

Stres oksydacyjny

Część I. Stres oksydacyjny jako czynnik rozwoju chorób cywilizacyjnych

Oxidative stress

Part I. Oxidative stress as a factor in the development of civilization diseases

Sylwia Jopkiewicz

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

STRESZCZENIE

Homeostaza organizmu i jej odpowiednie funkcjonowanie determinowana jest przez równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną. Jej zaburzenie związane jest najczęściej z nadprodukcją reaktywnych form tlenu, które powodują stres oksydacyjny. Ten natomiast leży u podstaw rozwoju i przebiegu wielu chorób, a zwłaszcza tych, które zaliczane są do schorzeń cywilizacyjnych. Zanieczyszczenie środowiska, przewlekły stres, niski poziom aktywności fizycznej oraz nieprawidłowe odżywianie są jednymi z determinantów wytwarzania zwiększonej ilości wolnych rodników. Ich destrukcyjne działanie polega na utlenianiu składników komórki, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzeń i zaburzeń jej funkcji fizjologicznych. Wolne rodniki zmieniają strukturę oraz modyfikują funkcje białek. Ponadto niszczą struktury DNA. Prezentowany artykuł poglądowy stanowi zarys problematyki udziału stresu oksydacyjnego w patogenezie wybranych chorób cywilizacyjnych. Scharakteryzowano pojęcie oraz rolę wolnych rodników i reaktywnych form tlenu w organizmie człowieka. Następnie omówiono ich udział w rozwoju i przebiegu poszczególnych schorzeń.

Słowa kluczowe: wolne rodniki tlenowe, reaktywne formy tlenu, choroby cywilizacyjne

SUMMARY

Homeostasis of an organism and its proper functioning are determined by the oxidative-antioxidant balance. Its disorder is most often associated with overproduction of reactive oxygen species that cause oxidative stress. This, in turn, lies at the heart of the development and course of many diseases, especially those that are classified as civilization diseases. Environmental pollution, chronic stress, low levels of physical activity, and improper nutrition are among the determinants of the production of an increased amount of free radicals. Their destructive action consists in the oxidation of cell components, which in turn leads to damage and disturbance of the physiological functions of the cell. Free radicals change the structure and modify the functions of proteins. In addition, they destroy DNA structures. The present review article outlines the problem of the participation of oxidative stress in the pathogenesis of selected civilization diseases. The concept and role of free radicals and reactive oxygen species in the human body are presented. Next, their participation in the development and course of individual diseases is discussed.

Key words: free oxygen radicals, reactive oxygen species, diseases of civilization

WSTĘP

Zwiększające się koszty opieki lekarskiej powodują stałą potrzebę poszukiwania skutecznych działań prewencyjnych, które mają na celu zachowanie zdrowia i zapobieganie chorobom, a zwłaszcza tym, które określane są mianem chorób cywilizacyjnych. Termin ten odnosi się do schorzeń, których etiologia związana jest z negatywnymi skutkami życia w wa-

runkach wysoko rozwiniętej cywilizacji. Najczęściej wymieniane choroby w tej grupie to: nadciśnienie tętnicze, nowotwory, choroba wieńcowa, astma oskrzelowa i inne choroby alergiczne [1], a także miażdżyca, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca oraz schorzenia neurodegeneracyjne. Czynniki mające kluczowe znaczenie w rozwoju chorób cywilizacyjnych takie jak zanieczyszczone środowisko, niska aktywność fizyczna, niewłaściwy sposób ży-

wienia, a także wzrost napięcia nerwowego i sytuacji stresowych są równocześnie przyczyną powstawania wolnych rodników oraz reaktywnych form tlenu [2]. Zaburzenia w cząsteczkach, reakcjach chemicznych i procesach zachodzących w organizmie manifestują się w formie różnych chorób. Główne przyczyny rozwoju patologii chorobowych u człowieka wynikają z wpływu czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych. Ponadto wady genetyczne, zaburzenia w odżywianiu, reakcje autoimmunologiczne oraz zachwiania równowagi wewnątrzwydzielniczej implikują negatywne zmiany w przebiegu różnorodnych procesów zachodzących na poziomie komórkowym w całym organizmie. Zdrowie człowieka determinowane jest w głównej mierze przez odpowiednie funkcjonowanie mechanizmów biochemicznych oraz harmonijną równowagę reakcji wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych [3].

