

# مروری بر اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد در ایجاد بیماری‌های مختلف

علیرضا ربیع‌پور<sup>۱</sup>، علیرضا هدهدی<sup>۱</sup>، آریا باباخانی<sup>۱\*</sup>

## چکیده

بدن انسان برای متابولیسم نرمال، انتقالات سیگنالی و نظم فعالیت‌های سلولی به اکسیدان‌ها (رادیکال‌های آزاد) و آنتی‌اکسیدان‌ها احتیاج دارد. رادیکال‌های آزاد می‌توانند برای بدن مفید یا مضر باشند. وجود تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها برای عملکرد فیزیولوژیک بدن لازم است. اما گاهی اوقات سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در انسان قادر به ایجاد مقاومت در برابر رادیکال‌های آزاد نیست. در نهایت تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌های داخلی از بین می‌رود؛ این عدم تعادل، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. هدف از این تحقیق، مروری بر رادیکال‌های آزاد و بیان نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد بیماری‌های انسانی است. نتایج بیان می‌کند که استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها، باعث بیماری‌های قلبی و عروقی، عصبی، سکنه مغزی، بیماری‌های کبدی، تولیدمثلی، دیابتی، اوتیسم، سرطان و پیری و... می‌گردد. عوامل زیادی در ایجاد استرس اکسیداتیو نقش دارند که انسان با دور نگه داشتن خود از این عوامل می‌تواند نقش مهمی در کاهش اثرات رادیکال‌های آزاد ایفا کند.

واژگان کلیدی: رادیکال آزاد، آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو، بیماری

\*عهده‌دار مکاتبات: دانشیار. تلفن: ۰۹۱۱۳۳۴۸۰۱۹، نشانی الکترونیکی: [babakhani@guilan.ac.ir](mailto:babakhani@guilan.ac.ir)

<sup>۱</sup> گروه شیلات، دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه گیلان، صومعه‌سرا، گیلان، ایران

## مقدمه

بنابراین رادیکال‌های آزاد مهمی که در فرآیند ایجاد بیماری نقش دارند، گونه‌های مشتق از اکسیژن مولکولی می‌باشند که شامل رادیکال‌های سوپراکسید ( $O_2^-$ )، هیدروکسیل ( $OH$ )، پراکسیل ( $RO_2$ )، الکوکسیل ( $RO^\cdot$ ) و هیدروپراکسیل ( $HO_2^\cdot$ ) می‌باشند. برخی مولکول‌ها مانند پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ )، اسید هیپوکلرو ( $HOCl$ ) و اکسیژن منفرد ( $O_2$ ) با اینکه از لحاظ شیمیایی رادیکال آزاد نیستند ولی عملکرد آنها همانند رادیکال‌های آزاد می‌باشد. در کل به رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن و همچنین ترکیبات غیررادیکالی مشتق از آن اصطلاحاً گونه‌های فعال اکسیژن گفته می‌شود. مهم‌ترین گونه‌های فعال نیتروژن شامل رادیکال نیتریک اکساید ( $NO^\cdot$ ) و پراکسی نیتريت ( $ONOO^\cdot$ ) می‌باشند [۱۴]. در شرایط فیزیولوژیک، تولید مداوم اکسیژن فعال ( $ROS$ ) به‌ویژه در میتوکندری، میکروزم‌ها، غشای هسته و فاگوسیت‌ها به‌ثبت رسیده است. میزان تولید رادیکال آزاد توسط تعادل بسیاری از عوامل تعیین می‌شود و  $ROS$  هم به‌صورت درون‌زا و هم به‌صورت برون‌زا تولید می‌شود. مشخص شده است که  $ROS$  می‌تواند در سیستم‌های بیولوژیکی بسته به محیط، هم مضر و هم مفید باشد [۱۵-۱۶]. اثرات مفید  $ROS$  شامل نقش‌های فیزیولوژیکی در پاسخ‌های سلولی به نوکسی مانند دفاع در برابر عوامل عفونی و در عملکرد تعدادی از سیستم‌های سیگنال‌دهی سلولی است یا به‌عبارتی رادیکال‌های آزاد در غلظت‌های فیزیولوژیک برای عملکرد طبیعی سلول ضروری بوده و افزایش کم تا متوسط آنها در تنظیم مسیرهای پیام‌رسان نقش مهمی دارد [۱۷]. رادیکال‌های آزاد در غلظت‌های بالا توانایی آسیب رساندن به بسیاری از مولکول‌های حیاتی مانند اسید نوکلئیک‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و غشاهای دارا می‌باشند و باعث ایجاد نقص در ساختار و عملکرد این مولکول‌ها می‌گردند [۱۸]. این آسیب اغلب به‌عنوان استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود [۱۹]. به‌بیانی دیگر، در شرایط طبیعی، اغلب بین تولید رادیکال‌های آزاد از یک‌سو و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی از سوی دیگر، حالت تعادل وجود دارد که در صورت تولید بیش‌ازحد رادیکال‌های آزاد و یا ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، تعادل فوق‌مختل و حالت استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. اثرات مضر  $ROS$  با عملکرد آنتی‌اکسیدان‌ها متعادل می‌شود که برخی از آنها آنزیم‌های موجود در بدن هستند [۲۰]. سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شامل عوامل آنزیمی نظیر سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز

اکسیژن در بین همه عناصر منحصر به فرد است؛ چرا که هم برای زندگی حیاتی و ضروری است و هم به جهت دخالت در ضایعات اکسیداتیو برای سلول‌ها مضر می‌باشد. اکسیژن آزاد در حدود دو میلیارد سال قبل در اتمسفر زمین ظاهر شد و چنان‌که می‌دانیم همه حیوانات و گیاهان هوایی برای زنده ماندن و تولید انرژی نیاز به اکسیژن دارند [۱]. رادیکال‌های آزاد را می‌توان به‌عنوان گونه‌های شیمیایی واکنش‌پذیر با یک الکترون منفرد جفت‌نشده در مدار بیرونی تعریف کرد [۲]. به‌عبارتی دیگر، رادیکال آزاد شامل اتم‌ها، مولکول‌ها یا ساختار مولکولی یا یون‌هایی با نیمه‌عمر کوتاه تعریف می‌شود، که یک یا چند الکترون جفت‌نشده در لایه بیرونی خود دارد و در حین شکل‌گیری می‌تواند یک واکنش زنجیره‌ای ایجاد کند [۳-۴]. وضعیت الکترون منفرد در رادیکال‌های آزاد، منجر به ناپایداری آنها می‌شود، از این‌رو جهت رسیدن به ثبات، با سایر اتم‌ها و مولکول‌های پایدار نزدیک واکنش داده و با گرفتن الکترون از آنها سعی می‌کنند که حالت پایدار پیدا کنند. اکسیژن، نیتروژن و سولفور سه عنصر تشکیل‌دهنده رادیکال‌های آزاد هستند که به‌ترتیب گونه‌های فعال اکسیژن ( $ROS$ )، ذرات فعال نیتروژن ( $RNS$ ) و ذرات فعال سولفور ( $RSS$ ) را تولید می‌کنند [۵-۷]. اکثر رادیکال‌های آزاد که به سیستم‌های بیولوژیکی آسیب می‌رسانند، رادیکال‌های آزاد اکسیژن هستند و این رادیکال‌ها عموماً به‌عنوان گونه‌های اکسیژن فعال ( $ROS$ ) شناخته می‌شوند [۸-۹]. در سیستم بیولوژیکی، گونه‌های فعال اکسیژن ( $ROS$ ) و گونه‌های نیتروژن فعال ( $RNS$ )، مانند رادیکال‌های سوپراکسید، هیدروکسیل و اکسید نیتریک، می‌توانند به  $DNA$  آسیب رسانده و منجر به اکسیداسیون لیپیدها و پروتئین‌ها در سلول‌ها شوند [۱۰-۱۱]. بنابراین بیشتر رادیکال‌های آزاد به سلول آسیب می‌رسانند؛ اما رادیکال هیدروپروکسیل به‌عنوان یکی از فعال‌ترین رادیکال‌های آزاد می‌تواند در واکنش‌هایی شامل جذب هیدروژن و انتقال الکترون شرکت کند [۱۲]. هم‌چنین گونه‌های فعال اکسیژن شامل: رادیکال پروکسیل، رادیکال سوپراکسید، رادیکال هیدروپروکسیل، رادیکال هیدروکسیل، هیدروژن پراکسید، اکسیژن یگانه و هیپوکلوروس دارای واکنش‌پذیری بالاتری نسبت به اکسیژن مولکولی هستند [۱۳].

