anionorodnik ponadtlenkowy, tlenek azotu – NO) u dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *Helicobacter pylori* lub bez zakażenia.

**Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano grupę 114 pacjentów w wieku 10–18 lat (średnia 14,8 roku). Badanych podzielono na następujące grupy: I – dzieci i młodzież chorzy na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy oraz ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori* (n=23), II – dzieci i młodzież chorzy na przewlekłe zapalenie

## Abstract

**Introduction:** Oxidative stress is a state of increased activity of oxygen free radicals which can lead to irreversible changes in the organism and tissue damage in various diseases. Reactive oxygen species (ROS) react with DNA, lipids, carbohydrates and proteins, damaging them by electron shift which leads to structural and functional changes. ROS produced in excess can damage cells, especially the intima of vessels. They also initiate peroxidation of fatty acids, destruction of lipid hydroxides and arachidic acid metabolites generation. This situation leads to the destruction of cell walls. Besides ROS increase, aggregation and denaturation of proteins occurs, leading to humoral resistance mechanism dysfunction of complement and immunoglobulins.

**Aim:** The aim of the study was to assess concentrations of pro-oxidative factors (malonyldialdehyde in erythrocytes, superoxide radical anion in the blood, and nitric oxide in the blood) in chosen diseases of the digestive tract.

**Material and methods:** 114 patients between 10 and 18 years of age (mean age 14.8 years) were divided into 4 groups: I – children and youth with chronic gastritis and/or duodenitis and associated *Helicobacter pylori* infection (n=23), II – children and youth with chronic gastritis and/or duodenitis and without associated *H. pylori* infection (n=24), III – control group – children and youth where mentioned diseases and other chronic dysfunctions and acute inflammation were excluded (n=67). Results were statistically analyzed.

błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy bez współistniejącego zakażenia *H. pylori* (n=24), III – grupa porównawcza – dzieci i młodzież, u których wykluczono powyższe stany chorobowe oraz inne choroby przewlekłe, bez cech ostrego stanu zapalnego (n=67).

**Wyniki:** Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną w zakresie stężeń czynników prooksydacyjnych.

**Wnioski:** Na podstawie uzyskanych wyników badań wydaje się, że czynniki prooksydacyjne nie odgrywają istotnej roli w patogenezie przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia u dzieci i młodzieży. W związku z rozbieżnościami wyników prac innych autorów oraz badań własnych istnieje konieczność prowadzenia dalszych studiów w tym kierunku.

## Wstęp

Stres oksydacyjny to stan, w którym dochodzi do zwiększonej aktywności wolnych rodników tlenowych. Rozwija się on w następstwie zaburzeń równowagi między produkcją a usuwaniem toksycznych pochodnych tlenu. Zaburzenie równowagi znacznego stopnia między układem utleniaczy i antyutleniaczy może prowadzić do nieodwracalnych zmian w organizmie oraz przyczyniać się do uszkodzenia tkanek w różnych stanach chorobowych [1–3].

Wolne rodniki (WR) to atomy lub cząsteczki mające na swoim ostatnim orbitalu jeden lub kilka wolnych (niesparowanych) elektronów, co czyni je cząstkami bardzo reaktywnymi. Powstają w procesach homologicznego rozrywania wiązań w cząsteczkach związków chemicznych lub w wyniku przenoszenia elektronów [4]. Wchodzą w reakcje z DNA, lipidami, węglowodanami i białkami, powodując zmiany ich budowy i funkcji w wyniku pobrania elektronu [5, 6].

Życie wszystkich organizmów tlenowych zależy od tlenu, który wykorzystywany jest do wytwarzania energii w postaci adenozyntrifosforanu (ATP). Jednak mały odsetek pochłoniętego tlenu (maks. 5%) podlega przemianie, która jest dla ustroju bardzo niekorzystna, gdyż w jej wyniku powstają WR powodujące uszkodzenie wielu składników komórki [7–11].

