

# Obecność swoistych przeciwciał IgE dla alergenów tytoniu u chorych z alergią atopową

## Tobacco specific IgE in atopic patients

JOANNA TOMASZEWICZ <sup>1/</sup>, ALICJA RĄCZKA <sup>2/</sup>, ELŻBIETA ŁUCZAK <sup>1/</sup>

<sup>1/</sup> Poradnia Alergologiczna Polikliniki, Centralny Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

<sup>2/</sup> Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Centralny Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

W ostatnich latach pojawiły się prace, które pozwalają sądzić, że rola dymu tytoniowego w patogenezie chorób układu oddechowego może być bardziej złożona niż do niedawna przypuszczano. Zwrócono uwagę, że tytoń może pełnić rolę alergenu, ponieważ posiada zdolność do indukcji wytwarzania swoistych przeciwciał klasy IgE.

Celem pracy była ocena częstości występowania uczulenia na tytoń u chorych na astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa oraz POChP. Badaniem objęto 70 osób atopowych, w tym 34 chorych na atopową astmę oskrzelową, 46 osób chorych na alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa oraz 30 osób nieatopowych, w tym 20 chorych na POChP i 10 zdrowych ochotników. U badanych analizowano palenie tytoniu obecnie i w przeszłości, bierne narażenie na działania dymu tytoniowego, tolerancję dymu tytoniowego. U wszystkich wykonano testy skórne oraz oznaczono w surowicy stężenie całkowitej IgE oraz swoistych IgE dla alergenów tytoniu metodą fluoroimmunoenzymatyczną.

W grupie osób atopowych u 12 chorych (17%) stwierdzono obecność w surowicy swoistych IgE dla alergenów tytoniu w klasach od 1 do 3. Przeciwciała te częściej stwierdzano u chorych na atopową astmę oskrzelową niż alergiczny nieżyt nosa. W grupie osób nieatopowych u żadnej nie stwierdzono sIgE dla alergenów tytoniu. Chorzy, u których stwierdzono obecność swoistych IgE dla tytoniu wykazywali gorszą tolerancję dymu tytoniowego, mimo podobnej ekspozycji na palenie tytoniu w porównaniu z osobami z grupy bez sIgE. *Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1), 55-60*

**Słowa kluczowe:** swoiste IgE, tytoń, astma, POChP, nieżyt nosa

Recent years have shown that tobacco can play the role of allergen, due to its ability to induce specific IgE in serum. The aim of the study was to evaluate the prevalence of sensitization to tobacco in patients suffering from asthma, and allergic rhinitis comparing with patients with COPD and healthy controls.

The study was carried out in 100 subjects divided into 2 groups: I group (n = 70) atopic adults, 34 patients with atopic asthma and 46 patients with seasonal or perennial rhinitis, II group (n = 30) nonatopic adults, 20 patients with COPD and 10 healthy controls.

Skin prick tests and total IgE and specific IgE (sIgE) to tobacco leaf using fluoroimmunoenzymatic method were performed on all patients. Among all patients passive and active smoking, tolerance to tobacco smoke and other sensitization were analyzed.

In group I in 12 subjects (17%) positive sIgE to tobacco in serum occurred between first and third class. Sensitization to tobacco in examined group occurred more frequently in asthma than in rhinitis patients. In group II (nonatopic adults) negative sIgE to tobacco was observed in all subjects.

Patients sensitized to tobacco were characterized with worse tolerance for tobacco smoke while the exposure to smoking was comparable in both sensitized and non-sensitized groups.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1), 55-60*

**Key words:** specific IgE, tobacco, asthma, rhinitis, COPD

Palenie tytoniu jest istotnym problemem społecznym w Polsce. Dotyczy 47% mężczyzn oraz 23% kobiet w wieku powyżej 16 lat. Problem ten dotyczy również dzieci. Szacuje się, że dzieci w Polsce wypalają rocznie od 3 do 4 mld sztuk papierosów. Codziennie zaczyna palić około 500 nieletnich chłopców i dziewcząt. Palenie tytoniu jest najważniejszą przyczyną przedwczesnej umieralności w naszym kraju, głównie w wyniku chorób układu oddechowego oraz układu krążenia. Negatywne skutki tego nałogu nie są ograniczone jedynie do samych palaczy. Ba-

dania statystyczne wykazują, że bierne narażenie na działanie dymu tytoniowego również podnosi ryzyko wystąpienia raka płuc i chorób serca u osób niepalących [2,12].