که می‌توانند از تولید پرواکسیدانت‌ها و رادیکال‌ها جلوگیری کرده و رادیکال‌های آزاد را خنثی و در نتیجه از ایجاد بیماری‌ها جلوگیری کنند [۳۰]. در حضور این ترکیبات اکسید شدن یک ماده به تأخیر افتاده یا از آن جلوگیری می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌ها تشکیل‌دهنده‌های فعال اکسیژن را از روش‌های مختلف مانند اتصال به فلزات یا روش آنزیمی مهار یا جلوگیری می‌کنند [۷]. مطالعات اپیدمیولوژیک نیز نشان داده است، افرادی که دارای رژیم غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی هستند، کم‌تر در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان‌ها هستند [۳۱-۳۲].

آنتی‌اکسیدان‌ها مسئول مکانیسم‌های دفاعی ارگانیسم در برابر آسیب‌شناسی‌های مرتبط با حمله رادیکال‌های آزاد هستند. بنابراین، مصرف آنتی‌اکسیدان‌های مشتق از گیاه در پیشگیری از بیماری‌های دژنراتیو ناشی از استرس اکسیداتیو مانند سرطان، پارکینسون، آلزایمر یا تصلب شرایین نقش دارد [۳۳-۳۴-۳۵-۳۶]. آنتی‌اکسیدان‌های مختلف به‌دلیل ساختار مولکولی متفاوت، اثر آنتی‌اکسیدانی متفاوتی را در سیستم‌های غذایی مختلف نشان می‌دهند. آنتی‌اکسیدان‌ها نباید هیچ‌گونه رنگ و بوی بدی ایجاد کنند. باید بتوانند به‌راحتی با مواد غذایی یا سیستم‌های غذایی ترکیب شوند و همچنین در pH سیستم‌های غذایی و در طول پردازش مواد غذایی پایدار باشد [۳۷]. آنتی‌اکسیدان‌ها ROS را به H<sub>2</sub>O و از افزایش تولید ROS جلوگیری می‌کنند، اما هنگامی که فرآیندهای پراکسیدان به اندازه کافی توسط مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدان متعادل نشود، ROS به‌طور کامل دفع نشده و مقدار آن در سلول زیاد می‌شود. این فرایند زمانی رخ می‌دهد که میزان آنتی‌اکسیدان کم بوده و یا این که سرعت تولید ROS بر دفاع آنزیمی پیشی بگیرد. در این حالت، بسیاری از ماکرومولکول‌ها دچار آسیب شده و فرایند پراکسیداسیون لیپیدها، اکسیداسیون پروتئین‌ها، غیرفعال‌شدن آنزیم‌ها و اختلال در عملکرد غشاهای مختلف رخ می‌دهد [۳۸].

### بیماری‌های ناشی از استرس اکسیداتیو

#### پیری

پیری یا سالمندی به‌عنوان آخرین دوره زندگی انسان، همواره مورد توجه متفکران علوم زیستی و پزشکی قرار داشته است. این

و گلو‌تاتیون پراکسیداز می‌باشد که به‌ترتیب رادیکال‌های سوپر-اکسید، هیدروژن پراکسید و پراکسیدهای آلی را درون سلول‌ها خنثی می‌نمایند. همچنین در این سیستم عوامل غیرآنزیمی شامل ویتامین E، کاروتنوئیدها، ویتامین C، پلی‌فنل‌ها، اسیداوریک، بیلی‌روبین و... به‌عنوان آنتی‌اکسیدان در خنثی‌سازی بسیاری از رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن دخالت دارند [۲۲-۲۱]. به‌طور دقیق‌تر، استرس اکسایشی در یک سیستم بیولوژیکی، به‌دلیل وجود عوامل واکنش‌پذیر با اکسیژن، ایجاد می‌شود. این عوامل به‌طور طبیعی از متابولیسم‌های سلولی ایجاد می‌شوند یا می‌توانند ناشی از عوامل محیطی باشند [۲۳]. فاکتورهای بسیاری از قبیل متابولیسم طبیعی هوازی، وجود سندرم روده تحریک‌پذیر، سم‌زدایی مواد سمی در کبد، مواجهه با آلرژن‌ها، مصرف سیگار، الکل، مواد مخدر و تنباکو، تماس با سموم محیطی و حلال‌های صنعتی، تماس با آفتکش‌ها و حشره‌کش‌ها، قرار گرفتن در معرض اشعه‌ها و تابش‌ها، آلودگی و آلاینده‌های زیست‌محیطی، استرس زیاد و تنش‌های عاطفی، ورزش و فعالیت بدنی نامنظم و یا بیش‌ازحد، مصرف فست‌فودها و مواد غذایی فرآوری‌شده، مصرف داروهای خاص مثل آنتی‌بیوتیک‌ها و... سبب تولید رادیکال‌های آزاد (ROS و RNS) بیش‌ازحد شده [۲۴] و تعادل بین اکسیداسیون و آنتی‌اکسیداسیون مختل و باعث ایجاد برخی بیماری‌های مزمن و نرو دژنراتیو همچون سرطان، بیماری‌های قلبی و عروقی همانند آترواسکلروز و سکت، اختلالات عصبی، اختلالات کلیوی، اختلالات کبدی، فشار خون، آرتروز روماتوئید، سندرم دیسترس تنفسی بزرگسالان، بیماری خود ایمنی، التهاب، اختلالات دژنراتیو مرتبط با افزایش سن، دیابت، آب مروارید، چاقی، اوتیسم، آلزایمر، پارکینسون و بیماری هانتینگتون، زخم معده و... می‌گردد [۲۵-۲۶-۲۷-۲۸]. [۱۱]

بنابراین بسیاری از بیماری‌ها با استرس اکسایشی (اکسیداتیو) همراه هستند و آسیب‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی ناشی از استرس اکسیداتیو به‌وجود آمده از رادیکال‌های آزاد را می‌توان با آنتی‌اکسیدان‌ها خنثی کرد. هر ماده‌ای که آسیب اکسیداتیو را برای یک مولکول هدف به تأخیر انداخته، ممانعت یا رفع کند آنتی‌اکسیدان نامیده می‌شود [۷]. آنتی‌اکسیدان‌ها مستقیماً تولید ذرات فعال را مهار کرده یا به‌طور غیرمستقیم اثر محافظتی سایر آنتی‌اکسیدان‌ها را تقویت می‌کنند [۲۹]. آن‌ها، ترکیباتی هستند

ترمیم طبیعی در افراد مسن غلبه کند و عامل اصلی بیماری‌های مرتبط با پیری باشد [۴۲-۴۳].

### بیماری قلبی و عروقی

ایجاد آترواسکلروز بستگی به تعادل بین مکانیسم‌های دفاعی ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی دارد [۴۴]. ازدیاد عروقی و التهاب ارتباط نزدیکی با هم دارند، به طوری که ازدیاد بیش از حد سلول‌های عروقی نقش مهمی در آسیب‌شناسی بیماری انسداد عروق ایفا می‌کند. بیان می‌شود که رادیکال‌های آزاد در این فرآیند نقشی غیرعادی دارند [۴۵]، به گونه‌ای که ROS منجر به اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم (OxLDL) می‌شود و این در پلاک‌ها تجمع می‌یابد و به حالت التهابی تصلب شرایین کمک می‌کند که نقش کلیدی در پاتوژنز آن دارد [۴۶]. رادیکال‌های آزاد همچنین در نارسایی احتقانی قلب (CHF) دخیل هستند، که بروز سالانه آن یک تا پنج درصد در هر هزار فرد است و بروز نسبی برای هر دهه زندگی پس از ۴۵ سالگی دو برابر می‌شود.