Głównymi WR są anionorodnik ponadtlenkowy ( $O_2^-$ ) i rodnik wodorotlenkowy (hydroksylowy) ( $OH^\cdot$ ) – najbardziej reaktywny i toksyczny, natomiast nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ) oraz tlen singletowy ( $^1O_2$ ) (powstający w wyniku wzbudzenia cząsteczki tlenu) noszą wspólną nazwę reaktywnych form tlenu (RFT) [6].

W stanach fizjologicznych źródłem RFT są procesy oddechowe przebiegające w mitochondriach, gdzie WR biorą udział w biologicznych reakcjach utleniania i redukcji w łańcuchu oddechowym oraz odtwarzaniu źródeł energii w postaci wysokoenergetycznych związków fosforowych. W łańcuchu oddechowym ok. 5% transportowa-

**Results:** No statistically significant differences between the study groups and control group in concentrations of pro-oxidative parameters were found.

**Conclusions:** On the basis of obtained results it is suggested that pro-oxidative parameters do not play a role in chronic gastritis and/or duodenitis with or without *H. pylori* infection pathogenesis in children and youth. Due to the discrepancy between other authors' studies and our study there is a need for further studies of this problem.

nych na tej drodze elektronów wchodzi w reakcje z tlenem cząsteczkowym, generując  $O_2^-$  [6]. Reaktywne formy tlenu biorą także udział w transporcie tlenu przez hemoglobinę, w aktywacji cytochromu P450, fagocytozie drobnoustrojów, regulacji przepływu krwi przez narządy wewnętrzne oraz odtruwaniu organizmu z substancji toksycznych. Reaktywne formy tlenu, biorące udział w procesie fagocytozy drobnoustrojów jako element systemu oksydaz dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH) w błonach komórkowych fagocytów i neutrofilii, są czynnikiem obrony organizmu. Wytwarzane w nadmiarze mogą uszkadzać komórki, w szczególności śródbłonna naczyń krwionośnych, oraz tkanki organizmu. Inicjują peroksydację wielonasyconych i zestyfikowanych kwasów tłuszczowych, powodują rozkład wodorotlenków lipidowych, nagromadzenie toksycznych metabolitów tej reakcji oraz generację metabolitów kwasu arachidonowego. Prowadzi to do uszkodzenia błon komórkowych. Ponadto RFT wzmagają agregację i denaturację białka, w wyniku czego dochodzi do zaburzeń humoralnych mechanizmów odpornościowych układu dopełniacza i immunoglobulin [3].

Tlen działa również niekorzystnie na błony komórkowe. Może dochodzić do wbudowania cząsteczki tlenu w strukturę lipidów błonowych. Rodniki lipidowe po połączeniu z tlenem tworzą rodniki nadtlenkowe lipidów, które mogą reagować z innymi lipidami błon komórkowych, generując kolejne rodniki lipidowe oraz wodoronadtlenek lipidów. Wodoronadtlenki lipidów są mniej hydrofilne niż same lipidy, a ich obecność w błonach powoduje zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych dla protonów i innych jonów, a w przypadku wewnętrznych błon mitochondrialnych zmniejsza poziom fosforylacji tlenowej. Dodatkowymi elementami uszkadzającymi błony komórkowe przez udział w procesie peroksydacji lipidów tych błon są anionorodnik ponadtlenkowy oraz jony żelaza [12]. Wskaźnikiem intensywności procesów peroksydacji lipidów jest dialdehyd

malonowy (MDA) – jeden z końcowych produktów peroksydacji lipidów, często oznaczany w wielu badaniach dotyczących zagadnień stresu oksydacyjnego oraz peroksydacji lipidów [13–15].

## Cel

Celem pracy było oznaczenie stężenia wybranych parametrów stresu oksydacyjnego u dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *Helicobacter pylori* lub bez zakażenia.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano grupę 114 pacjentów w wieku 10–18 lat (średnia 14,8 roku), diagnozowanych i leczonych w Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Badanych podzielono na następujące grupy:

- I – dzieci i młodzież chorzy na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy oraz ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori* (n=23, średnia wieku 14,9 roku),
- II – dzieci i młodzież chorzy na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy bez współistniejącego zakażenia *H. pylori* (n=24, średnia wieku 14,8 roku),
- III – grupa porównawcza – dzieci i młodzież, u których wykluczono powyższe stany chorobowe oraz inne choroby przewlekłe, bez cech ostrego stanu zapalnego [w badaniach laboratoryjnych prawidłowe wykładniki stanu zapalnego – leukocyty (WBC), białko C-reaktywne (CRP), (n=67, średnia wieku 14,8 roku)].