Tlen jest niezbędnym środkiem do życia dla każdego organizmu. Ma udział w wielu procesach metabolicznych i reakcjach enzymatycznych, które m.in. przekształcają go do reaktywnych rodników. Noszą one miano reaktywnych form tlenu – RFT [4]. Wolne rodniki tlenowe to cząsteczki, które zawierają, co najmniej jeden atom tlenu i posiadają co najmniej jeden niesparowany elektron. Mają zdolność do niezależnego funkcjonowania. Charakteryzują się krótkim czasem życia, ale i niezwykłą łatwością wchodzenia w reakcje chemiczne ze składnikami komórek. Z perspektywy przemian metabolicznych nie jest to korzystne dla organizmu ze względu na wysoki stopień reaktywności RFT [5]. Ich stężenia w komórce są zbyt małe, aby je wykryć, ale wystarczająco aktywne, by stanowić zagrożenie. Niewielkie stężenie RFT pełni funkcje fizjologiczne. RFT biorą udział m.in. w usuwaniu leków z organizmu, skurczach mięśni, wydzielaniu hormonów, a także wspomagają funkcjonowanie układu immunologicznego oraz regulację napięcia naczyniowego [5]. Komórki fagocytujące wykorzystują RFT do usuwania patogenów, a proces ten nazywany jest wybuchem tlenowym, gdyż do jego przebiegu potrzebna jest duża ilość tlenu. Dodatkowo RFT biorą udział w pobudzaniu limfocytów T. Ponadto RFT poprzez zwiększenie przepuszczalności ścian naczyń włosowatych przyczyniają się do prawidłowego przebiegu reakcji zapalnej w organizmie. Dzięki nim pobudzony zostaje również transport glukozy do komórek. Istotna jest ich funkcja, jako przekaźnika sygnałów z komórki do komórki oraz w jej obrębie [6, 7].

Źródła wolnych rodników mogą być endogenne i egzogenne. Do pierwszych z nich należą różne procesy biochemiczne przebiegające w warunkach fiz-

jologicznych. Oddychanie tlenowe i procesy zapalne są naturalnymi przyczynami generowania wolnych rodników przez organizm. Natomiast w drugiej grupie znajdują się takie czynniki jak: wysiłek fizyczny, zanieczyszczenia środowiskowe, promieniowanie jonizujące, nieprawidłowa dieta, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu [5, 8, 9].

Gdy nie zostaje zachowana równowaga pomiędzy powstawaniem wolnych rodników a ich usuwaniem z organizmu dochodzi do reakcji utleniania zwanej inaczej stresem oksydacyjnym. Stres oksydacyjny uszkadza DNA, lipidy, utlenia błony komórkowe, zmienia strukturę oraz modyfikuje funkcje białek, węglowodanów i kwasów nukleinowych. Zmiany degeneracyjne tkanek następują głównie w obszarze naczyniowym [10, 11, 12]. Ponadto obniża stężenie ATP w komórce. ATP jest związkem wytwarzanym przez mitochondria, w którym kumuluje się energia. Wspomaga on budowę białek i przeciwciał. Ponadto umożliwia zachodzenie reakcji chemicznych w komórkach [13].

Stres oksydacyjny może być bezpośrednią lub pośrednią przyczyną wystąpienia różnych zaburzeń oraz chorób. Może też nasilać istniejące już stany chorobowe. Z tego względu uznaje się za zasadne przybliżenie roli stresu oksydacyjnego w etiologii i przebiegu wybranych chorób cywilizacyjnych. Ma to uzasadnienie w podejmowaniu działań profilaktycznych, a w szczególności tych, które dotyczą czynników egzogennych powstawania wolnych rodników.