### سکته

در کشورهای غربی سکته مغزی عامل اصلی ناتوانی و مرگ و میر در میان جمعیت سالخورده است. سکته مغزی ایسکمیک (انسدادی) حدود ۷۵ درصد از موارد را تشکیل می‌دهد در حالی که سکته مغزی هموراژیک تقریباً ۱۵ درصد از سکته‌های مغزی را به خود اختصاص می‌دهد [۴۷]. شواهدی وجود دارد که سکته مغزی با رادیکال‌های آزاد ناشی از منابعی مانند گزانتین اکسیداز، سیکلواکسیژناز، سلول‌های التهابی و میتوکندری مرتبط است و این‌ها به‌طور بالقوه می‌توانند باعث مرگ نوروها شوند [۴۸-۴۹]. زنجیره انتقال الکترون میتوکندری در طول ایسکمی و خون‌رسانی مجدد تغییر می‌کند و همچنین منبع احتمالی رادیکال‌های آزاد است [۵۰]. تجمع سلول‌های التهابی ناشی از خون مانند نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها/ماکروفاژها، که می‌تواند در جریان خون‌رسانی مجدد رخ دهد، همچنین می‌تواند باعث افزایش استرس اکسیداتیو شود. افزایش سطح آسیب اکسیداتیو به DNA و شواهدی برای پراکسیداسیون لیپیدی نیز در بیماران سکته مغزی ایسکمیک نشان داده شده است [۴۷]. علاوه بر این، افزایش سطوح ROS (به دلایل مختلفی از جمله: مغز مقدار قابل توجهی از اکسیژن و گلوکز بدن را مصرف می‌کند، سیستم

دوره از زندگی که معمولاً با بالا رفتن سن برای افراد مطرح می‌شود، مسائل بسیاری را با خود همراه دارد. تعاریف متعددی برای سالمندی وجود دارد؛ اما یکی از تعاریف جامع آن عبارت است از این که سالمندی به تغییرات بدتر شونده‌ای پس از بلوغ گفته می‌شود که آسیب‌پذیری فرد را در برخورد با چالش‌ها افزایش می‌دهد و منجر به افت توانایی بقای ارگانسیم می‌شود؛ همچنین پیری را می‌توان به‌عنوان کاهش تدریجی کارایی فرآیندهای بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی پس از مرحله بلوغ زندگی تعریف کرد. سهم فرآیند پیری در تغییراتی که با افزایش سن اتفاق می‌افتد، در اوایل زندگی ناچیز است، اما به دلیل ماهیت تصاعدی پیری، به‌سرعت با افزایش سن افزایش می‌یابد [۳۹]. نظریه‌های زیادی برای توضیح پدیده پیری ارائه شده است که همه آنها نقاط قوت و ضعف خود را دارند. در میان نظریه‌های ارائه شده، نظریه رادیکال‌های آزاد، مقبولیت جهانی پیدا کرده است و با این واقعیت که تولید رادیکال‌های آزاد و آسیب آنها با افزایش سن افزایش می‌یابد اثبات می‌شود. این نظریه فرض می‌کند که رادیکال‌های آزاد در بدن باعث آسیب اکسیداتیو به اجزای سلولی می‌شوند، فرآیندی که منجر به تغییر عملکرد سلولی، به خطر افتادن عملکرد بافت و اندام و در نهایت مرگ می‌شود [۴۰]. بدن اکسیژن مولکولی را می‌گیرد و از آن برای تولید انرژی از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری استفاده می‌کند؛ این فرآیند و سایر واکنش‌های متابولیکی، رادیکال‌های آزاد تولید می‌کنند که استرس اکسیداتیو را بر پروتئین‌ها، DNA و لیپیدها تحمیل می‌کنند. عمدتاً شواهدی که در حمایت از نظریه رادیکال‌های آزاد و پیری در مدل‌های حیوانی و تجربی به‌دست آمده است. نشان داده‌اند که محدودیت دریافت کالری در جوانان باعث افزایش طول عمر، افزایش دفاع رادیکال‌های آزاد و کاهش آسیب اکسیداتیو می‌شود. بافت‌های گونه‌هایی که عمر طولانی‌تری دارند نیز نسبت به بافت گونه‌هایی که طول عمر کوتاه‌تری دارند، کم‌تر در معرض آسیب اکسیداتیو قرار می‌گیرند؛ این موضوع با این واقعیت پشتیبانی می‌شود که شرایطی که تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهند، مانند نرخ متابولیسم بالا، با طول عمر کوتاه‌تر رابطه مستقیم هستند [۴۱]. در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که استرس اکسیداتیو با واسطه رادیکال‌های آزاد با افزایش سن افزایش می‌یابد و بنابراین ممکن است بر سیستم‌های

دفاعی آنتی‌اکسیدانی (فعالیت کاتالاز پایین) نسبتاً ضعیفی دارد، غنی شده از مواد مغذی و اسیدهای چرب قابل پراکسیده شدن است) می‌تواند مغز را مستعدتر در برابر استرس اکسیداتیو کند [۵۱].

### بیماری‌های عصبی

بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارند و با از دست دادن جمعیت‌های خاص نورونی و اغلب درون عصبی و همچنین تجمع خارج سلولی مواد فیبریلا مشخص می‌شوند. کاهش در عملکرد حرکتی و کاهش حافظه دو پارامتر رفتاری اصلی هستند که در پیری هم در انسان و هم در حیوانات تغییر می‌کنند. بیماری‌های دژنراتیو اولیه مغز و بیماری‌های مرتبط با اختلالات عروق مغزی علت اصلی ناتوانی در سنین بالا هستند و می‌توانند باعث از دست دادن استقلال وابستگی و هزینه‌های اجتماعی بالا برای افراد و جامعه شوند. شواهد رو به رشدی وجود دارد که رادیکال‌های آزاد در شروع آسیب سلولی مشاهده شده در بیماری‌های عصبی دخیل هستند [۵۲] که در بخش زیر آورده شده است:

#### • بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD)<sup>۱</sup>، شایع‌ترین اختلال عصبی است که با از دست دادن نورون‌ها و سیناپس‌ها، منجر به اختلال شناختی و از دست دادن تدریجی حافظه، مهارت‌های زبانی و استدلال شده و در نهایت زوال عقل و مرگ را در پی دارد [۵۳]. شروع آلزایمر تدریجی است و علائم بالینی آن بین ۶۰ تا ۷۰ سالگی ظاهر می‌شود و با از دست دادن سیناپس‌ها و سلول‌های عصبی مشخص می‌شود. این بیماری با افزایش سن مرتبط است [۵۴]. پروتئین‌های پیش‌ساز آلزایمر در خارج از سلول توسط آنزیم‌های بتا و گاما سکریتاز تحت پردازش و برش قرار گرفته و باعث به وجود آمدن ساختاری به نام پلاک‌های بتا آمیلوئیدی می‌شود. این پلاک‌ها موجب هیپرفسفریلاسیون پروتئینی به نام تائو<sup>۲</sup> می‌شوند. این پروتئین در داخل نورون‌ها در سازماندهی میکروتوبول‌ها و

شکل‌دهی سلول نقش دارد. با فسفریله شدن، این پروتئین از میکروتوبول‌ها جدا شده و درون سلول تجمع می‌یابد. تجمع این پروتئین‌ها به همراه پلاک‌های بتا آمیلوئیدی یکی از عوامل ایجاد آلزایمر است. مطالعات نشان داده‌اند که پلاک‌های بتا آمیلوئیدی باعث القای استرس اکسیداتیو می‌شود [۵۵]. بدین صورت که تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئیدی می‌تواند باعث اکسیداسیون زنجیره‌های جانبی کربوهیدرات لیپیدهای غشایی شده، که این امر تجزیه ساختار طبیعی غشای سلولی را در پی داشته و در نهایت باعث تخریب و لیز سلولی می‌شود [۵۶].