Szkodliwość palenia tytoniu rozpatrywana jest głównie w kontekście bezpośredniego toksycznego działania składników dymu tytoniowego. Dym tytoniowy składa się z prawie 4000 związków chemicznych, z tego ponad 40 to substancje rakotwórcze. Niektóre z nich, np. fenole, czy ciała smołowate działają bezpośrednio uszkadzająco na nabłonek rzęskowy dróg oddechowych [13].

Palenie tytoniu jest głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuc oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [7,39]. Sprzyja również rozwojowi chorób alergicznych, w tym astmy oskrzelowej. Na dzień dzisiejszy nie są poznane dostatecznie mechanizmy szkodliwości palenia tytoniu w astmie oskrzelowej. Dym tytoniowy postrzegany jest jako czynnik nieswoisty, adjuwant, który ułatwia rozwój choroby, natomiast nie jest czynnikiem sprawczym schorzenia [16,24]. W ostatnich latach pojawiły się jednak prace, które pozwalają sądzić, że rola dymu tytoniowego w patogenezie chorób układu oddechowego może być bardziej złożona niż do niedawna przypuszczano. Zwrócono uwagę, że tytoń może pełnić rolę alergenu, ponieważ posiada zdolność do indukcji wytwarzania swoistych przeciwciał IgE [25].

Dlatego też celem pracy była ocena częstości występowania uczulenia na tytoń u chorych na astmę oskrzelową, nieżyt nosa i POChP.

## PACJENCI I METODY

Badanie przeprowadzono losowo wśród pacjentów, zgłaszających się do Poradni, którzy wyrazili zgodę na wyżej wymienione badanie oraz wśród zdrowych ochotników. Badaniem objęto 100 osób, które podzielono na 2 grupy: Grupę I stanowiły osoby atopowe (n=70), (40 kobiet, 30 mężczyzn) w wieku średnio 31 (SD ± 13) lat,

w tym 34 chorych na atopową astmę oskrzelową oraz 46 chorych na alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (23 – nieżyt całoroczny, 13 – nieżyt sezonowy). Grupę II stanowiły osoby nieatopowe (n=30) (16 kobiet, 14 mężczyzn) w wieku średnio 44 (SD ± 18) lat, w tym 20 chorych na POChP oraz 10 zdrowych ochotników.

Głównym kryterium podziału na grupę atopową i nieatopową były wyniki testów skórnych metodą punktową z podstawowymi alergenami inhalacyjnymi oraz całkowite stężenie IgE w surowicy. Kwalifikację do poszczególnych grup chorobowych przeprowadzono na podstawie badania klinicznego (podmiotowego i przedmiotowego), testów alergologicznych i badania spirometrycznego. W celu usystematyzowania danych opracowano szczegółową ankietę wywiadu medycznego. Wśród badanych analizowano palenie tytoniu obecnie i w przeszłości, bierne narażenie na działanie dymu tytoniowego, tolerancję dymu tytoniowego, uczulenia na alergeny całoroczne i sezonowe, ze szczególnym uwzględnieniem roztoczy kurzu domowego i pyłków chwastów (bylicy).

U wszystkich chorych wykonano testy skórne metodą nakłucia naskórka (Allergopharma, Niemcy) z alergenami inhalacyjnymi, u części również z alergenami pokarmowymi. U wszystkich oznaczano w surowicy całkowite stężenie IgE oraz swoiste IgE (sIgE) dla alergenów tytoniu (*tobacco leaf*) metodą fluoroenzymatyczną (FEIA), przy użyciu aparatu UniCAP (Pharmacia, Szwecja).