Rozpoznanie chorób oraz kwalifikację do grup badanych przeprowadzono zgodnie z przyjętymi kryteriami diagnostycznymi.

Każdemu pacjentowi pobierano krew pełną o godz. 8.00. Oznaczono stężenia produktów peroksydacji lipidów – związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS)-MDA w erytrocytach metodą Placera i wsp., anionorodnika ponadtlenkowego uwalnianego przez aktywowane granulocyty we krwi pełnej metodą Bellavite i wsp. oraz tlenu azotu (NO) we krwi reakcją Griessa wg Marletta i wsp.

## Wyniki

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic średnich stężeń MDA w grupie I w stosunku do grupy porównawczej. Podobnie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic średnich stężeń MDA w grupie II w stosunku do grupy porównawczej (tab. I). Nie stwierdzono także statystycznie istotnych różnic średnich stężeń anionorodnika ponadtlenkowego w grupie I w stosunku do grupy porównawczej oraz w grupie II w stosunku do grupy porównawczej (tab. II). Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy w zakresie średnich stężeń NO między pacjentami z grupy I w stosunku do grupy porównawczej oraz między pacjentami z grupy II w stosunku do grupy porównawczej (tab. III).

## Omówienie

Zakażenie błony śluzowej żołądka przez *H. pylori* powoduje nacieczenie śluzówki żołądka przez neutrofile, które generują WR tlenowe oraz czynnik aktywujący płytki (ang. *platelet activating factor* – PAF) wpływający na uwalnianie tromboksanu A<sub>2</sub>, a ten z kolei bierze udział w procesie wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Wszystkie te zjawiska prowadzą do zmniejszenia przepływu naczyniowego, co stwarza korzystne warunki do rozwoju owrzodzeń [16, 17].

Zaburzenia metabolizmu tlenowego w błonie śluzowej żołądka [18, 19] mogą prowadzić do powstania za-

**Tabela I.** Porównanie stężenia dialdehydu malonowego w poszczególnych grupach

**Table I.** Comparison of concentration of malonyldialdehyde in groups

Grupa	Dialdehyd malonowy			Normalność (test Shapiro-Wilka)		
	n	średnia ( $\mu\text{mol/g Hb}$ )	SD	W	W <sub>kr</sub>	normalność
I	14	0,28	0,05	0,876	0,874	tak
II	13	0,33	0,12	0,831	0,866	nie
III	25	0,30	0,06	0,948	0,918	tak
IV	24	0,26	0,04	0,967	0,916	tak
V	68	0,29	0,05	–	–	tak
test Kruskala-Wallis ( $\chi^2_{kr} = 9,49$ )	H	8,29				
	p	0,08 (NS)				

SD – odchylenie standardowe, NS – nieistotne statystycznie, W, W<sub>kr</sub> – współczynniki testu Shapiro-Wilka, W > W<sub>kr</sub> – rozkład normalny

**Tabela II.** Porównanie stężeń anionorodnika ponadtlenkowego w poszczególnych grupach**Table II.** Comparison of concentration of superoxide radical anion in groups

Grupa	Anionorodnik			Normalność (test Shapiro-Wilka)		
	n	średnia	SD	W	W <sub>kr</sub>	normalność
I	14	182,2	84,4	0,919	0,874	tak
II	13	231,8	156,8	0,905	0,866	tak
III	25	231,4	118,2	0,937	0,918	tak
IV	24	246,7	105,8	0,939	0,916	tak
V	67	234,4	114,3	–	–	tak
test Bartletta ( $\chi^2_{kr}=9,49$ )	$\chi^2$	5,12				
	p	0,27 (NS)				
test ANOVA ( $F_{kr}=2,44$ )	F	0,74				
	p	0,56 (NS)				