#### • بیماری هانتینگتون

هانتینگتون (HD)<sup>۳</sup> یک بیماری نادر نورودژنراتیو است که به صورت ارثی و اتوزومال<sup>۴</sup> غالب بوده و باعث حرکات غیرقابل کنترل و اختلالات شناختی، روانی، بی‌قراری و همچنین تحریک‌پذیری و افسردگی می‌شود [۵۷]. شواهد بیشتری مبنی بر دخالت رادیکال‌های آزاد در ایجاد این بیماری وجود دارد، زیرا سطوح افزایش‌یافته F2-isoprostanes<sup>۵</sup> در مایع مغزی-نخاعی بیماران هانتینگتون در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شده است [۵۸]. اخیراً آسیب‌های القا شده به دلیل استرس اکسیداتیو در این بیماران بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی CAG در ژن کدکننده پروتئین هانتینگین باعث تغییر شکل فضایی پروتئین شده و نهایتاً در سیتوپلاسم و هسته تجمع می‌یابد [۵۹]. این پروتئین جهش‌یافته با اتصال به غشای خارجی میتوکندری موجب اختلال در کمپلکس‌های I و II شده، بدین ترتیب با تولید رادیکال‌های آزاد، سبب مختل نمودن تولید ATP می‌شود. همچنین این ژن جهش‌یافته در استقرار میتوکندری درون آکسون نیز نقش ایفا کرده و باعث اختلال در قرارگیری میتوکندری‌ها می‌شود [۶۰].

#### • بیماری پارکینسون

پارکینسون (PD) یک اختلال حرکتی پیش‌رونده عصبی است و شایع‌ترین شکل انحطاط سیستم حرکتی می‌باشد که تقریباً ۱

<sup>1</sup> Alzheimer's disease

<sup>2</sup> Tau

<sup>3</sup> Huntington's disease

<sup>۴</sup> اگر آلل‌های یک صفت روی کروموزوم‌های اتوزوم باشند آن صفت وراثت اتوزومال دارد (یعنی به نسبت مساوی احتمال دارد به فرزندان صرف نظر از جنسیت به ارث برسد) وگرنه انتقال آن تابع جنسیت خواهد بود.

<sup>5</sup> F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo

درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۶۱]. علائم بالینی شامل آهسته شدن حرکات، سفتی، بی‌ثباتی وضعیتی و لرزش در حالت استراحت است. شواهد تجربی حاکی از دخالت رادیکال‌های آزاد در ایجاد پارکینسون می‌باشد. همچنین مشخص شده است که این بیماری با افزایش آسیب اکسیداتیو در DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها مرتبط است [۶۲-۶۳]. بنابراین، عواملی مانند استرس اکسیداتیو، تخریب DNA، کاهش گلوکاتیون و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در ایجاد این بیماری نقش دارند. استرس اکسیداتیو علاوه بر تخریب نوروهای دوپامینرژیک، در عملکرد فسفریلاسیون اکسیداتیو اختلال ایجاد کرده و باعث کاهش انرژی و مرگ سلول می‌شود [۶۴-۶۵].

### روماتیسم مفصلی

استرس اکسیداتیو و آسیب آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی در ایجاد روماتیسم مفصلی<sup>۱</sup> ایفا می‌کنند و ممکن است موجب تخریب بافت پیوندی شوند. در این بیماری تولید بیش از حد ROS می‌تواند باعث آسیب به پروتئین، اسید نوکلئیک و ترکیبات ماتریکس سلول شود. افزایش مالون دی‌آلدئید<sup>۲</sup> و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در این بیماری مشاهده می‌شود. مولکول‌های ROS پاسخ‌های التهابی را تشدید می‌کنند. التهاب مزمن در این بیماری در ارتباط با کاهش عوامل سولفیدریل ترکیبات آنتی‌اکسیدانی است و التهاب مزمن منجر به تخریب غضروف و استخوان (از جمله تجزیه کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها) می‌شود. همچنین سنتز اکسیدان‌های مخرب از ترشحات نوتروفیل‌ها می‌تواند ترکیباتی مثل سوپر اکسید، پر اکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل را تولید کند که اغلب مسئول تخریب مفصل هستند [۷۳-۷۴].

### سرطان

سرطان فرآیندی پیچیده و چند مرحله‌ای است که در آن سلول‌های سالم در نتیجه یک سری جهش و تغییر در الگوهای بیان ژن به سلول‌های غیرطبیعی تبدیل می‌شوند. عوامل مستعد بدخیمی عبارتند از صفات ارثی، عوامل محیطی، رژیم غذایی، و خطر ابتلا به سرطان که با افزایش سن افزایش می‌یابد. توسعه سرطان را می‌توان با سه مرحله توصیف کرد: شروع، ارتقاء و پیشرفت؛ ROS می‌تواند در تمام این مراحل، تاثیرگذار باشد [۷۵]. همچنین به‌خوبی ثابت شده است که رادیکال‌های آزاد با تمام اجزای DNA واکنش می‌دهند که باعث جهش در ژن‌های حیاتی شده و در نهایت ممکن است منجر به سرطان شود [۷۷-۷۶]. تغییر دائمی اجزای ژنتیکی ناشی از رادیکال‌های آزاد، اولین مرحله درگیر در جهش‌زایی، سرطان‌زایی و پیری است. با این حال، سطح بالای استرس اکسیداتیو می‌تواند تقسیم سلولی را

درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۶۱]. علائم بالینی شامل آهسته شدن حرکات، سفتی، بی‌ثباتی وضعیتی و لرزش در حالت استراحت است. شواهد تجربی حاکی از دخالت رادیکال‌های آزاد در ایجاد پارکینسون می‌باشد. همچنین مشخص شده است که این بیماری با افزایش آسیب اکسیداتیو در DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها مرتبط است [۶۲-۶۳]. بنابراین، عواملی مانند استرس اکسیداتیو، تخریب DNA، کاهش گلوکاتیون و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در ایجاد این بیماری نقش دارند. استرس اکسیداتیو علاوه بر تخریب نوروهای دوپامینرژیک، در عملکرد فسفریلاسیون اکسیداتیو اختلال ایجاد کرده و باعث کاهش انرژی و مرگ سلول می‌شود [۶۴-۶۵]. یکی از عوامل ژنتیکی مؤثر در ایجاد این بیماری جهش در ژن PARK2 است که پروتئین پارکین را رمزگذاری می‌کند. این پروتئین یکی از اجزا کمپلکس یوبی کوئیتین E3 لیگاز است که در مسیر پروتئازوم نقش دارد. بسیاری بر این باورند که تغییرات در این ژن باعث استرس اکسیداتیو می‌شود. همچنین کمبود این پروتئین به دلیل استرس اکسیداتیو، موجب آسیب به میتوکندری و در نهایت تحلیل عصبی می‌شود [۶۰-۶۶].