Tabela I. Charakterystyka podgrupy 1 – sIgE tytoń (+)

Wiek (lat)	płeć	choroba	palenie czynne	palenie bierne	tolerancja dymu	tIgE (kU/l)	sIgE (kU/l)	klasa sIgE (tytoń)	inne uczulenia	dolegliwości całoroczne
40	M	astma	nie	nie	zła	516	5,5	3	pyłki chwastów (bylicy), kwiatów	tak
48	K	astma	nie	tak	zła	424	2,6	2	roztocza, pyłki drzew, traw	tak
21	M	astma	tak	tak	zła	106	1,5	2	sierści, pyłki drzew, traw, kwiatów, chwastów (bylicy)	tak
18	M	astma	nie	tak	d.dobra	1368	1,3	2	roztocza, pyłki chwastów (bylicy), drzew, traw	tak
40	K	astma	nie	nie	zła	905	1,2	2	pyłki chwastów (bylicy), drzew, traw, kwiatów	tak
21	K	astma	nie	nie	zła	101	0,9	2	pyłki chwastów (bylicy), drzew, traw, kwiatów	tak
18	M	nieżyt nosa	nie	tak	d.dobra	152	0,8	2	nie stwierdzono	tak
39	M	astma	nie	tak	zła	936	0,75	2	roztocza, pyłki chwastów (bylicy), drzew, traw	tak
18	M	astma	tak	nie	d.dobra	116	0,51	1	pleśnie, sierści, pyłki traw, chwastów (bylicy)	tak
24	M	nieżyt nosa	tak	nie	zła	147	0,9	2	sierści, pyłki traw, kwiatów, chwastów (bylicy)	tak
36	K	astma	nie	tak	zła	1316	0,7	1	pyłki kwiatów, alergeny pokarmowe	tak
47	K	nieżyt nosa	nie	nie	zła	546	6,2	3	Pyłki chwastów (bylicy), pleśnie	tak

## WYNIKI

W grupie I (atopowa) u 12 chorych (17%) stwierdzono w surowicy obecność sIgE dla alergenów tytoniu w klasach od 1 do 3 (klasa 1-2 osoby, klasa 2-8 osób, klasa 3-2 osoby). W grupie II (nieatopowa) nie stwierdzono obecności sIgE dla alergenów tytoniu w surowicy.

Grupę I podzielono na 2 podgrupy: podgrupę 1 (n = 12), z obecnymi przeciwciałami sIgE dla alergenów tytoniu oraz podgrupę 2 (n = 58), bez obecności sIgE dla alergenów tytoniu. Obie podgrupy porównano ze sobą.

Charakterystykę podgrupy 1 przedstawia rycina 1 i tabela I.

W podgrupie 1 znajdowało się 9 chorych na astmę oskrzelową (75%) oraz 3 chorych na całoroczny nieżyt błony śluzowej nosa (25%), w podgrupie 2 – 25 chorych na astmę (43%) oraz 33 chorych na nieżyt nosa (57%) [ryc.2].

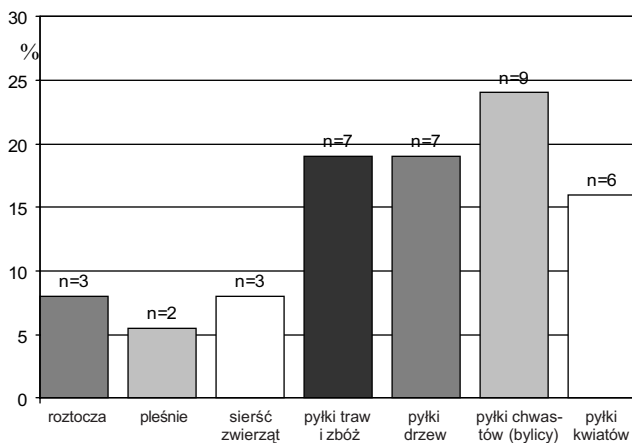
W podgrupie 1 – w 3 przypadkach stwierdzono uczulenie na roztocza kurzu domowego (25%), w 9 przypadkach uczulenie na chwasty (75%). W podgrupie 2 u 18 chorych stwierdzono obecność uczulenia na roztocza (31%), u 17 uczulenie na chwasty (29%) [ryc.3].