SD – odchylenie standardowe, NS – nieistotne statystycznie, W, W<sub>kr</sub> – współczynniki testu Shapiro-Wilka, W > W<sub>kr</sub> – rozkład normalny

**Tabela III.** Porównanie stężenia tlenu azotu w poszczególnych grupach**Table III.** Comparison of concentration of nitric oxide in groups

Grupa	Tlenek azotu			Normalność (test Shapiro-Wilka)		
	n	średnia	SD	W	W <sub>kr</sub>	normalność
I	12	1,39	0,76	0,940	0,859	tak
II	13	1,88	2,17	0,691	0,866	nie
III	24	1,69	1,14	0,885	0,916	nie
IV	24	1,27	0,95	0,928	0,916	tak
V	68	1,69	1,37	–	–	tak
test Kruskala-Wallis ( $\chi^2_{kr}=9,49$ )	H	2,35				
	p	0,67 (NS)				

SD – odchylenie standardowe, NS – nieistotne statystycznie, W, W<sub>kr</sub> – współczynniki testu Shapiro-Wilka, W > W<sub>kr</sub> – rozkład normalny

palenia błony śluzowej żołądka. Dotychczas potwierdzono udział czynników prooksydacyjnych w niektórych chorobach przewodu pokarmowego [20, 21].

Bała i wsp. [20] oznaczali stężenia MDA u dzieci w wieku 6–14 lat chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Przed leczeniem średnie jego stężenie (w erytrocytach i osoczu) było znamienne statystycznie większe w grupie badanej niż w porównawczej. Po leczeniu u pacjentów z poprawą kliniczną stężenie MDA zmniejszyło się w stosunku do grupy porównawczej. Natomiast u osób, u których nie obserwowano poprawy klinicznej, średnie jego stężenie jeszcze zwiększyło się w stosunku do wartości przed leczeniem.

W badaniach Klupińskiej i wsp. [21] u chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka z towarzyszącym zakażeniem *H. pylori* stwierdzono zwiększone stężenie MDA eradykacją *H. pylori* zarówno przed eradykacją *H. pylori*, jak i po 6 tyg. po eradykacji. Podobne wyniki (zwiększone stężenie MDA zarówno

przed eradykacją *H. pylori*, jak i po 6 tyg. eradykacji) uzyskano w grupie dorosłych z chorobą wrzodową dwunastnicy ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori* [22].

W innych badaniach Klupińskiej i wsp. [23] oznaczano stężenie MDA u osób dorosłych narażonych na kancerogenne działanie środowiska (mieszkańcy dużej aglomeracji) z zakażeniem *H. pylori* oraz bez zakażenia i porównywano otrzymane wyniki z wynikami z grupy porównawczej (pacjenci niebędący pod wpływem szkodliwych czynników, z zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia). W grupie osób narażonych na środowiskowe czynniki kancerogenne i jednocześnie zakażonych *H. pylori* stężenie MDA w surowicy było największe. U osób zakażonych i niebędących pod wpływem szkodliwych czynników środowiskowych jego stężenie było znacznie większe niż u osób bez zakażenia *H. pylori* w obrębie tej samej grupy, a mniejsze niż u pacjentów niezakażonych *H. pylori* i narażonych na czynniki szkodliwe. Jednocześnie nie wykazano statystycznie istotnych różnic

między grupą porównawczą z zakażeniem *H. pylori* a grupą osób narażonych czynniki szkodliwe bez współistniejącego zakażenia *H. pylori*.

Ignyś i wsp. [24], badając stężenia MDA oraz  $H_2O_2$  u dzieci chorych na zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz chorobę wrzodową, wykazali zwiększone stężenia MDA oraz  $H_2O_2$  u dzieci chorych na zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori*, szczególnie u dzieci z chorobą wrzodową. Po leczeniu ranitydyną stężenia MDA nadal były zwiększone, natomiast stężenia  $H_2O_2$  uległy zmniejszeniu.