### اوتیسم

اوتیسم یک اختلال رشد است که در سه سال اول زندگی ظاهر می‌شود. این بیماری با تأثیر بر روی مغز کودک، رفتارهای اجتماعی و مهارت ارتباط برقرارکردن را مختل می‌کند. فاکتورهای محیطی و ژنتیکی نقش مهمی در بروز این بیماری دارند و در این میان، استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک واسط بین دو عامل محیط و ژنتیک بسیار مهم است [۶۷]. با توجه به اینکه مغز کودکان در مقایسه با بزرگسالان دارای ظرفیت آنتی‌اکسیدان کم‌تری است، بیش‌تر در معرض استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند. به‌طور کلی مغز به دلیل نیاز به مقادیر بالای لیپید، آهن و انرژی و همچنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کم‌تر برای خنثی کردن رادیکال‌های آزاد، در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیرتر است [۶۸-۶۹]. از جمله دلایل ایجاد استرس اکسیداتیو در بیماران اوتیسمی می‌توان به افزایش میزان ۸-هیدروکسی گوانوزین در سطح DNA [۷۰]، افزایش ۳-نیترو تیروزین در سطح پروتئین‌ها

6. Rheumatoid Arthritis RA  
7. Malondialdehyde

(AGE) و فعال شدن مسیر پللول، القا کند؛ که با افزایش سن افزایش می‌یابد. سایر عوامل گردش خون که در افراد دیابتی افزایش می‌یابد مانند اسیدهای چرب آزاد و لپتین نیز به افزایش ROS کمک می‌کنند [۸۴]. افزایش قابل‌توجهی در میزان گلیکاسیون پروتئین (AGE) با افزایش سن به‌وجود می‌آید که در بیماران دیابتی نیز افزایش می‌یابد [۸۶-۸۷]. سطوح برخی پروکسیدان‌ها مثل فریتین و هموسیستین در دیابت افزایش می‌یابد. ارتباط مشخصی بین سطوح هموسیستین و لیپید پراسیداسیون در بیماران دیابتی وجود دارد و احتمالاً هموسیستین از طریق سیستم‌های مرتبط با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، در ایجاد آسیب عروقی در دیابت مؤثر است [۸۸]. از عوارض مهم دیابت، عوارض میکروواسکولر دیابت همچون نفروپاتی دیابتی و نوروپاتی دیابتی هستند. رتینوپاتی و اختلالات نعوظ نیز از دیگر عوارض دیابت می‌باشند که ارتباط آنها نیز با استرس‌های اکسیداتیو مورد مطالعه قرار گرفته است [۸۹-۹۰].

### بیماری‌های کبدی

کبد یک ارگان مهم و مسئول متابولیسم، سنتز، ذخیره و توزیع دوباره مواد مغذی مثل کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها، پروتئین‌ها و ویتامین‌ها می‌باشد؛ از طرفی یک جایگاه مهم برای رادیکال‌های آزاد است. هپاتوسیت‌ها (سلول‌های کبدی) دارای میتوکندری فراوان هستند، لذا مقدار بیشتری ROS تولید می‌کنند. علاوه بر آن شبکه آندوپلاسمیک و پراکسی‌زوم‌ها ظرفیت بالایی برای تولید ROS در سلول‌های کبدی دارند. آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) موجود در کبد باعث سنتز نیتریک اکساید می‌شود که این مسئله منجر به التهاب کبد و نهایتاً نکروز آن می‌گردد. ترکیب نیتریک اکساید و یون‌های رادیکال پراکسی نیتريت باعث مهار عملکرد کینازها، پمپ سدیم-پتاسیم و آسیب سلول‌ها می‌شود. فعالیت SOD، GPX در سیروز کبدی مزمن و هپاتیت به‌طور معنی‌داری پایین است و مقادیر سرمی MDA، میلوپراکسیداز و پارکسوناز در افراد مبتلا بالا می‌باشد؛ بنابراین این مولکول‌ها می‌توانند به‌عنوان یک نشانگر مفید در بیماران مبتلا به هپاتیت یا بیماری‌های کبدی می‌باشند [۹۱-۹۲].

### بیماری دستگاه تولیدمثل

تحریک کرده و در نتیجه رشد تومور را تقویت کند [۷۸]. شواهد متعدد حاکی از آن است که سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های نرمال ROS بیشتری تولید می‌کنند و در معرض استرس اکسیداتیو قرار دارند [۷۹]. از جمله این شواهد می‌توان به افزایش محصولات حاصل از واکنش‌های با واسطه ROS و ردیابی آنها در خون و ادرار و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی در پاسخ به استرس اکسیداتیو اشاره کرد [۸۰]. در سلول‌های سرطانی افزایش میزان ROS نتیجه افزایش فعالیت متابولیک، نقض عملکرد میتوکندری، فعالیت پراکسی‌زوم‌ها، افزایش سیگنالینگ‌های با واسطه رسپتور، فعال شدن انکوژن‌ها، افزایش فعالیت اکسیدازها، سیکلوآکسیژنازها، لیپوآکسیژنازها و تیمیدین فسفریلاز می‌باشد [۸۱]. در سلول‌های سرطانی، سطح پایین تا متوسط ROS برای نمو و تمایز و بقای سلولی ضروری است و در سطوح بالا منجر به مرگ سلولی می‌شود. ترکیبات ROS به دلیل تعامل و واکنش رادیکال‌های آزاد با DNA می‌توانند باعث فعال شدن مراحل آغازی، پیشبرد و پیشرفت مواد سرطان‌زا شوند. این ترکیبات با اثر تخریب و آسیب که بر روی اجزا DNA مانند بازها و قندهای دئوکسی ریبوز دارند، باعث جهش در ژن‌ها شده و ایجاد سرطان می‌کنند [۷۵-۷۷]. نتیجه این جهش‌ها، تبدیل پروتوانکوژن به انکوژن‌ها و تغییر بیان آنها است که منجر به افزایش تکثیر سلولی و در نهایت تبدیل یک سلول عادی به یک سلول تکثیرشونده بدخیم می‌شود. رادیکال‌های آزاد با اثر بر القای رونویسی، القای مسیرهای انتقال پیام، ایجاد خطا در همانندسازی و عدم ثبات ژنتیکی در ایجاد سرطان نقش دارند [۸۲-۸۳].

### دیابت

شواهد زیادی مبنی بر نقش رادیکال‌های آزاد در ایجاد مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد سلول‌های بتا، اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ وجود دارد [۸۴-۸۵]. عوامل مختلفی در تولید و افزایش رادیکال‌های آزاد در بیماران دیابتی شناخته شده‌اند و یکی از مهم‌ترین این عوامل، هایپرگلیسمی است که از چندین مسیر باعث افزایش اکسیداسیون گلوکز شده و منجر به تولید رادیکال‌های آزاد بیشتر می‌شود. هایپرگلیسمی می‌تواند استرس اکسیداتیو را از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله اکسیداسیون خودکار گلوکز، تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته

غذایی فرآوری شده و... سبب تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. انسان با دور نگه داشتن خود از این عوامل مضر می‌تواند نقش مهمی در کاهش اثرات رادیکال‌های آزاد ایفا کند. در شرایط طبیعی، اغلب بین تولید رادیکال‌های آزاد از یک سو و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی از سوی دیگر، حالت تعادل وجود دارد؛ اما در صورت تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و یا ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، این تعادل مختل شده و حالت استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. مطالعه حاضر نشان داد که استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها، باعث بیماری‌های قلبی و عروقی، عصبی (آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون)، سکنه مغزی، بیماری‌های کبدی، تولید مثلی، دیابتی، اوتیسم، سرطان و پیری می‌گردد. بنابراین باید برای پیشگیری و مقابله با این بیماری‌ها، به آنتی-اکسیدان‌ها روی آورد. در واقع، آنتی‌اکسیدان‌ها مسئول مکانیسم-های دفاعی ارگانیسم در برابر آسیب‌شناسی‌های مرتبط با حمله رادیکال‌های آزاد هستند. از آنجا که اثرات سمی آنتی‌اکسیدان-های مصنوعی در مطالعات مختلف اثبات شده است و دیگر کاربرد گذشته را ندارند، پیشنهاد می‌گردد که مطالعات آینده در زمینه‌های بررسی امکان وجود آنتی‌اکسیدان‌ها در منابع طبیعی همچون، گیاهان، جلبک‌ها، ضایعات حاصل از عمل‌آوری محصولات شیلاتی و... و همچنین امکان استخراج و کاربرد آنها انجام شوند.