W podgrupie 1 – 3 osoby deklarowały czynne palenie tytoniu (< 10 papierosów dziennie) (25%), 6 osób bierne

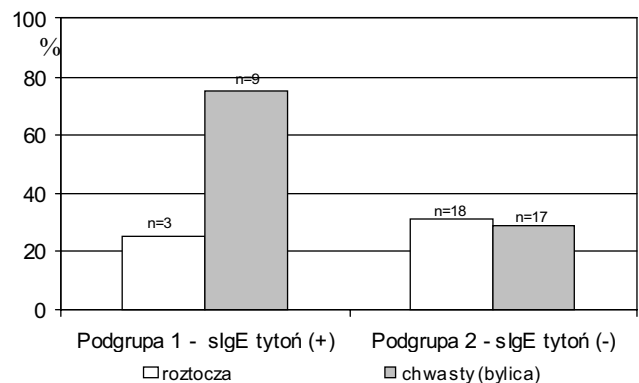
narażenie na działanie dymu tytoniowego (50%), 9 osób złą tolerancją dymu tytoniowego (łzawienie oczu i/lub kaszel i/lub duszność podczas przebywania w zadymionym pomieszczeniu) (75%). W podgrupie 2 – 11 osób paliło tytoń (19%), 31 osób było narażonych na palenie bierne (53%), natomiast 29 osób wykazywało złą tolerancję dymu tytoniowego (50%) [ryc.4].

## DYSKUSJA

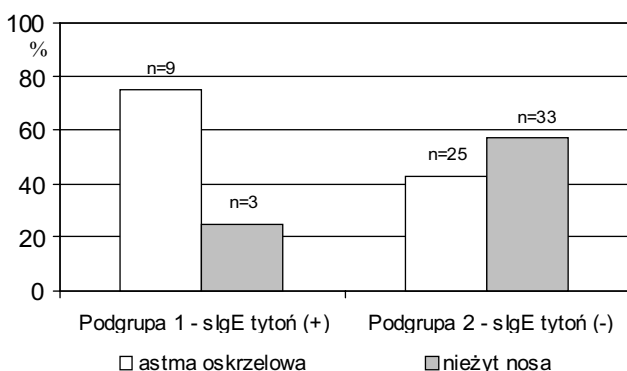
Tytoń jest rośliną należącą do rodzaju *Nicotiana* z rodziny psionkowatych (do rodziny tej należy m.in. ziemniak i pomidor). Jest to roślina jednoroczna o wysokości 0,3-2,5 m. Do Europy została przywieziona z Ameryki Południowej w XVI wieku, gdzie rozpowszechniła się początkowo jako roślina ozdobna i lecznicza, wkrótce jednak stała się rośliną przemysłową. Suszone liście tytoniu, zawierające nikotynę, wykorzystywane są do produkcji wyrobów tytoniowych tj. papierosów, cygar, tytoniu fajkowego, tabaki [13]. Stosowanie używek, w tym tytoniu, stało się szczególnie powszechne w drugiej połowie XX wieku. W istotny sposób wpłynęło to na stan zdrowia społeczeństwa [12]. Składniki dymu tytoniowego wykazują działanie rakotwórcze i toksyczne. Wywierają one również istotny, wielokierunkowy wpływ na układ immunolo-



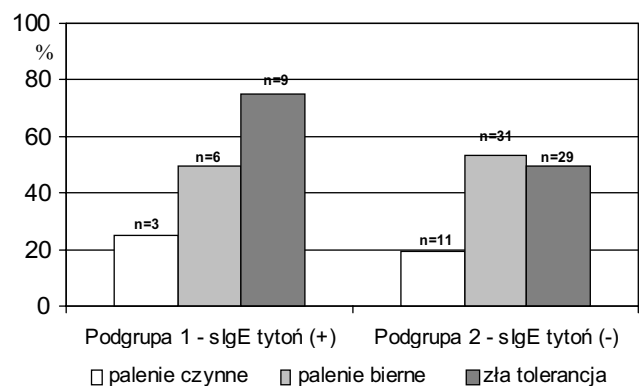
Ryc. 1. Liczba pacjentów z uczuleniem na alergeny inhalacyjne w podgrupie 1 - sIgE (+)