W 2004 r. Ignyś i Krauss [25] przeprowadził badania dzieci w wieku 8–18 lat (A – dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka i współistniejącym zakażeniem *H. pylori*, B – dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka i zakażeniem *H. pylori* ze współistniejącą nadwrażliwością pokarmową, C – dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka bez zakażenia *H. pylori*, D – dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka bez zakażenia *H. pylori* z nadwrażliwością pokarmową). Oceniały stężenie NO w surowicy w grupach badanych oraz porównawczej (dzieci bez wymienionych chorób), przed leczeniem eradykacyjnym *H. pylori*, a także w 6 tyg. po leczeniu. Wykazały u wszystkich badanych, niezależnie od czynnika sprawczego, większe wyjściowe stężenia NO w stosunku do grupy porównawczej (dzieci zdrowe) oraz znamienne statystycznie różnice wartości przed leczeniem i po nim. Największe stężenia NO przed leczeniem stwierdzono u dzieci z zakażeniem *H. pylori* ze współistniejącą nadwrażliwością pokarmową. Po leczeniu obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie u dzieci w grupie B i C, jednak w żadnej z badanych grup dzieci nie uzyskano normalizacji stężenia badanego parametru.

Kędziora-Kornatowska i wsp. [26] w badaniach u pacjentów dorosłych z chorobą wrzodową żołądka i/lub dwunastnicy wykazali większe stężenie MDA w stosunku do grupy porównawczej, natomiast nie obserwowali różnic stężeń anionorodnika ponadtlenkowego między grupą pacjentów badanych a grupą porównawczą.

Jak wynika z powyższych badań, w chorobach zapalnych błony śluzowej żołądka oraz dwunastnicy, zakażeniu *H. pylori*, w większości przypadków dochodzi do zwiększonej produkcji czynników prooksydacyjnych, w szczególności produktów peroksydacji lipidów – MDA.

W badaniach własnych określono stężenia kilku czynników prooksydacyjnych, m.in. anionorodnika ponadtlenkowego uwalnianego przez aktywowane granulocyty, MDA w erytrocytach oraz NO w surowicy u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stężeniami wymienionych czynników prooksydacyjnych w żadnej z grup badanych

w stosunku do grupy porównawczej. Wyniki badań własnych nie korelowały z obserwacjami poczynionymi wcześniej przez innych badaczy. Trudno jest wytłumaczyć różnice między tymi badaniami. Zaobserwowano wprawdzie większe średnie stężenia MDA w grupie II i III w stosunku do grupy porównawczej, jednak w badaniu statystycznym nie uzyskano istotności dla tej różnicy. Założono brak istotnej różnicy przy  $p > 0,05$ , natomiast obliczona wartość  $p$  wyniosła 0,08. Zatem istnieje niskie prawdopodobieństwo (8%), iż popełni się błąd, odrzucając hipotezę o nieistotności statystycznej tej różnicy. Być może przy porównaniu liczniejszych grup badanych wykazano by różnice statystyczne.

## Wnioski

1. Na podstawie uzyskanych wyników badań wydaje się, że czynniki prooksydacyjne nie odgrywają istotnej roli w patogenezie przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia u dzieci i młodzieży.
2. W związku z rozbieżnościami wyników prac innych autorów oraz badań własnych istnieje konieczność prowadzenia dalszych studiów w tym kierunku.

## Piśmiennictwo

1. Olędzki R, Kędziora-Kornatowska K. Mechanizmy antyoksydacyjne w organizmie człowieka. Valetudinaria – Post Med Klin Wojsk 2006; 11: 15-20.
2. Postępski J, Opoka-Winiarska V, Tuszkiewicz-Misztal E. Znaczenie reakcji wolnorodnikowych w patogenezie wybranych schorzeń u dzieci. Pediatr Pol 2000; 75: 767-76.
3. Szlachowska M, Abdelrazek S, Zonenberg A, Kinałska I. Rola stresu oksydacyjnego w procesach chorobowych. Terapia 2002; 10: 19-22.
4. Liczmański AE. Toksyczność tlenu. Uszkodzenie żywych komórek. Post Biochem 1988; 34: 273-91.
5. Królikowska A, Kędziora-Kornatowska K, Kornatowski T i wsp. Znaczenie melatoniny w procesie starzenia się i onkogenezy. Post Med Klin Wojsk 2005; 10: 17-20.
6. Olędzki R, Kędziora-Kornatowska K. Wpływ stresu oksydacyjnego na wybrane procesy fizjologiczne i patologiczne w organizmie człowieka. Valetudinaria – Post Med Klin Wojsk 2006; 11: 21-9.
7. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. Progr Neurobiol 1998; 56: 359-84.
8. Reiter RJ, Melchiori D, Sewerynek E i wsp. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. J Pineal Res 1995; 18: 1-11.
9. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. Mech Ageing Dev 2002; 123: 1007-19.
10. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C i wsp. Actions of melatonin in reduction of oxidative stress. J Biomed Sci 2000; 7: 444-58.
11. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B i wsp. Melatonin a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects

- of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann NY Acad Sci* 1994; 17: 419-20.
12. Karasek M, Lewiński A, Reiter RJ. Melatonina: znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne. *Endokrynol Pol* 2001; 52: 81-100.
  13. Bała G, Czerwionka-Szaflarska M, Chrobot AM. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych w przebiegu zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy u dzieci. *Przegl Pediatr* 2000; 30: 28-33.
  14. Gawęł S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Dialdehyd malonowy (MDA) jako wskaźnik procesów peroksydacji lipidów w organizmie. *Wiad Lek* 2004; 57: 456-61.
  15. Ignyś I, Krauss H, Malewski W i wsp. Wpływ leczenia 5ASA na wykładniki stresu oksydacyjnego u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelita grubego. *Nowa Pediatr* 2003; 7: 99-103.
  16. Konturek PC, Konturek SJ. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastro-duodenal secretion and in pathogenesis of peptic ulcer and gastritis. *J Physiol Pharmacol* 1994; 45: 333-50.
  17. Salim AS. The relationship between *Helicobacter pylori* and oxygen-derived free radicals in the mechanism of duodenal ulceration. *Intern Med* 1993; 32: 359-64.
  18. Czerwionka-Szaflarska M, Bała G, Drewa G i wsp. Rodniki tlenowe jako mediatory patofizjologii żołądkowo-jelitowej. *Gastroenterol Pol* 1997; 4: 303-6.
  19. Karbownik M. Potencjal anticarcinogenic action of melatonin and other antioxidants mediated by antioxidative mechanism. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23: 39-44.
  20. Bała G, Czerwionka-Szaflarska M, Drewa G i wsp. Plasma and erythrocyte malondialdehyde concentrations in children with chronic gastroduodenitis. *Med Sci Monitor* 1996; 2: 469-73.
  21. Klupińska G, Chojnacki J, Dziki A i wsp. Wpływ zakażenia *Helicobacter pylori* na metabolizm tlenowy w błonie śluzowej żołądka. *Gastroenterol Pol* 1997; 4: 577-81.
  22. Klupińska G, Chojnacki J, Jajte J i wsp. Wpływ leczenia przeciwbakteryjnego na metabolizm tlenowy w błonie śluzowej żołądka u osób z chorobą wrzodową dwunastnicy. *Lek Wojsk* 1998; 74: 509-14.
  23. Klupińska G, Mordalska A, Walecka E i wsp. Ocena wybranych parametrów metabolizmu tlenowego u osób zamieszkałych w dużej aglomeracji miejskiej potencjalnie narażonych na pewne czynniki o działaniu rakotwórczym i zakażonych *Helicobacter pylori*. *Med Pr* 2003; 54: 549-53.
  24. Ignyś I, Krauss H, Majewski P i wsp. Wpływ leczenia ranitydyną na wykładniki stresu oksydacyjnego u dzieci w stanach zapalnych błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz chorobie wrzodowej. *Gastroenterol Pol* 1999; 6: 285-92.
  25. Ignyś I, Krauss H. Tlenek azotu u dzieci z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka. *Pediatr Współcz* 2004; 6: 241-8.
  26. Kędziora-Kornatowska K, Tkaczewski W, Błaszczuk J i wsp. Oxygen metabolism in blood of patients with gastric and duodenal ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 246-9.