### منابع و مؤاخذ

- [1]. مهری کدخدایی، (۱۳۸۰). ضایعات ناشی از اعاده مجدد جریان خون و نقش رادیکال‌های آزاد اکسیژن در ایجاد آن، نشریه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دوره ۵، شماره ۱، صص ۹۷-۱۰۵.
- [2]. Riley, P.A. (1994). Free radicals in biology: oxidative stress and effects of ionizing radiation, *International Journal of Radiation Biology*, Vol. 65, PP. 27-33.
- [3]. Urata, K., Narahara, H., Tanaka, Y., Egashira, T., Takayama, F., and Miyakawa, I. (2001). Effect of endotoxin-induced reactive oxygen species on sperm motility, Fertility and sterility, Vol. 76, PP. 163-166.
- [4]. Vishal-Tandon, M., Gupta, B., and Tandon, R. (2005). Free radicals/reactive oxygen species, *JK Practitioner*, Vol. 12, PP. 143-148.
- [5]. Halliwell, B., and Gutteridge, J. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and

رادیکال‌های آزاد، یون‌های اکسیژن و پراکسیدها با دو مکانیسم باعث ناباروری می‌شوند: اول ROS باعث آسیب غشای اسپرم گردیده و در نتیجه حرکت و توانایی آمیختن با اووسیت را از بین می‌برد. دوم ROS به‌طور مستقیم به DNA اسپرم آسیب می‌زند. لیپیدها بیشترین ماکرومولکول‌های موجود در غشای پلاسمایی اسپرم هستند که به شکل PUFA می‌باشند. حملات ROS به PUFA منجر به واکنش‌های شیمیایی آبشاری به نام لیپید پراکسیداسیون می‌شود که یکی از این محصولات MDA (مالون دی‌آلدئید) است و بیانگر شدت آسیب پر اکسیداتیو در اسپرماتوزوئید می‌باشد. ROS غشای داخلی و خارجی میتوکندری را تخریب کرده و منجر به آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری شده که باعث فعال شدن کاسپاز و القا آپوپتوز می‌گردد. مطالعات در مردان نابارور غلظت بالای سیتوکروم C را در مایع منی نشان می‌دهد که حاکی از آسیب میتوکندری به‌وسیله ROS می‌باشد [۹۳]. در مردان، افزایش سطح رادیکال-های آزاد متعاقب واریسکول، پیچش بیضه، عفونت دستگاه ادراری تناسلی، لکوسیت و اسپرمی، الیگوزواسپرمی، تترازواسپرمی و کاهش سطح آنتی‌اکسیدان رخ می‌دهد [۹۴]. در زنان از آنجایی که تخمدان‌ها از نظر متابولیسمی فعال هستند، این رو دایما تحت تاثیر انواع استرس‌ها قرار دارند [۹۵]. استرس اکسیداتیو بر روی عملکردهای مختلف تخمدان از جمله بلوغ تخمک، تخمک‌گذاری و عملکرد لوتئال تأثیر می‌گذارد [۹۶]. همچنین در زنان سطح بالای رادیکال‌های آزاد با ایجاد اختلالات پاتولوژیکی مانند سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، آندومتریوز، ناباروری با عامل ناشناخته، پره‌اکلامپسی و سقط مکرر منجر به ناباروری می‌گردند [۹۷].

### نتیجه‌گیری

رادیکال‌های آزاد، گونه‌های شیمیایی واکنش‌پذیر با یک الکترون منفرد جفت نشده در مدار بیرونی هستند که اثرات مخرب آنها بیشتر از اثرات مفیدشان است. فاکتورهای بسیاری از قبیل مصرف سیگار، الکل، مواد مخدر و تنباکو، تماس با سموم محیطی و حلال‌های صنعتی، تماس با آفتکش‌ها و حشره‌کش‌ها، قرار گرفتن در معرض اشعه‌ها و تابش‌ها، آلودگی و آلاینده‌های زیست‌محیطی، استرس زیاد و تنش‌های عاطفی، ورزش و فعالیت بدنی نامنظم و یا بیش از حد، مصرف فست‌فودها و مواد



- [20]. Halliwell, B. (1996). Antioxidants in human health and disease, Annual review of nutrition, Vol.16, No. 1, PP. 33-50.
- [21]. Sies, H., and Stahl, W. (1995). Vitamins E and C, B- carotene, and other carotenoids as antioxidants, American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 62, PP. 1315-1321.
- [22]. Tapiero, H., Tew, K.D., Nguyen Ba, G., and Mathe, G. (2002). Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies?, Biomed Pharmacother, Vol. 56, PP. 181-200.
- [۲۳]. علیرضا هدهدی، آریا باباخانی لشکان و هانیه رستم‌زاد، (۱۴۰۰). مروری بر خواص زیست‌فعال ترکیبات فلوروتانین از جلبک‌های قهوه-ای دریایی، نشریه نشاء علم، دوره ۱۲، شماره ۱، صص ۸۱-۸۷.
- [۲۴]. فاطمه غفوری، نسیم کیان‌والا، ثمین حقیقی پوده و یحیی سفیدبخت، (۱۳۹۸). رادیکال‌های آزاد، استرس اکسایشی و نقش آن‌ی-اکسیدان‌ها، نشریه نشاء علم، دوره ۱۰، شماره ۱، صص ۳۳-۴۱.
- [25]. Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors, Clinical Interventions in Aging, Vol. 2, No. 2, PP. 219-236.
- [26]. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health, PharmacognOSY Reviews, Vol. 4, No. 8, PP. 118-126.
- [27]. Lü, J.M., Lin P.H., Yao Q., and Chen C. (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems, Journal of cellular and molecular medicine, Vol. 14, No. 4, PP. 840-860.
- [28]. Zhou, Y., Zheng, J., Li, S., Zhou, T., Zhang, P., and Li, H.B. (2016). Alcoholic beverage consumption and chronic diseases, International Journal Environmental Research, Vol. 13, No. 6, PP. 522.
- [29]. Khlebnikov, A.I., Schepetkin, I.A., Domina, N.G., Kirpotina, L.N., and Quinn, M.T. (2007). Improved quantitative structure-activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic, and cellular systems, Bioorganic & medicinal chemistry, Vol. 15, No. 4, PP. 1749-1770.
- [30]. Collins, A.R. (2005). Antioxidant intervention as a route to cancer prevention, European Journal of Cancer, Vol. 41, No. 13, PP. 1923-1930.
- [31]. Kaur, C., and Kapoor, H.C. (2001) Antioxidants in fruits and vegetables – the millennium's health, International Journal of Food Science Technology, Vol. 36, No. 7, PP. 703-725.
- [32]. Alañón, M.E., Castro-Vázquez, L., Díaz-Maroto, M.C., Gordon, M.H., and Pérez-Coello, M.S. (2011). A study of the antioxidant capacity of oak wood used in wine ageing and the correlation with polyphenol composition, Food Chemistry, Vol. 128, No. 4, PP. 997-1002.
- disease, Biochemistry Journal, Vol. 219, No. 1, PP. 1-14.
- [6]. Halliwell, B.R., and Gutteridge, J.M.C. (1999). Free Radicals in Biology and Medicine. New York: Oxford University Press, USA.
- [7]. Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress, Biochemistry Society Transactions, Vol. 35, No. 5, PP. 1147-1150.
- [8]. Cadenas, E. (1989). Biochemistry of oxygen toxicity, Annual review of biochemistry, Vol. 58, No. 1, PP. 79-110.
- [9]. Cadenas, E., and Sies, H. (1998). The lag phase, Free Radical Research, Vol. 28, No. 6, PP. 601-609.
- [10]. Fang, Y.Z., Yang, S., and Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition, Nutrition, Vol. 18, No. 10, PP. 872-879.
- [11]. Li, S., Tan, H.Y., Wang, N., Zhang, Z.J., Lao, L., Wong, C.W., and Feng, Y. (2015). The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases, International journal of molecular sciences, Vol. 16, No. 11, PP. 26087-26124.
- [12]. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M. (1992). Biologically relevant metal ion - dependent hydroxyl radical generation An update. FEBS letters, Vol. 307, No. 1, PP. 108-112.
- [13]. Gomes, A., Fernandes, E., and Lima, J.L. (2005). Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species, Journal of biochemical and biophysical methods, Vol. 65, No. 2-3, PP. 45-80.
- [14]. Augusto, O., and Miyamoto, S. (2011). Principles of Free Radical Biomedicine. In: Pantopoulos K, Schipper HM, eds. Oxygen Radicals and Related Species. São Paulo: Nova Science Publishers, Vol. 1, PP. 1-23.
- [15]. Lopaczynski, W., and Zeisel, S.H. (2001). Antioxidants, programmed cell death, and cancer. Nutrition Research, Vol. 21, No. 1-2, PP. 295-307.
- [16]. Glade, M.J. (2003). The role of reactive oxygen species in Health and Disease Northeast Regional Environmental Public Health Center University of Massachusetts, Amerst Nutrition, Vol. 19, PP. 401-403
- [17]. Aldred, S., (2007). Oxidative and nitrative changes seen in lipoproteins following exercise. Atherosclerosis, Vol. 192, No. 1, PP. 1-8.
- [18]. Du Plessis, S.S., Agarwal, A., Halabi, J., and Tvrdá, E. (2015). Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function, Journal of assisted reproduction and genetics, Vol. 32, No. 4, PP. 509-520.
- [19]. Poli, G., Leonarduzzi, G., Biasi, F., and Chiarotto, E. (2004). Oxidative stress and cell signaling. Current Medicinal Chemistry, Vol. 11, PP. 1163-82.

