مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۲، اردیبهشت ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

نقش استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد در بیماری‌ها

فلور زرگری: استادیار، گروه علوم پزشکی، واحد مرند، دانشگاه آزاد اسلامی، مرند، ایران (*نویسنده مسئول) zargarifkb@gmail.com

چکیده

رادیکال‌های آزاد محصولات سمی حاصل از متابولیسم اکسیژن هستند که حاوی حداقل یک الکترون جفت نشده می‌باشند. تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد طی فرایندی به نام استرس اکسیداتیو باعث آسیب به قسمت‌های مختلف سلول نظیر پروتئین‌ها، DNA و غشای سلول می‌گردد. این آسیب‌های برگشت ناپذیر منجر به تغییر در عملکرد سلول و یا مرگ سلول می‌شود. آسیب اکسیداتیو به مولکول‌های حیاتی نهایتاً منجر به بروز بیماری‌های مزمن از قبیل بیماری‌های قلبی، سرطان، دیابت، آلزایمر، پارکینسون، آرتریت و ناباروری می‌شود. استرس اکسیداتیو زمانی ایجاد می‌شود که عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و توانایی بدن برای سم‌زدایی آثار مخرب آن‌ها توسط آنتی‌اکسیدان‌ها وجود دارد. مقاله حاضر اطلاعاتی در مورد نحوه تولید رادیکال‌های آزاد، انواع رادیکال‌های آزاد و ارتباط آن با برخی بیماری‌ها ارائه می‌کند که می‌تواند برای پژوهشگران در این زمینه مفید واقع گردد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

استرس اکسیداتیو،

رادیکال‌های آزاد،

بیماری

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۴

شیوه استناد به این مقاله:

Zargari F. The role of oxidative stress and free radicals in diseases. Razi J Med Sci. 2020;27(2):10-22.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

Razi Journal of Medical Sciences.2020;27(2):10-22. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

The role of oxidative stress and free radicals in diseases

Felor Zargari, Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Marand Branch, Islamic Azad University, Marand, Iran (*Corresponding author) zargarifkb@gmail.com

Abstract

Free radicals are toxic byproducts of oxygen metabolism that contain at least one unpaired electron. Overproduction of free radicals can cause damage to parts of cells such as proteins, DNA and cell membrane through a process called oxidative damage. These irreversible damages lead to a change in cellular function or may lead to cell death. Oxidative damage to biomolecules eventually leads to many chronic diseases such as heart disease, cancer, diabetes, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, arthritis, and infertility.
Oxidative stress occurs when there is an imbalance between the production of free radicals and the ability of the body to detoxify their harmful effects by antioxidants. The present article provides information on production of free radicals, types of free radicals and their relation to certain diseases, which can be useful to researchers in this regard.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Oxidative stress,
Free radicals,
Disease

Received: 02/08/2019
Accepted: 03/02/2020

Cite this article as:
Zargari F. The role of oxidative stress and free radicals in diseases. Razi J Med Sci. 2020;27(2):10-22.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

مقدمه

رادیکال‌های آزاد مولکول‌ها و اتم‌هایی هستند که به دلیل داشتن الکترون آزاد حاوی انرژی بالایی هستند و قادرند به بافت‌ها و سلول‌ها آسیب برسانند. این مولکول‌ها در غلظت‌های فیزیولوژیکی برای عملکرد نرمال سلول (سیگنالینگ و تنظیم ردوکس) ضروری هستند و در غلظت‌های بالا باعث ایجاد وضعیتی به نام استرس اکسیداتیو می‌شوند. به دلیل عدم پایداری تمایل بسیار شدیدی برای واکنش با دیگر مولکول‌ها داشته و بدین ترتیب باعث آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها، DNA و تخریب سلول می‌شوند (۱). علی‌رغم وجود سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلول برای خنثی کردن آسیب اکسیداتیو، آسیب‌های ایجاد شده طی دوره زندگی در تولید بیماری‌های وابسته به سن مثل سرطان، آترواسکلروز، آرتریت و اختلالات دژنراتیو نقش دارند (۲). تحت شرایط پاتولوژیکی غلظت بالای رادیکال‌های آزاد ممکن است منجر به تغییرات دائم در سیگنال ترانس داکشن و بیان ژن گردد. سیستم آنتی‌اکسیدانی بسیاری از موجودات در بردارنده آنزیم‌هایی نظیر سوپر اکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase-SOD) کاتالاز (Catalase)، گلوتاتیون پراکسیداز (Gluthatione Peroxidase-GPX) و گلوتاتیون ردوکتاز (Glutathione Reductase-GR) هستند که به عنوان خنثی‌کننده اشکال اکسیژنی عمل می‌کنند و نقش حیاتی در حفظ هومئوستازی سلول بازی می‌کنند (۵-۳). در ذیل به برخی از اصطلاح‌های رایج در این زمینه و تعریف آن‌ها اشاره می‌گردد:

استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress)

استرس اکسیداتیو نشانگر عدم تعادل بین تولید و ظهور انواع رادیکال‌های آزاد اکسیژن و توانایی سیستم بیولوژیک برای سم‌زدایی و یا ترمیم آثار مخرب آن‌هاست. استرس اکسیداتیو به وضعیتی اشاره دارد که توانایی سیستم بیولوژیک برای سم‌زدایی و یا ترمیم آثار مخرب انواع رادیکال‌های آزاد اکسیژن به‌قدر کافی نباشد، لذا آسیب‌های اکسیداتیو به سلول، بافت یا ارگان‌های بدن را به دنبال خواهد داشت (۶ و ۷).

گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (Oxygen Reactive Species)

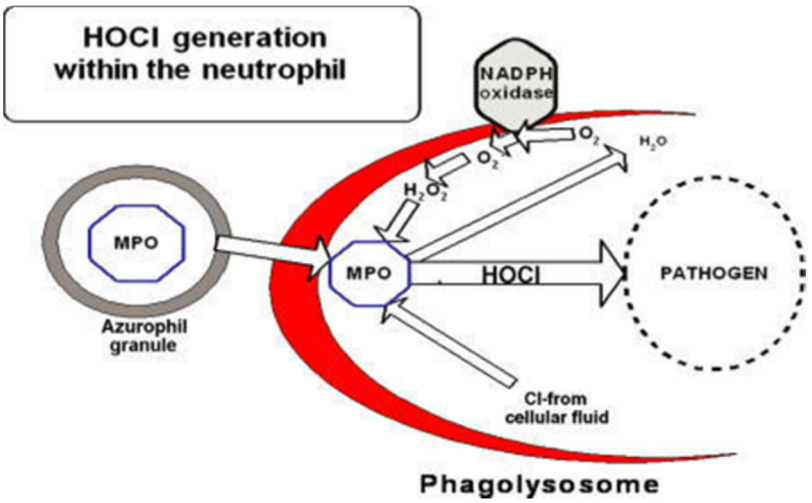
شامل یک تعداد از مولکول‌های واکنش‌گر شیمیایی مشتق از اکسیژن هستند که در غلظت‌های فیزیولوژیکی برای عملکرد نرمال سلول (سیگنالینگ و تنظیم ردوکس) به کار می‌روند و در غلظت‌های بالا می‌توانند یک واسطه مهم آسیب به ساختمان سلول شامل لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک بوده و باعث وضعیتی به نام استرس اکسیداتیو شوند (۱، ۶، ۸).

رادیکال‌های آزاد (Free Radicals)

مولکول‌های آزاد داخل سلولی با وزن مولکولی پایین حاوی یک الکترون جفت نشده می‌باشند که اغلب به عنوان ROS (Reactive Oxygen Species) یا گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن نامیده می‌شوند. رادیکال‌های آزاد به دلیل داشتن الکترون آزاد حاوی انرژی بالایی هستند و قادرند به بافت‌ها و سلول‌ها آسیب برسانند. بعضی از این مولکول‌ها بسیار فعال هستند مثل رادیکال هیدروکسیل در حالی که بعضی از آن‌ها مثل سوپر اکسید و پر اکسید هیدروژن کمتر فعال هستند. رادیکال‌های آزاد و ROS می‌توانند با اکثر بیومولکول‌ها واکنش داده و آغازگر واکنش‌های زنجیره‌ای رادیکال‌های آزاد باشند. برای توقف یک واکنش زنجیره‌ای یا باید رادیکال تازه تشکیل شده با رادیکال آزاد دیگر واکنش بدهد و باعث حذف الکترون جفت نشده بگردد یا با پاک کننده رادیکال آزاد واکنش بدهد.