STRES OKSYDACYJNY W CHOROBYCH KRAŻENIA

Hemostaza jest zespołem takich mechanizmów, które zapobiegają wypływowi krwi z naczyń krwionośnych w warunkach prawidłowych oraz w sytuacji, gdy dochodzi do różnych uszkodzeń. Ponadto odpowiada ona za płynność i przepływ w układzie krwionośnym. Prawidłowa hemostaza jest warunkowana przez pracę ściany naczynia krwionośnego, płytki krwi oraz czynniki jej krzepnięcia. Śródbłonek naczynia determinuje te elementy oraz odpowiada za prawidłowy skurcz i rozkurcz naczynia. Spełnia ważną funkcję regulacyjną w układzie naczyniowym. W wyniku działania RFT dochodzi jednak do jej upośledzenia. Jest to spowodowane zwiększonym stężeniem homocysteiny, która działa na śródbłonek cytotoksycznie [14, 15]. W związku z tym wiele schorzeń układu krążenia spowodowane jest oksydacyjnymi modyfikacjami przebiegającymi w procesie hemostazy [16].

Jedną z przyczyn chorób układu krążenia są zmiany miażdżycowe. Wolne rodniki tlenowe wchodząc w reakcje z lipidami oraz białkami przyczyniają się do powstania czynnościowych oraz strukturalnych modyfikacji w naczyniu [17]. Do procesów patofizjologicznych zachodzących w obszarze ścian naczyń krwionośnych należą: zmiany zakrzepowe, wzrost liczby komórek piankowatych, naciek komórek zapalnych oraz proliferacja komórek mięśni gładkich naczyń. Enzymy syntetyzowane w ścianach naczyń przyspieszają reakcje wytwarzające duże ilości RFT, które z kolei modyfikują pierwotne miejsce uszkodzenia miażdżycowego [18]. Cząsteczki cholesterolu przechodząc do błony wewnętrznej naczyń krwionośnych pod wpływem wolnych rodników ulegają procesom oksydacyjnym. W wyniku tego dochodzi do zwiększonej aktywności makrofagów, które są źródłem substancji chemotaktycznych, czynników prozapalnych oraz komórek piankowatych. W końcowym efekcie powstaje blaszka miażdżycowa [19].

Drugą istotną przyczyną chorób układu krążenia jest nadciśnienie tętnicze. W wyniku wzrostu ciśnienia tętniczego następuje negatywna zmiana aktywności enzymów antyoksydacyjnych [20]. Ponadto stres oksydacyjny skraca czas półtrwania tlenku azotu (NO), który ma kluczowe znaczenie w pracy i funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego. NO w układzie krążenia wykazuje działanie naczyniorozkurczowe, które powoduje utrzymanie spoczynkowe napięcia mięśniówki naczyń krwionośnych. Wpływa to znacząco na obniżenie ciśnienia krwi, jednocześnie dążąc do uzyskania normy. Ma również działanie antyagregacyjne, gdyż hamuje aktywność i zlepianie płytek krwi. W wyniku tego, obniża się ryzyko powstawania zakrzepów. Ponadto hamuje proliferację komórek mięśni gładkich oraz redukuje oksydację cholesterolu frakcji LDL [21,22]. W nadciśnieniu tętniczym dochodzi do zmniejszonej biodostępności NO na skutek jego inaktywacji przez wolne rodniki tlenowe [22]. W świetle powyższego należy uznać, że stres oksydacyjny ma duże znaczenie w patogenezie rozwoju chorób układu krążenia.

STRES OKSYDACYJNY W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzuje się postępującym procesem zapalnym błony maziowej. Skutkuje to niszczeniem tkanek stawowych i okołostawowych. U chorych dochodzi do zniekształcenia i upośledzenia funkcji stawów

powodując tym samym trwałe kalectwo [23]. Jej rozwój może być spowodowany przez szereg czynników o charakterze genetycznym, środowiskowym oraz immunologicznym [24]. U chorego na RZS zjawisko oksydacji może powodować większe tempo niszczenia stawów. Badania naukowe wskazują, że choć zwiększenie RFT nie jest inicjatorem choroby to może być ono przyczyną jej nasilenia i szybszego rozwoju. Stres oksydacyjny przyczynia się do tworzenia agregatów immunoglobulin, które są znamienne dla RZS [25]. Wzmocniona synteza RFT może prowadzić do uszkodzenia tkanek znajdujących się w strukturze stawu. RFT wpływa negatywnie na błonę maziową, która na skutek proliferacji tworzy łuszczykę pokrywającą chrząstkę stawową i tym samym odcina ją od dostępu do składników odżywczych pochodzących z płynu stawowego. Kwas hialuronowy, czyli podstawowy składnik płynu stawowego pod wpływem RFT zmniejsza swoją lepkość. W przebiegu przewlekłego stanu zapalnego, wolne rodniki prowadzą do uszkodzeń tkanki łącznej i oksydacyjnych zmiany biomolekuł. Przypuszczalnie stają się one antygenami, przeciw którym organizm produkuje auto-przeciwciała. Prowadzi to do stałej reakcji autoimmunologicznej [26].