- lipoprotein on vascular cells, *Atherosclerosis*, Vol. 185, No. 2, PP. 219-226.
- [47]. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, and Mecocci, P. (2005). Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *Journal of Chromatography B*, Vol. 827, No. 1, PP. 65-75.
- [48]. Piantadosi, C.A., and Zhang, J. (1996). Mitochondrial generation of reactive oxygen species after brain ischemia in the rat, *Stroke*, Vol. 27, PP. 327-32.
- [49]. Alexandrova, M., Bochev, P., Markova, V., Bechev, B., Popova, M., Danovska, M., and Simeonova, V. (2004). Dynamics of free radical processes in acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome, *Journal of Clinical Neuroscience*, Vol. 11, No. 5, PP. 501-506.
- [50]. Simms, N.R., Anderson, M.F. (2002). Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke. *Neurochemistry International*, Vol. 40, PP. 511-526.
- [51]. Cherubini, A., Vigna, G.B., Zuliani, G., Ruggiero, C., Senin, U., and Fellin, R. (2005). Role of anti-oxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update, *Current pharmaceutical design*, Vol. 11, No. 16, PP. 2017-2032.
- [52]. Emerit J, Edeas M, and Bricaire F. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, Vol. 58, PP. 39-46.
- [53]. Selkoe, D.J. (2004). Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 140, PP. 627-638.
- [54]. Floyd, R.A., and Hensley, K. (2002). Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases, *Neurobiol Aging*, Vol. 23, No. 5, PP. 795-807.
- [55]. Ahmadi, J., Jahanbazi Jahan Abad, A., Barahimi, A., and Atashi, A. (2015). Introduction of Long Non-Coding RNAs as Novel Biomarkers in Central Nervous System Disorders, *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, Vol. 3, No. 3, PP. 98-112
- [56]. Völkel, W., Sicilia, T., Pähler, A., Gsell, W., Tatschner, T., Jellinger, K., Leblhuber, F., Riederer, P., K Lutz, W., and E Götz, M. (2006). Increased brain levels of 4-hydroxy-2-nonenal glutathione conjugates in severe Alzheimer's disease, *Neurochemistry international*, Vol. 48. No. 8, PP. 679-86.
- [57]. Margolis, R.L., and Ross, C.A. (2003). Diagnosis of Huntington's disease, *Clinical Chemistry*, Vol. 49, PP. 1726-1732.
- [58]. Montine, T.J., Beal, M.F., Robertson, D., Cudkowicz, M.E., Biaggioni, I., O'Donnell, H., Zackert, W.E., Roberts, L.J., and Morrow, J.D. [33]. Droge, W., (2002). Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiological Reviews*, Vol. 82, PP. 47-95.
- [34]. Lee, J., Koo, N., and Min, D.B. (2004). Reactive oxygen species, aging and antioxidative nutraceuticals, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, Vol. 3, PP. 21-33.
- [35]. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes, C.J., and Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence, *Molecular and Cellular Biochemistry*, Vol. 266, No. 1-2, PP. 37-56.
- [36]. Pisochi, A.M., and Negulescu, G.P. (2011). Methods for total antioxidants activity determination. A. Review, *Biochemistry and Analytical Biochemistry*, Vol. 1, PP. 1-10
- [37]. Sharma, P.J. and Singh, R.P. (2013). Evaluation of antioxidant activity in foods with special References to TEAC method, *American Journal of Food Technology*, Vol 8, PP. 83-101.
- [38]. Tabatabaei, S., Zhao, T., Awojoyogbe, O.B., and Moses, F. (2009). *International Journal of Heat and Mass Transfer* 45, 1247.
- [39]. De Grey, A.D. (1999). The mitochondrial free radical theory of aging: RG Landes Austin
- [40]. Kumar, H., Lim, H.W., More, S.V., Kim, B.W., Koppula, S., Kim, I.S., Choi, DK., (2012). The role of free radicals in the aging brain and Parkinson's disease: convergence and parallelism, *International journal of molecular sciences*, Vol. 13, No. 8, PP. 478-504.
- [41]. Agarwal, R.S., and Sohal, R.S. (1996). Relationship between susceptibility to protein oxidation, aging, and maximum life span potential of different species, *Experimental Gerontology*, Vol. 31, No. 3, PP. 365-372.
- [42]. Ames B.N., Shigenaga M.K., and Hagen T.M. (1993). Oxidants, antioxidants and degenerative diseases of aging, *Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 90, No. 17, PP. 7915-7922.
- [43]. Kowald, A., and Kirkwood, T.B. (2000). Accumulation of defective mitochondria through delayed degradation of damaged organelles and its possible role in ageing of post-mitotic and dividing cells, *Journal of theoretical biology*, Vol. 202, No. 2, PP. 145-160.
- [44]. Scott, J. (2004). Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease, *Current Opinion in Genetics and Development*, Vol. 14, PP. 271-279.
- [45]. Schachinger, V., and Zeiher, A.M. (2002). Atherogenesis-recent insights into basic mechanisms and their clinical impact, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol. 17, PP. 2055- 2064.
- [46]. Galle, J., Hansen-Hagge, T., Wanner C., and Seibold, S. (2006). Impact of oxidized low density