ROS می‌توانند هم به‌صورت آندوژن و هم به‌صورت اگزوژن تولید شوند (۱، ۲، ۹). منابع بالقوه آندوژن شامل زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری، سیستم سیتوکروم P450 برای دتوکسیفیه کردن، پر اکسی زوم و فعالیت التهابی و منابع پاتولوژیکی (اشعه، ایسکمی، آلوده‌کننده‌های محیطی و برخی داروها).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]



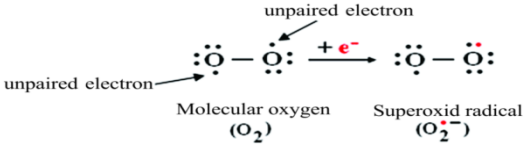
شکل ۱- مسیر تولید HOCL طی عمل میلو پر اکسیداز در فاگوزوم (۱۴).

به عبارتی می‌توان منابع تولید ROS را به این ترتیب خلاصه کرد:

- اشعه uv و یا اشعه گاما
- واکنش‌های کاتالیزی فلزات
- توسط نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها در طول التهاب
- محصول فرعی واکنش‌های انتقال الکترون در میتوکندری

انواع رادیکال‌های آزاد و نحوه تولید آن‌ها

سوپراکسید ($O_2^{\cdot -}$): آنیون سوپر اکسید که با گرفتن یک الکترون از اکسیژن مولکولی تولید می‌شود و با وجود رادیکال آزاد بودن خیلی فعال نیست. فاقد توانایی نفوذ به لایه لیپیدی غشا است؛ لذا، در جایی که تولید شده باقی می‌ماند. تشکیل سوپر اکسید به‌طور خودبه‌خود به‌ویژه در یک محیط آیروبیک غنی از الکترون در محدوده غشای داخلی میتوکندری در زنجیره تنفسی انجام می‌گیرد (۱). از آنزیم‌های تولیدکننده سوپر اکسید می‌توان به گزانتین اکسیداز (XOXanthine Oxidase)، لیپواکسیژناز (Lipo-oxygenase-LOX) و سیکلو اکسیژناز (Cyclooxygenase-COX) اشاره کرد.



سوپر اکسید همچنین یک نقش مهم در ارتباط با واکنش Fenton (واکنشی که طی آن رادیکال‌های هیدروکسیل طی واکنش با یون‌های فلزی مثل آهن و مس تولید می‌شود) با بازیافت یون‌های فلزی بازی می‌کند پس تحت شرایط استرس $O_2^{\cdot -}$ می‌تواند به عنوان یک اکسیدانت عمل کند (۱۰).

$$Cu^{++}/Fe^{+++} + O_2^{\cdot -} \longrightarrow Cu^{+}/Fe^{++} + O_2$$

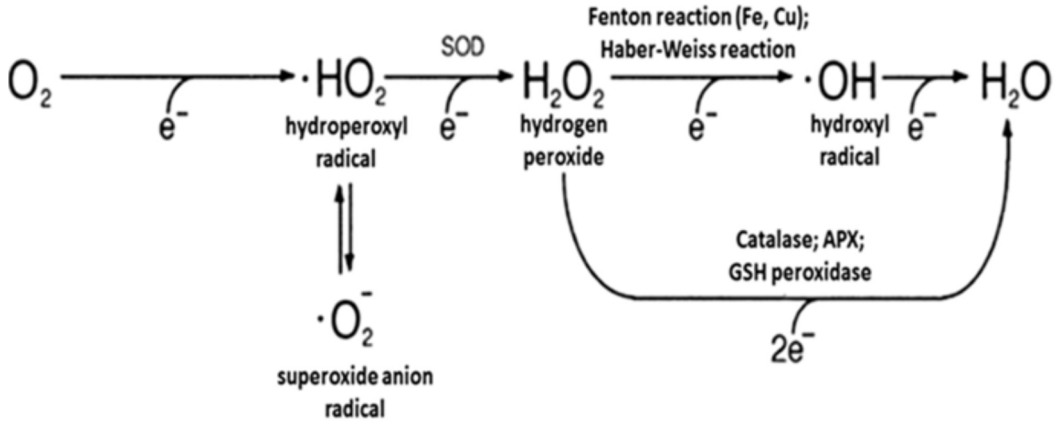
$$H_2O_2 + Cu^{+}/Fe^{2+} \longrightarrow {}^{\cdot}OH + OH^{-} + Cu^{2+}/Fe^{3+}$$