Ryc. 3. Współistnienie uczulenia na roztocza i chwasty w badanych podgrupach



Ryc. 2. Występowanie astmy i nieżyty nosa w badanych podgrupach



Ryc. 4. Palenie tytoniu i tolerancja dymu tytoniowego

giczny. Substancje zawarte w dymie tytoniowym silnie wpływają na aktywację i migrację makrofagów płucnych [11]. Cytokiny uwalniane z makrofagów (zwłaszcza TNF- $\alpha$  i IL-8), poprzez zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna płucnych naczyń włosowatych, działają chemotaktycznie na granulocyty obojętnochłonne [3,6,37]. Dodatkowo, rodniki tlenowe zawarte w dymie tytoniowym pogarszają właściwości reologiczne granulocytów (uszczywnienie błony komórkowej), co sprzyja sekwestracji tych komórek w łożysku płucnych naczyń włosowatych [21]. Palenie tytoniu powoduje dziesięciokrotne zwiększenie liczby granulocytów w płucach [39]. Zatrzymane w łożysku płucnym granulocyty migrują pod wpływem działania cytokin i adhezyn do tkanki śródmiąższowej i światła pęcherzyków płucnych. Tam uwalniają szereg mediatorów reakcji zapalnej, enzymów proteolitycznych, co prowadzi do uszkodzenia nabłonka oskrzelowego, zniszczenia elementów sprężystych płuc, przerostu gruczołów śluzowych, przebudowy drzewa oskrzelowego. Wdychany do płuc dym tytoniowy zapoczątkowuje skomplikowany łańcuch reakcji, prowadzących do naruszenia równowagi między proteazami i antyproteazami. Zmniejsza aktywność  $\alpha$ 1-antytrypsyny prawdopodobnie w mechanizmie unieczynniania jej przez utleniacze zawarte w dymie i uwalniane pod wpływem dymu z makrofagów. Wyżej wymienione przemiany przyczyniają się do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [39].

U palaczy tytoniu w materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) stwierdza się zwiększoną ogólną liczbę komórek, w szczególności granulocytów obojętnochłonnych oraz komórek nabłonka [23,31]. Badacze amerykańscy wykazali na modelu eksperymentalnym myszy, że ekspozycja na dym tytoniowy powoduje w materiale z BAL wzrost liczby eozynofili, wzrost stężenia IgE i IgG1 oraz Th2 cytokin, głównie IL-4 i IL-10 [34]. Wykazano również, że limfocyty T poddane działaniu nikotyny wykazują nadmierne wydzielanie cytokin: IL-2, IL-4, IL-10, INF- $\gamma$  [29]. Ponadto ekstrakt wodny tytoniu stymuluje aktywację komplementu, za co odpowiedzialna jest cząsteczka o dużej masie cząsteczkowej (> 400 kDa) zawierająca polifenol [4]. Badacze japońscy analizując grupę chorych na eozynofilowe zapalenie płuc wywnioskowali, że wystąpienie tej jednostki chorobowej wiąże się ściśle z krótkotrwałym, ale intensywnym epizodem palenia tytoniu [35]. U palaczy tytoniu obserwuje się wyższe stężenia IgE w surowicy w porównaniu z osobami niepalącymi [14,22], jak również wyższe stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP), uwalnianego przez eozynofile [15]. Wykazano większą skłonność do dodatnich skórnych odczynów alergicznych u dzieci przebywających w środowisku osób palących w porównaniu z dziećmi przebywającymi w środowisku osób niepalących [32,38]. Istnieje wiele prac dowodzących, że ekspozycja na dym tytoniowy, zarówno pre- jak i postnatalna sprzyja rozwojowi alergii i astmy oskrzelowej u dzieci

[5,8,9,18,33]. W ponad 200 badaniach na całym świecie oceniono powiązanie pomiędzy ekspozycją na palenie przez rodziców i objawami ze strony układu oddechowego u dzieci, a wyniki, które uzyskano są zaskakująco zbieżne [26,27]. Wyniki tych prac wskazują na istotną wartość prewencji ekspozycji na dym tytoniowy w zapobieganiu powstawania „świstów” i astmy u dzieci [36].