- neuronal survival, *Journal of neuroscience research*, Vol 78, No. 4, PP. 485-492.
- [70]. Melnyk, S., Fuchs, G.J., Schulz, E., Lopez, M., Kahler, S.G, Fussell, J.J, Bellando, J., Pavliv, O., Rose, S., Seidel, L., W Gaylor, D., and Jill James, S., (2012). Metabolic imbalance associated with methylation dysregulation and oxidative damage in children with autism, *Journal of autism and developmental disorders*, Vol. 42, No. 3, PP. 367-377.
- [71]. Ghezzi, P., and Bonetto, V. (2003). Redox proteomics: identification of oxidatively modified proteins, *Proteomics*, Vol. 3, No. 7, PP. 1145-1153.
- [72]. McGinnis, W.R. (2004). Oxidative stress in autism, *Alternative Therapies in Health and Medicine*, Vol. 10, No. 6, PP. 22- 36.
- [73]. Gelderman, K.A., Hultqvist, M., Olsson, L.M., Bauer, K., Pizzolla, A., and Olofsson, P. (2007). Rheumatoid arthritis: the role of reactive oxygen species in disease development and therapeutic strategies, *Antioxidant and Redox Signaling*, Vol. 9, No. 10, PP.1541–1567.
- [74]. Rahman, T., Hosen, I., Islam, M., and Shekhar, H. (2012). Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, Vol. 3, PP. 997-1019.
- [75]. Klaunig, J.E., and Kamendulis, L.M. (2004). The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, Vol. 44, PP. 239–67.
- [76]. Ames, B.N., and Shigenaga, M.K. (1992). Oxidants are a major contributor to aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 663, PP. 85-96.
- [77]. Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., and Rodriguez, H. (2002). Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement 1, 2, *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 32, No. 11, PP. 1102-1115.
- [78]. Dreher, D., and Junod, A.F. (1996). Role of oxygen free radicals in cancer development. *European Journal of Cancer*, Vol. 32, No. 1, PP. 30-38.
- [79]. Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M.A., Nilsa, R.D., and Huang, P. (2008). Redox Regulation of Cell Survival, *Antioxid Redox Signal*, Vol. 10, No. 8, PP. 1343-1374.
- [80]. Pelicano, H.I., Carney, D., and Huang, P. (2004). ROS stress in cancer cells and therapeutic implications, *Drug Resist Update*, Vol. 7, No. 2, PP. 97-110.
- [81]. Liou, G-Y., Storz, P. (2010). Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research*, Vol. 44, No. 5.
- [82]. Rao, C.S.S., and Kumari, D.S. (2012). Changes in plasma lipid peroxidation and the antioxidant system in women with breast cancer, *International* (1999). Cerebrospinal fluid F2-isoprostanol are elevated in Huntington's disease, *Neurology*, Vol. 52, No. 5, PP. 1104–1115.
- [59]. Mota S.I., Costa R.O., Ferreira I.L., Santana I., Caldeira G.L., Padovano C., Fonseca, A.C., Baldeiras, I., Cunha, C., Letra, L., Oliveira, C.R., Pereira, C.M.F., and Rego, A.C. (2015). Oxidative stress involving changes in Nrf2 and ER stress in early stages of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, Vol. 1852, No. 7, PP. 1428-1441.
- [60]. Moszczynska, A., and Yamamoto, B.K. (2011). Methamphetamine oxidatively damages parkin and decreases the activity of 26S proteasome in vivo, *Journal of neurochemistry*, Vol. 116, No. 6, PP. 1005-1017.
- [61]. Moore, D.J., West, A.B., Dawson, V.L., and Dawson, T.M., (2005). Molecular pathology of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 28, PP. 57-87.
- [62]. Migliore, L., Petrozzi, L., Lucetti, C., Gambaccini, G., Bernardini, S., Scarpato, R., Trippi, F., Barale, R., Frenzilli, G., Rodilla, V., and Bonuccelli, U. (2002). Oxidative damage and cytogenetic analysis in leukocytes of Parkinson's disease patients, *Neurology*, Vol. 58, No. 12, PP. 1809–1815.
- [63]. Agil, A., Durán, R., Barrero, F., Morales, B., Araújo, M., Alba, F., Teresa Miranda, M., Prieto, I., Ramírez, M., and Vives, F. (2006). Plasma lipid peroxidation in sporadic Parkinson's: Role of the L-dopa, *Journal Neuro Science*, Vol. 240, PP.31–6.
- [64]. Schwarting, R., and Huston, J. (1997). Behavioral and neurochemical dynamics of neurotoxic meso-striatal dopamine lesions, *Neurotoxicology*, Vol. 18, No. 3, PP. 689-708.
- [65]. Dauer, W., (2003). Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models, *Neuron*, Vol. 39, No. 6, PP. 889-909
- [66]. Siddiqui, A., Rane, A., Rajagopalan, S., Chinta, S.J., and Andersen, J.K. (2016). Detrimental effects of oxidative losses in parkin activity in a model of sporadic Parkinson's disease are attenuated by restoration of PGC1alpha, *Neurobiology of disease*, Vol. 93, PP. 115-120.
- [67]. Chaste, P., and Leboyer, M. (2012). Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions, *Dialogues in clinical neuroscience*, Vol. 14, No. 3, PP. 281-292.
- [68]. Ono, H., Sakamoto, A., and Sakura, N. (2001). Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects, *Clinica chimica acta*, Vol. 312, No. 1, PP. 227-239.
- [69]. Perry, S.W., Norman J.P., Litzburg, A., and Gelbard, H.A. (2004). Antioxidants are required during the early critical period, but not later, for

- ginseng for erectile dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus rats, *Urology*, Vol. 65, No. 3, PP. 611-615.
- [91]. Esrefoglu, M., (2012). Oxidative stress and benefits of antioxidant agents in acute and chronic hepatitis, *Hepatitis Monthly*, Vol. 12, No. 3, 160 P.
- [92]. Ekhlas, G., Shidfar, F., Agah, S., Merat, S., and Hosseini, K.A.F. (2013). Effect of pomegranate juice intake on lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Razi Journal of Medicine Science*, Vol. 20, No. 111, PP. 30-39.
- [93]. Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum Reprod Update*, Vol. 14, No. 3, PP. 243-258.
- [94]. Buzadzic, B., Vucetic, M., Jankovic, A., Stancic, A., Korac, A., Korac, B., and Otasevic, V. (2015). New insights into male (in) fertility: the importance of NO. *British journal of pharmacology*, Vol. 172, No. 6, PP. 1455-1467.
- [95]. Fujii, J., Iuchi, Y., and Okada, F. (2005). Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system, *Reproductive biology and endocrinology*, Vol. 3, No. 1, PP. 1-10.
- [96]. Sugino, N., Takiguchi, S., Kashida, S., Karube, A., Nakamura, Y., and Kato, H. (2000). Superoxide dismutase expression in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy, *Molecular human reproduction*, Vol. 6, No. 1, PP. 19-25.
- [97]. Sekhon, L., Gupta, S., Kim, Y., and Agarwal, A. (2010). Female infertility and antioxidants, *Current Women's Health Reviews*, Vol. 6, No. 2, PP. 84-95.
- Journal of Basic and Applied Sciences*, Vol. 1, No. 4, PP. 429-38.
- [83]. Al-Dalaen, S., and Al-Qtaitat, A. (2014). Review article: oxidative stress versus antioxidants. *American journal of bioscience and bioengineering*, Vol. 2, No. 5, PP. 60-71.
- [84]. Jay, D., Hitomi, H., and Griendling, K.K. (2006). Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications, *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 40, No. 2, PP. 183-92.
- [85]. Wright JR, E., Scism-Bacon J.L., and Glass L.C. (2006). Oxidative stress in type2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycemia, *International Journal Clinical Practice*, Vol. 60, No. 3, PP. 308-314.
- [86]. Poggioli, S., Hilaire, B., and Friguet, B. (2002). Age-related increase of proteins glycation in peripheral blood lymphocytes is restricted to preferential target proteins, *Experimental Gerontology*, Vol. 37, PP. 1207-1215.
- [87]. Wautier, J.L., Schmidt, A.M. (2004). Protein glycation, *Circulation Research*, Vol. 95, No. 3, PP. 233-238.
- [88]. Madamanchi, N.R., Vendrov, A., and Runge, M.S. (2005). Oxidative stress and vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Vol. 25, PP. 29-38.
- [89]. Kowrulu, R.A., Koppolu, P., Chakrabarti, S., and Chen, S. (2003). Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina and its inhibition by antioxidants, *Free Radical Research*, Vol. 37, No. 11, PP. 1169-1180.
- [90]. Ryu, J.K., Lee, T, Kim, D.J, Park, I.S., Yoon, S.M., Lee, HS., Song, S.U., and Suh, J.K. (2005). Free radical scavenging activity of Korean red