پراکسید هیدروژن (H_2O_2): پراکسید هیدروژن رادیکال آزاد نیست اما به دلیل توانایی آن در نفوذ به غشای بیولوژیکی خیلی مهم است (۱۱ و ۱۲). به عنوان یک حد واسط در تولید ROS خیلی فعال به نام HOCl (Hypochlorous acid) طی عمل آنزیمی به نام میلوپراکسیداز (Myeloperoxidase) موجود در فاگوزوم‌های نوتروفیل‌ها و همچنین در تشکیل رادیکال هیدروکسیل (OH$^{\cdot}$) به واسطه اکسیداسیون فلزات واسطه دخالت می‌کند (واکنش Fenton). به محض تولید پراکسید هیدروژن، حداقل توسط سه سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی به نام‌های کاتالاز، گلوتاتیون پر اکسیداز و پر اکسی ردوکسین حذف می‌شود (۱۱-۱۳).

$$H^{+} + Cl^{-} + H_2O_2 \longrightarrow HOCl + H_2o$$

تولید HOCL طی فرایند استرس اکسیداتیو در نوتروفیل‌ها با استفاده از آنزیم NADPH oxidase باند شده به غشای میتوکندری در شکل شماره ۱ نشان داده

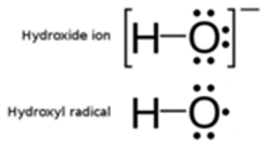
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]



شکل ۲- مسیر متابولیکی گونه های فعال اکسیژن (۱۷).

شده است. طی این فرایند سلول‌ها با مصرف O_2 آن را به H_2O_2 تبدیل کرده و سپس آنزیم MPO (میلو پر اکسیداز) واکنش بین H_2O_2 و CL را برای تولید HOCL کاتالیز می‌کند (۱۴).

رادیکال هیدروکسیل ($^{\bullet}OH$): به واسطه واکنش‌گری قوی با بیو مولکول‌ها این رادیکال توانایی بیشتری در آسیب به سیستم بیولوژیکی نسبت به سایر ROS دارد (۱۰). این رادیکال از پر اکسید هیدروژن طی واکنش با یون‌های فلزی (Fe^{2+}، Cu^+) اغلب به شکل کمپلکس



با پروتئین‌های مختلف یا مولکول‌های دیگر بر اساس واکنش Fenton تولید می‌شود. یک رادیکال خطرناک با نیمه‌عمر کوتاه تقریباً 10^{-9} s بوده و نزدیک محل تولید عمل می‌کند (۱۵ و ۱۶).

رادیکال پر اکسید (HOO°): شکل پروتونه سوپر اکسید $O_2^{\circ -}$ است و تحت عنوان رادیکال هیدرو پر اکسید یا رادیکال پر اکسیل گفته می‌شود.

احیا اکسیژن با یک الکترون تولید آنیون سوپر اکسید و رادیکال‌های هیدرو پراکسیل را می‌کند که در ادامه احیا توسط دومین تک الکترون منجر به تولید H_2O_2 می‌گردد و احیا توسط سومین تک الکترون منجر به تولید رادیکال هیدروکسیل و با احیا بعدی آب تولید می‌شود. آنیون‌های سوپراکسید طی فرایند دیسموتاسیون تبدیل به H_2O_2 و O_2 می‌گردد. H_2O_2 از طریق کانال‌های آبی از غشا عبور کرده و باعث تغییرات اکسیداتیو پروتئین‌ها می‌گردد. رادیکال هیدروکسیل نیز در حضور فلزات واسطه طی واکنش Fenton از H_2O_2 تولید می‌شود. فعالیت رادیکال هیدروکسیل خیلی بالاست و می‌تواند باعث آسیب پروتئین‌ها، لیپیدها و سایر بیو مولکول‌ها گردد (۱۷) (شکل ۲).

رادیکال پر اکسیل پر اکسیداسیون اسید چرب را با دو مسیر موازی انجام می‌دهد (۱۰):

- مستقل از هیدرو پراکسید اسید چرب (fatty acid hydroperoxide (LOOH) -independent)
- وابسته به هیدرو پر اکسید اسید چرب (-LOOH dependent)

مسیر وابسته به LOOH ممکن است مکانیسم آغازگر پر اکسیداسیون لیپیدی باشد.