Wydaje się, że alergia na tytoń może być przyczyną niektórych chorób alergicznych. Lee i współpracownicy wykazali związek między uczuleniem na tytoń a wystąpieniem ostrej pokrzywki uogólnionej [20]. Ortega i współpracownicy opisali przypadek alergii zawodowej na tytoń u pracownika plantacji tytoniowej, która manifestowała się zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywką. W wywiadzie u chorego stwierdzono występowanie sezonowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek w wyniku uczulenia na pyłek bylicy oraz OAS (*oral allergy syndrom*) po spożyciu awocado. Wykonano punktowe testy skórne ze świeżym liściem tytoniu oraz z ekstraktem suszonych liści, które wypadły dodatnio. Przeprowadzono dospojówkowe próby prowokacyjne z wyżej wymienionymi substancjami, które również wypadły dodatnio. W surowicy wykryto obecność swoistych IgE (sIgE) dla alergenu tytoniowego (*tobacco leaf*) stosując komercyjny test CAP. Wykonano jednocześnie test zahamowania CAP z użyciem tytoniu, bylicy, pomidora, ziemniaka, *D. pteronyssinus*, *Alternaria*. Jedynie ekstrakty tytoniu i bylicy wyeliminowały sIgE z badanej surowicy, co sugeruje istnienie wspólnych antygenowych epitopów między tytoniem i bylicą. Nie wykazano natomiast reaktywności krzyżowej między roślinami należącymi do tej samej rodziny (tytoń, pomidor, ziemniak) [25]. Doświadczenia własne autorów potwierdzają podobny przypadek, a mianowicie wystąpienie u młodej kobiety obrzęku naczyń ruchowego twarzy i błon śluzowych górnych dróg oddechowych z ostrą dusznością wdechową podczas pobytu na plantacji tytoniowej. U osoby tej w przeprowadzonym badaniu stwierdzono obecność sIgE dla tytoniu w klasie 2.

W badanym materiale sIgE dla alergenów tytoniu wykryto w grupie chorych atopowych. Nie stwierdzono wyżej wymienionych przeciwciał u chorych na POChP oraz w grupie zdrowych ochotników, u których na podstawie testów skórnych oraz całkowitego stężenia IgE w surowicy wykluczono atopię. W grupie atopowej wyraźnie częściej wykrywano sIgE dla tytoniu u chorych na astmę oskrzelową niż u chorych na alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, pomimo, że grupy te liczebowo były porównywalne (n=34, n=46). Interesującym jest, że u 3 chorych na astmę oskrzelową przewlekłą (dolegliwość występująca przez cały rok) oraz u 1 chorego na całoroczny nieżyt nosa nie stwierdzono uczulenia na żadne inne alergeny całoroczne wziewne (roztocza, pleśnie, sierść zwierząt) i pokarmowe, natomiast wykryto u nich obecność sIgE dla tytoniu. Jednocześnie stwierdzono w tej grupie



alergię sezonową oraz podwyższone całkowite stężenie IgE w surowicy. Może to sugerować znaczenie uczulenia na tytoń w wyzwalaniu objawów chorobowych. Przeprowadzone badanie wskazuje na istnienie nadwrażliwości na tytoń. Określenie znaczenia klinicznego tej nadwrażliwości wymaga przeprowadzenia prób prowokacyjnych. Niestety, na dzień dzisiejszy nie dysponujemy standaryzowanymi preparatami tytoniu do testów skórnych oraz do prób prowokacyjnych. Swoiste IgE oznaczano za pomocą wysokiej klasy standaryzowanych testów szwedzkiej firmy Pharmacia, dostępnych na naszym rynku od kilku lat. Oznaczanie wykonano metodą fluoroimmunoenzymatyczną (FEIA) przy użyciu aparatu UniCAP. Metoda ta charakteryzuje się dużą czułością (< 0,35 kU/l) oraz dużą swoistością (powyżej 99%) [30]. Zakres pomiaru w tej metodzie wynosi od 0,35 do 100 kU/l [30]. W badaniu najczęściej uzyskiwano średnie stężenia sIgE (n = 8), rzadziej wysokie (n = 2) i niskie (n = 2).