W przebiegu RZS u chorych następuje wyczerpanie niskocząsteczkowych zasobów antyoksydacyjnych, dlatego też przywrócenie zaburzonego stanu równowagi między szybkością wytwarzania RFT a aktywnością enzymów rozkładających RFT powinno być priorytetem w leczeniu procesów zapalnych zachodzących w stawach. Ma to istotne znaczenie dla postępowania choroby i tym samym przekłada się bezpośrednio na lepszą jakość życia pacjentów. W związku z powyższym pod uwagę należy również wziąć styl życia chorych, który może nasilać stres oksydacyjny poprzez nadmierne spożywanie alkoholu i palenie tytoniu [8].

STRES OKSYDACYJNY A CHOROBY NEURODEGENERACYJNE I PROCES STARZENIA

Proces starzenia przebiega w trzech wymiarach: biologicznym, psychologicznym oraz emocjonalnym. Charakteryzuje się on zróżnicowanym tempem rozwoju, które koreluje z warunkami socjalno-bytowymi, rodzajem wykonywanej pracy, prowadzonym stylem życia oraz uwarunkowaniami genetycznymi [27]. Jedną z istotnych funkcji wolnych rodników jest ich uczestnictwo w procesie starzenia. Mają one niejako podwójną rolę. Po pierwsze wpływają na starzenie się komórek, a po drugie są decy-

dentami w procesie ich śmierci lub przeżycia [28]. Zatem wolnorodnikowa teoria starzenia zakłada, że proces ten jest determinowany przez ilość wytwarzanych RFT oraz zależy od sprawności mechanizmów antyoksydacyjnych [27]. Ze względu na to, że komórki nerwowe są mało odporne na procesy oksydacyjne oraz fakt, że neurony posiadają wysoką zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych podatnych na utlenianie można przypuszczać, że wolne rodniki oraz stres oksydacyjny odgrywają znaczącą rolę w patogenezie niektórych chorób. W tej grupie wymienia się takie schorzenia jak: stwardnienie rozsiane (MS), stwardnienie zanikowe boczne (ALS), choroba Parkinsona (PD) oraz choroba Alzheimera (AD) [29, 30]. Neurodegeneracje definiuje się jako proces zwyrodnienia przebiegający w obrębie komórek nerwowych-neuronów. Takie zmiany w mózgu mają charakter przewlekły i postępujący. Mózg człowieka stanowi tylko 2% całkowitej masy ciała i zużywa około 20% ilości tlenu pobieranego przez organizm. Posiada on jednak szczególną wrażliwość na działanie reaktywnych form tlenu, które są przyczyną stresu oksydacyjnego [30] powodującego niestabilność struktur komórkowych [31]. Zachowanie równowagi pomiędzy powstawaniem wolnych rodników a ich usuwaniem gwarantuje odpowiednią sprawność funkcjonalną komórki nerwowej [30]. Przy czym należy zaznaczyć, że w tkance mózgowej znajduje się tylko niewielka ilość substancji, które posiadają właściwości antyoksydacyjne [32, 33].