رادیکال نیتریک اکسید ($NO^{\cdot}$): مولکول کوچکی است که حاوی یک الکترون جفت نشده است پس یک رادیکال می‌باشد (۱۰). در یک واکنش آنزیمی از L – آرژینین توسط NO سنتاز (NOS) تشکیل می‌شود (۱ و ۱۸):

$$\text{L-arginine} + O_2 + \text{NADPH} \longrightarrow \text{L-citrulline} + NO^{\cdot} + \text{NADP}$$

کمپلکس آنزیمی NOS در انتقال الکترون از NADPH با فلاوین‌های FAD و FMN در دومین انتهای کربوکسی ردوکتاز و در دومین انتهای آمینی اکسیژناز برهم‌کنش داده و باعث اکسید شدن L –

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

آرژینین به L- سیترولین و NO می‌شود. سه ایزو فرم آنزیم وجود دارد یعنی: (neuronal NOS: nNOS)، (endothelial NOS: eNOS) (NOS inducible : iNOS)

در غلظت‌های فیزیولوژیکی $NO^{\cdot}$ اساساً به عنوان یک محرک گوانیلات سیکلاز و پروتئین کیناز به عنوان پیامبر داخل سلولی عمل می‌کند. $NO^{\cdot}$ توانایی عبور از غشای سلول را دارد و می‌تواند باعث انتقال سیگنال به دیگر سلول‌ها گردد. تولید بیش‌ازحد $NO^{\cdot}$ در اثر ترکیب با گلوتاتیون و تولید S- نیتروزوگلوتاتیون (GSNO) خنثی شده و توسط سیستم تیو ردوکسین (TrxR) حذف می‌شود.

در صورتی که $O_2^{\cdot -}$ به مقدار بیشتر به موازات NO تولید بشود هر دو با هم واکنش داده و تولید $ONOO^-$ (peroxynitrite anion) را می‌کند که خیلی سمی است. پر اکس نیتریت ممکن است به طور مستقیم با بیو مولکول‌های ناهمگون و متنوع واکنش بدهد. پر اکسی نیتریت به طور مستقیم با محصولات واکنش خود باعث اکسیداسیون LDL شده و با تخریب سرولوپلاسمین یون مس را آزاد کرده و به رزیدوی تیروزین در پروتئین‌های مختلف حمله می‌کند، همان‌طور که در خیلی از بیماری‌های التهابی مشاهده می‌شود. تولید گونه‌های واکنشگر نیتروژن (Reactive Nitrogen Speceis-RNS) به نام استرس نیتروزاتیو (Nitrosative stress) گفته می‌شود (۱، ۹، ۱۰،۱۹، ۲۰).

رادیکال‌های آزاد به عنوان محصول فرعی واکنش‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری تولید می‌شوند. ۲٪ اکسیژن مصرف شده توسط میتوکندری به آنیون سوپر اکسید تبدیل می‌شود که پیش ساز سایر رادیکال‌های آزاد می‌باشد که می‌توانند منجر به آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها، لیپید و DNA گردد. آنیون سوپر اکسید همچنین می‌تواند با رادیکال‌های NO (تولید شده توسط نیتریک اکساید سنتاز طی تبدیل آرژینین به سیترولین) واکنش داده و منجر به تولید رادیکال پر اکسی نیتریت گردد که سمی بوده و با بیو مولکول‌ها واکنش می‌دهد (۲۰) (شکل ۳).

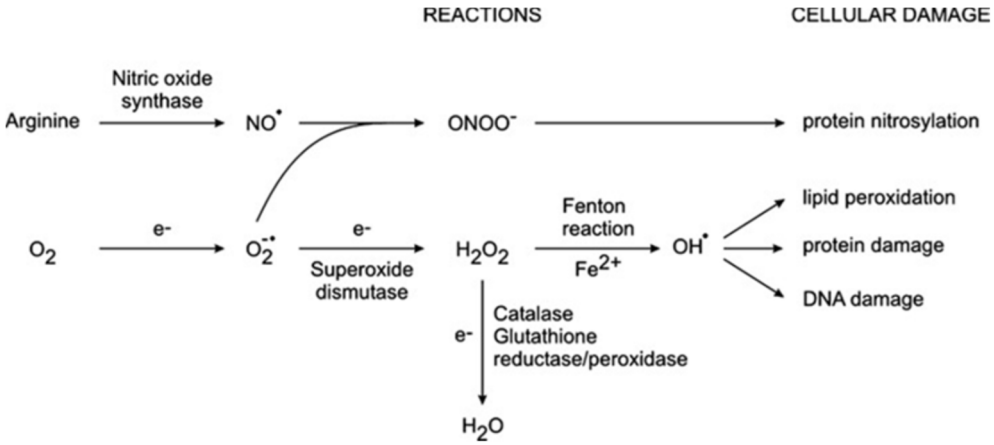
اعمال فیزیولوژیکی رادیکال‌های آزاد

بر اساس گزارش‌ها برخی از اعمال فیزیولوژیکی رادیکال‌های آزاد (۱) عبارتند از:

- دفاع علیه عفونت
- تنظیم ردوکس فعالیت فاکتور رونویسی
- سیگنالینگ داخل سلول

دفاع علیه عفونت

به هنگام فعال شدن فاگوسیت‌ها، آن‌ها جهت تجزیه باکتری‌های مزاحم، ROS تولید می‌کنند. ROS تولیدی در این سیستم توسط کمپلکس NADPH اکسیداز باعث تبدیل O_2 به $O_2^{\cdot -}$ می‌شود. سوپر اکسید سپس توسط SOD (سوپر اکسید دیسموتاز) در فاگوزوم احیا شده و به H_2O_2 تبدیل می‌شود که می‌تواند توسط میلوپر اکسیداز به HOCl (هیپو کلریک اسید) تبدیل



شکل ۳- مسیر سنتز رادیکال NO از آرژینین (۱۹).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

شود (۲۱):

$$H^+ + Cl^- + H_2O_2 \xrightarrow{MPO} HOCl + H_2O$$

$$HOCl + O_2^{\circ -} \longrightarrow {}^{\circ}OH + O_2 + Cl^-$$

$$HOCl + Cu^+/Fe^{2+} \longrightarrow {}^{\circ}OH + Cl^- + Cu^{2+}/Fe^{3+}$$

(واکنش مشابه واکنش Fenton بوده با این تفاوت که به جای H_2O_2 با HOCl انجام می‌گیرد)

بنابراین دو مولکول خیلی فعال ROS تشکیل شده در فاگوزوم‌ها ($^{\circ}OH$، HOCl) خیلی سمی بوده و اثرات آنتی‌میکروبی مستقیم نشان می‌دهند. هیپو کلریک اسید تولید شده یک بخش مهم دفاع آنتی‌میکروبی با تخریب DNA در غشای باکتری و توقف همانندسازی باکتری است.

تنظیم ردوکس فعالیت فاکتور رونویسی

رادیکال‌های آزاد به طور مستقیم می‌توانند کونفورماسیون و یا فعالیت همه مولکول‌های حاوی سولفیدریل مثل پروتئین‌ها یا GSH (گلوتاتیون) را با اکسیداسیون قسمت کوچک تیولی آن‌ها تحت تاثیر قرار بدهد. در نتیجه پروتئین‌های مهم در سیگنال ترانس داکشن و کارسینوژنز مثل پروتئین کیناز c، کلاژناز و تیروزین کیناز تحت تاثیر قرار می گیرند. برای چندین فاکتور رونویسی، ROS به عنوان واسطه های فیزیولوژیکی کنترل رونویسی عمل می‌کند. از جمله فاکتور های رونویسی حساس به ردوکس مثل: NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) و فعال کننده پروتئین ۱- (activator protein 1 (AP-1)) (۱۹،۱۰،۱).

مهم ترین بافر ردوکس سلولی 2GSH/GSSG است. در شرایط افزایش استرس اکسیداتیو محتوی GSSG افزایش می یابد. لذا، پروتئین‌هایی که حاوی تیول های حساس و بحرانی در سیگنالینگ سلول هستند مثل رسپتورها، پروتئین کینازها و فاکتور های رونویسی، اعمالشان تغییر می یابد. بنابراین GSSG به عنوان یک مولکول سیگنالینگ غیر ویژه عمل می‌کند (۱۰). GSH یک نقش مهم در نجات سلول از آپوپتوزیس (مرگ برنامه ریزی شده) دارد. کاهش GSH نشانگر اکسیداسیون بیشتر محیط سلولی و شروع آپوپتوزیس است. آپوپتوزیس در ارتباط خیلی نزدیک با خانواده ژن Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) است. خانواده ژن Bcl-۲ یا اثر پرو آپوپتیک (مثل Bax) یا اثر آنتی آپوپتوتیک دارد (مثل Bcl-2) (۲۲ و ۲۳).