W przeprowadzonym badaniu nadwrażliwość na tytoń najczęściej skojarzona była z nadwrażliwością na bylicę (n=9). Zgodne jest to ze spostrzeżeniami Ortegi i wsp., którzy sugerują istnienie wspólnych epitopów dla danych alergenów.

Zwraca uwagę wyraźnie zła tolerancja dymu tytoniowego u osób ze stwierdzoną nadwrażliwością, która najczęściej przejawiała się objawami spojówkowymi (pieczenie, łzawienie), napadami suchego kaszlu, w niektórych przypadkach dusznością, podczas przebywania w zadymionych pomieszczeniach. Palenie w grupie osób atopowych było zróżnicowane, ale nie było w tej grupie nałogowych palaczy tytoniu (wypalanie > 15 papierosów dzien-

nie przez okres co najmniej 5 lat). W grupie chorych na POChP wszyscy byli nałogowymi palaczami tytoniu (spełniali wyżej wymienione kryteria), jednocześnie deklarowali dobrą tolerancję dymu tytoniowego, tj. nie występowanie wyżej wymienionych objawów podczas przebywania w zadymionych pomieszczeniach.

Biorąc pod uwagę, że atopia dotyczy 30% społeczeństwa i w ostatnich latach znacznie wzrasta zachorowalność na choroby alergiczne [1,17], przy jednocześnie ciągle dużym spożyciu wyrobów tytoniowych, należy przypuszczać, że uczulenie na tytoń może być czynnikiem etiopatologicznym niektórych chorób układu oddechowego, zwłaszcza astmy oskrzelowej. Przeprowadzone badanie sygnalizuje istniejący problem, natomiast ze względu na liczebność grupy należy traktować je jako badanie wstępne do ewentualnych dalszych badań epidemiologicznych.

Reasumując, badanie nasze wykazało, że tytoń stymuluje wytwarzanie swoistych przeciwciał w klasie IgE. Swoiste IgE dla alergenów tytoniu w badanej grupie częściej stwierdzano u chorych na atopową astmę oskrzelową niż alergiczny nieżyt nosa. Zwraca uwagę gorsza tolerancja dymu tytoniowego u chorych atopowych, u których stwierdzono sIgE dla alergenów tytoniu, w stosunku do chorych atopowych, u których nie stwierdzono takich przeciwciał, przy jednocześnie porównywalnej ekspozycji na palenie tytoniu w obu badanych grupach.

*Badanie wykonano w ramach realizacji projektu badawczego nr 4P05D 070 18 finansowanego przez Komitet Badań Naukowych*

## Piśmiennictwo

- Bocheńska-Marciniak M. Epidemiologia chorób alergicznych. *Terapia* 2000; 4: 8-10.
- Bolliger CT i wsp. The tobacco epidemic. *Prog Respir Res* Karger, Basel 1997; 28: 12-63.
- Chalmers GW i wsp. The impact of smoking on asthmatic airway inflammation: IL-8 and cell counts in induced sputum. *Eur Resp J* 1998; 12 (Supl), 41(Absr).
- Chan WS i wsp. Initial characterization of the complement activating compounds in extracts of smokeless tobacco. *Immunobiology* 1999; 201: 64-73.
- Clark SJ, Warner JO, Dean TP. Passive smoking among asthmatic children. Questionnaire or objective assessment? *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 276.
- Corrigan C, Kay B. The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and COPD. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1165-1171.
- Droszcz W. Astma oskrzelowa czy POChP? Podobieństwa i różnice. w: *Choroby Układu Oddechowego*. Medipress 1996; 1: 14.
- Emerson JA, Hovell MF, Meltzer SB. The accuracy of environmental tobacco smoke exposure measures among asthmatic children. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1251.
- Hartmann K i wsp. A randomized controlled trial of smoking cessation intervention in pregnancy in an academic clinic. *Obstet Gynaec* 1996; 87: 626.
- Higenbottam T. Chronic obstructive lung disease, the impact of cigarette smoking. *Eur Resp Rev* 1992; 9: 149-153.
- Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42: 241-249.
- Instytut Onkologii w Warszawie (Zakład Prewencji Chorób Nowotworowych) – dane statystyczne.
- IRC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to humans (Lyon, France, 1985) – materiały WHO.
- Jensen EJ, Pedersen B, Schmidt E. Serum IgE in nonatopic smokers, nonsmokers and recent exsmokers: relation to lung function, airway symptoms and predisposition. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 2: 224.
- Jensen EJ i wsp. Serum eosinophil cationic protein and lactoferrin related to smoking history and lung function. *Eur Resp J* 1994; 7: 927-930.
- Knight JM, Eliopoulo SC, Klein J. Pharmacokinetic predisposition to nicotine from environmental tobacco smoke: risk factor for pediatric asthma. *J Asthma* 1998; 35: 113.