Mitochondria, które produkują energię w postaci ATP są szczególnie narażone na utlenianie swoich składników. Wynika to z obecności łańcucha oddechowego. Wolne rodniki uszkadzają mitochondrialne DNA (mtDNA), które w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki [13, 34]. U osób chorych na AD obserwuje się aż trzy razy więcej uszkodzeń mitochondrialnych niż u osób zdrowych. Ponadto w tej grupie chorych zaobserwowano duże stężenie żelaza, cynku, miedzi i glinu zarówno w mózgu jak i w uszkodzonych neuronach. Konsekwencją tego jest wzrost liczby wolnych rodników. Wysokie stężenie RFT oraz szok tlenowy prowadzą do destrukcji komórek nerwowych [31]. Istnieje także teoria, że w patogenezie choroby Parkinsona istotne znaczenie ma stres oksydacyjny. Wysokie stężenie żelaza i dopaminy w istocie czarnej sprzyja wytwarzaniu zbyt dużych ilości wolnych rodników. U chorych poziom produktów utleniania DNA w istocie czarnej jest aż szesnastokrotnie wyższy niż u osób zdrowych [35].

Wpływ wolnych rodników i stresu oksydacyjnego na procesy starzenia oraz neurodegeneracji jest znamienny. Zaburzona homeostaza organizmu na sku-

tek różnych czynników ogranicza jego możliwości naprawy i ochrony antyoksydacyjnej. Działania prewencyjne podjęte w określonym czasie są w stanie ograniczyć w pewnym stopniu ryzyko procesu neurodegeneracji jak również go spowolnić.

WNIOSKI

1. Stres oksydacyjny ma istotne znaczenie w patogenezie chorób krążenia. Reaktywne formy tlenu pośrednio przyczyniają się do zmian czynnościowych i strukturalnych w naczyniu, które w efekcie końcowym przyspieszają rozwój procesu miażdżycowego.
2. Zdolności antyoksydacyjne organizmu obniżają się wraz z wiekiem, co implikuje większy wpływ stresu oksydacyjnego na starzejący się organizm. Proces starzenia jest determinowany przez szybkość i ilość wytwarzanych RFT w stosunku do sprawności działania mechanizmów antyoksydacyjnych. Działania profilaktyczne w zakresie zachowania równowagi pomiędzy wytwarzaniem a usuwaniem wolnych rodników z organizmu mają kluczowe znaczenia dla opóźnienia procesu starzenia oraz neurodegeneracji.
3. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów jednym z czynników odpowiadającym za destrukcję tkanek są reaktywne formy tlenu. Zachowanie równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej ma istotny wpływ na przebieg procesów zapalnych, które zachodzą w objętych chorobą stawach. Działania mające na celu eliminację stresu oksydacyjnego, a w szczególności w obrębie tkanek objętych procesem zapalnym może przyczynić się do zahamowania postępu zmian chorobowych.

WYKAZ PIŚMIENICTWA

- [1] Huber L.: Style adaptacyjne do sytuacji stresowych w różnych grupach wiekowych, a choroby cywilizacyjne XXI wieku. *Probl Hig Epidemiol* 2010; 91(2): 268-275.
- [2] Kulczyński B.: Znaczenie stresu oksydacyjnego i wolnych rodników w rozwoju chorób cywilizacyjnych. *Food Forum* 2017; 3(19): 98-104.
- [3] Murray K.R., Granner K.D., Mayes A.P. et al.: *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004: 13-16.
- [4] Czerwicki L.: Współczesne poglądy na rolę przeciwutleniaczy roślinnych w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Roczn. PZH* 2009, 3: 201-206.
- [5] Czajka A.: Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu. *Now Lek* 2006; 75(6): 582-586.
- [6] Dróge W.: Free radicals in the physiological control of cell

- function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
- [7] Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C.: Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 1998; 92: 3007–3017.
- [8] Piekarska-Matyska E., Łuszczewski A., Łącki J. et al.: Rola stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Post Hig Med Dosw* 2006; 60: 617–623.
- [9] Pawliczak R.: Rola wolnych rodników tlenowych w zapaleniu. *Pol Merk Lek* 2003; 14: 493–6.
- [10] Augustyniak A., Skrzydlewska E.: Zdolności antyoksydacyjne w starzejącym się organizmie. *Post Hig Med Dosw* 2004; 58: 194–201.
- [11] Cacciatuoli F.: Oxidative Stress as „Mother” of Many Human Diseases at Strong Clinical Impact. *J Cardiovasc Med* 2016; 3(1): 001-006.
- [12] Kordecka-Knapik M., Piwowar A., Warwas M.: Zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej a czynniki ryzyka miażdżycy i powikłania naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. *Wiad Lek* 2007; LX 7-8: 329-334.
- [13] Cote H.C.F., Brumme Z.L., Craib K. J.P. et al.: Mitochondrial DNA level as a marker of nucleoside toxicity: Changes in mitochondria DNA level as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 346: 811–20.
- [14] Orzechowska-Pawłojć A., Lewczuk A., Sworczak K.: Wpływ hormonów tarczycy na poziom homocysteiny w aspekcie ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 194–202.
- [15] Dzau V.J.: Theodore Cooper Lecture. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-1052.
- [16] Nowak P., Olas B., Wachowicz B.: Stres oksydacyjny w przebiegu hemostazy. *Post Bioch* 2010; 56(3): 239-247.
- [17] Wojcicka G., Bełtowski J., Jamroz A.: Stres oksydacyjny w nadciśnieniu tętniczym. *Post Hig Med Dosw* 2004; 58:183-193.
- [18] Zagrodzki P., Łaszczyk P.: Selen, a choroby układu sercowo-naczyniowego- wybrane zagadnienia. *Post Hig Med Dosw* 2006; 60: 624-631.
- [19] Singh U., Jialal I., Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiol* 2006; 13(3): 129-142.
- [20] Russo C., Olivieri O., Girelli D. et al.: Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1267-1271.
- [21] Zarzycka R.: Życiodajny tlenek azotu i jego wpływ na organizm ludzki, <http://renatazarzycka.pl/2013/01/zyciodajny-tlenek-azotu-organizm-ludzki/>, [Dostęp: 04.03.2018].
- [22] Ufnal M., Żera T.: Rola tlenu azotu, siarkowodoru oraz tlenu węgla w regulacji układu krążenia i ich potencjał farmakoterapeutyczny. *Kardiologia* 2010; 68: 436-440.
- [23] Bączek G., Gacek L.: Ocena sprawności funkcjonalnej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na podstawie funkcjonalnego testu z wystandaryzowanym wyposażeniem. *Reumatologia* 2011; 49(1): 40-46.
- [24] Półtorak-Jura A., Olczyk K.: Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Ann Acad Med Siles* 2011; 65(4): 51-57.
- [25] Kmiecik B., Skotny A., Batorycka M. et al.: Wpływ stresu oksydacyjnego na procesy regeneracji tkankowej. *Polim Med* 2013; 43: 191-197.
- [26] Zaręba T., Oliński R.: Oksydacyjne uszkodzenie DNA- ich analiza i znaczenie kliniczne. *Post Biochem* 2010; 56(2):124-138.
- [27] Michalaka A., Krzeszowiak J., Markiewicz-Górka I.: Starzenie się organizmu a stres oksydacyjny oraz zmniejszona sprawność systemów naprawczych. *Post Hig Med Dosw* 2014; 68: 1483-1491.
- [28] Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al.: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
- [29] Karpińska A., Gromadzka G.: Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne- znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Post Hig Med Dosw* 2011; 65: 104-113.
- [30] Gutowicz M.: Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Post Hig Med Dosw* 2011; 65: 104-113.
- [31] Zabłocka A., Janusz M.: Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Post Hig Med Dosw* 2008; 62:118-124.
- [32] Gajewski M., Kamińska E., Szczepanik S. i wsp.: Czy zakłóceniami przepływu energii możemy opisać główne zjawiska patologii? *Post Fitoter* 2005; 1-2: 53-57.
- [33] Roediger B., Armati P.J.: Oxidative stress induces axonal beading in cultured human brain tissue. *Neurobiol Dis* 2003; 13: 222–229.
- [34] Liang F.Q., Godley B.F.: Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2003; 76: 397-403.
- [35] Zhang J., Perry G., Smith M.A. et al.: Parkinson’s disease is associated with oxidative damage to cytoplasmic DNA and RNA in substantia nigra neurons. *Am J Pathol* 1999; 154: 1423–1429.

Adres do korespondencji:

*mgr Sylwia Jopkiewicz
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
ul. IX Wieków Kielc 19, 25-317 Kielce
tel. 797 186-370
e-mail: sylwia.jopkiewicz@wp.pl*