17. Kowalski M.: Immunopatogeneza alergii atopowej. w: Immunologia Kliniczna (red. M.Kowalski), Mediton, Łódź, 2000; 137-164.
18. Kuling M i wsp. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Allergy 1999; 54: 220-228.
19. LeCam L, Lagier B, Bousquet J. Nicotine does not modulate IL-4 and INF-gamma release from peripheral blood mononuclear cells and T cell clones activated by phorbol myristate acetate and calcium ionophore. Int Arch Allergy Immunol 1996; 111: 372.
20. Lee JW, Ahn SK, Choi EH. Urticarial reaction following the inhalation of nicotine in tobacco smoke. Br J Dermatol 1998; 138: 486.
21. Lubiński W i wsp. Ocena wpływu palenia tytoniu na czynność układu oddechowego u młodych mężczyzn. Pneumol Alergol Pol 2000; 68: 226-231.
22. McSharry C, Anderson K, McKay IC. The IgE and IgG antibody responses to aerosols of *Nephrops norvegicus* antigens: the association with clinical hypersensitivity and with cigarette smoking. Clin Exp Immunol 1994; 97: 499.
23. Meliska CJ, Stunkard ME, Gilbert DG. Immune function in cigarette smokers who quit smoking for 31 days. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 901.
24. Menon P, Rando R, Stankus R. Passive cigarette smoke-challenge studies: increase in bronchial hyperreactivity. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 560.
25. Ortega N i wsp. Tobacco allergy: demonstration of cross-reactivity with other members of Solanaceae family and mugwort pollen. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 194-197.
26. Peat JK. Environmental tobacco smoke. w: Asthma (ed. P. Barnes), Philadelphia 1997.
27. Peat JK. Can asthma be prevented? Evidence from epidemiological studies of children in Australia and New Zealand in the last decade. Clin Exp Allergy 1998; 28: 261-265.
28. Pederson B i wsp. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1519-1523.
29. Petro TM i wsp. Smokeless tobacco and nicotine bring about excessive cytokine responses of murine memory T-cells. Int J Immunopharmacol 1999; 21:103-114.
30. Pharmacia UniCAP specific IgE FEIA: directions for use, Uppsala, Szwecja 1998.
31. Płusa T. Zapalenie w układzie oddechowym. W: Zapalenie, patofizjologia i klinika. red. Tchórzewski H., Medpress, Warszawa 1998; 251-263.
32. Reesc AC, James IR, Landau ZI. Relationship between urinary cotinine level and diagnosis in children admitted to hospital. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 66.
33. Ronchetti R, Bonci E, Martines FD. Passive smoking in childhood-tobacco smoke. Lung, 1990; 68 (Suppl.): 313.
34. Seymour BW i wsp. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. J Immunol 1997; 159: 6169-6175.
35. Shintani H i wsp. A case of cigarette smoking – induce acute eosinophilic pneumonia showing tolerance. Chest 2000; 117: 277-279.
36. Stankus RP, Menon PK, Rando RJ. Cigarette smoke-sensitive asthma: challenge studies. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 331.
37. Totti N i wsp. Nicotine is chemotactic for neutrophils and enhances neutrophil responsiveness to chemotactic peptides. Science 1984; 223: 169-171.
38. Willers S, Svenonius E, Skarping G. Passive smoking and childhood asthma. Urinary cotinine levels in children with asthma and in referents. Allergy 1991; 46: 330.
39. Zieliński J. POChP – niedoceniany problem społeczno-medyczny. Służba Zdrowia, 2000; 46-47: 3-8.