مشخص شده است که بیان بالای Bcl-2 برای مهار آزاد شدن سیتوکروم c عمل می‌کند. لذا، فعالیت کاسپاز و فرایند آپوپتوتیک بلوکه می‌شود. آزاد شدن سیتوکروم c از میتوکندری در ارتباط با کاهش گلوتاتیون است. Bcl-2 با بلوکه کردن آزاد سازی سیتوکروم C از کاهش غلظت گلوتاتیون جلوگیری کرده و با ایجاد محیط احیا کننده بیشتر و تغییر ردوکس محیط سلولی مانع از آپوپتوزیس می‌شود (۱۰).

microRNAs، RNA های کوچک غیر قابل کد با طول ۲۴-۲۱ نوکلئوتید هستند که در تنظیم بیان ژن دخالت می کنند به طور ی که با اتصال به ´3ناحیه غیر قابل ترجمه (3´-UTR) mRNA هدف باعث سرکوب ترجمه یا حذف mRNA می‌شوند (۲۴ و ۲۵) microRNA اکسید شده (microRNA هایی که مسیر ردوکس را تنظیم می کنند به نام redoximiRs نامیده می‌شوند (۲۶) و باعث تغییر ویژگی mRNA می‌گردد به طوری که miR-184 نمی‌تواند به 3´-UTR و Bcl-Xl, Bcl-w متصل شده و اجازه ترجمه آن‌ها را نمی‌دهد و باعث بلوکه شدن آپوپتوز می‌شود، در حالی که در شرایط نرمال یک باز گوانین اکسید شده در miR-184 باعث عدم تشخیص 3´-UTR های Bcl-Xl و Bcl-w شده و منجر به روند آپوپتوز می‌گردد (۲۷).

رادیکال‌های آزاد و سیگنال ترانس داکشن

سلول‌ها در ارتباط با یکدیگر بوده و به محرک های خارج سلولی طی مکانیسم های بیولوژیکی به نام سل سیگنالینگ یا سیگنال ترانس داکشن پاسخ می‌دهند. سیگنال ترانس داکشن فرایندی است که باعث می‌شود اطلاعات از خارج سلول به عناصر داخل سلولی با اعمال مختلف منتقل شود.

فرایند سیگنال ترانس داکشن با سیگنال های خارج سلولی مثل هورمون ها، فاکتور رشد، سیتوکین ها و نوروترانسمیترها تحریک می‌شود. سیگنال ها توسط گروهی از پروتئین‌ها به نام فاکتور های رونویسی به ماشین رونویسی مسئول بیان ژن های معین در هسته سلول منتقل می‌شود. این فرایند می‌تواند فعالیت های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

بیولوژیکی مختلف مثل انقباض عضله، بیان ژن، رشد سلول و انتقال عصبی را القاء بکند با وجود اینکه ROS باعث ایجاد آسیب سلولی میگردد ولی در غلظتهای فیزیولوژیک نقش بسیار مهمی در فرآیندهای پیا م رسانی داخل سلولی و تنظیم مسیر های سیگنالینگ از جمله NF-κB، STAT3، AP-1، Nrf2 دارد (۲،۱۰ و ۲۸-۳۳).

رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو به ماکرو مولکول‌ها

رادیکال‌های آزاد به واسطه واکنش‌گری بالا مستعد ایجاد آسیب به ماکرو مولکول‌ها هستند و بنابراین به طور بالقوه سمی، موتاژن یا کارسینوژن می‌باشند (۱).

رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو به DNA

معلوم شده است که ROS به‌ویژه $^{\bullet}OH$ به واسطه ایجاد تغییر شیمیایی DNA (شکاف در DNA، کراس لینک پروتئین، اکسیداسیون پورین ها، آسیب به قند داکسی ریبوز و آسیب به سیستم ترمیم DNA) موتاژنیک هستند. در صورتی که سیستم ترمیم DNA قادر به عملکرد نباشد- به دلیل جفت شدن باز های اشتباه طی رونویسی- موتاسیون اتفاق خواهد افتاد. این مکانیسم تا حدودی شیوع بالای سرطان در افراد در معرض خطر استرس اکسیداتیو را توضیح می‌دهد. به دنبال تماس DNA با رادیکال هیدروکسیل انواع شکل های تغییر یافته DNA (adduct) تشکیل می‌شود. رادیکال هیدروکسیل (OH) می‌تواند گوانین را در موقعیت C-8 مورد حمله قرار داده وبه یک محصول اکسیداسیون 8-OHdG (۸-هیدروکسی داکس گوانوزین) تبدیل کند. این محصول به آسانی تشکیل می‌شود و موتاژن و کارسینوژن است (۳۴-۳۷).

رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو به لیپیدها

تمامی غشا های سلولی به واسطه غلظت بالای اسیدهای چرب غیر اشباع مستعد به اکسیداسیون هستند. آسیب به لیپیدها معمولاً تحت عنوان لیپید پراکسیداسیون گفته می‌شود که در سه مرحله شروع، تکثیر و خاتمه اتفاق می افتد (۲، ۱۰، ۳۷). محصولات حاصل از اکسیداسیون لیپیدها لیگاند هایی برای گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم ها (peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)) هستند (۳۸). محصولات حاصل از اکسیداسیون لیپیدها شامل مالون دی آلدئید (MDA) کلسترول اکسیده، لیپید هیدرو پر اکسیدها و دیگر آلدئید ها و کتون ها می‌باشد (۲، ۱۰، ۳۹، ۴۰).

رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو به پروتئین‌ها

زنجیره جانبی همه آمینو اسید ها در پروتئین‌ها به‌ویژه سیستئین و متیونین مستعد به اکسیداسیون توسط ROS/RNS می‌باشند (۴۱-۴۳). محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (Advanced glycation end products: AGEs) گروهی از محصولات کمپلکس است که در نتیجه واکنش بین کربو هیدرات ها و گروه آمین آزاد پروتئین به وجود آمده است که تحت عنوان محصولات آمادوری، شیف باز و میلارد نامگذاری شده اند. بهترین مشخصه شیمیایی ترکیبات AGEs که در انسان یافت شده اند پنتوزیدین، کربوکسیل متیل لیزین (CML) است (۱۰). در حالت کلی آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها عبارت است از تغییر در ساختمان چهارم، تجزیه و تکه تکه شدن، از دست دادن فعالیت آنزیمی، تغییر عملکرد سلول و تغییر نوع و مقدار پروتئین سلولی است (۳۷).

رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو به کربوهیدرات ها

ارتباط کربوهیدرات ها با استرس اکسیداتیو متنوع و زیاد است. آسیب اکسیداتیو به قند موجود در ساختار اسید های نوکلئیک باعث شکستن رشته DNA می‌شود. کربوهیدرات های آزاد تولید اکسیدآن‌هایی مثل کربو نیل های واکنشگر را می کنند (۴۴). هیدروژن و کربن آزاد قند های داکسی به اکسیداسیون کربو هیدرات هایی مثل مانیتول و گلوکز کمک می‌کند. رادیکال‌های آزاد با این کربوهیدرات ها باند شده و تشکیل رادیکال کربن مرکزی را می دهند. این رادیکال‌های کربن مرکزی با دیگر کربو هیدرات ها واکنش داده و منجر به شروع یک سری واکنش زنجیره ای خودبه‌خودی شده که باعث تخریب سلول می‌گردد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

می‌شود. کتو آمین ها و کتو اسید ها شایع ترین محصولات اکسیداتیو کربو هیدرات ها هستند (۴۵).

مارکر های استرس اکسیداتیو

چندین بیو مارکر استرس اکسیداتیو وجود دارد (۳۷،۴۶،۴۷) و به سه دسته طبقه بندی می‌شوند:

۱- مولکول‌های تغییر یافته توسط رادیکال ها ی آزاد مثل:

الف- ۴-هیدروکسی ۲- نونئال (HNE) MDA (مالون دی آلدئید) و OX-LDL مربوط به چربی،

ب- ۸- هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-OHdG) مربوط به DNA

ث- محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) Advanced glycation end products) و ۳- نیترو تیروزین مربوط به پروتئین

۲-آنزیم های آنتی‌اکسیدانی و مولکول‌هایی که تو ام با متابولیسم رادیکال ها هستند مثل GSH و کاتالاز

۳-فاکتور های رونویسی مثل فاکتور رونویسی هسته NF -κB بیو مارکرهای ویژه ای وابسته به وضعیت خاص وجود دارد. یکی از آن‌ها طول تلومر هاست که با استرس اکسیداتیو کاهش می یابد (۴۸). کامت اسی (Comet Assay) جهت بررسی آسیب DNA سلول (۴۹) و یا سنجش سطوح بالای سیستین که در ارتباط با بیماری آترو اسکلروزیس می‌باشد، مورد استفاده قرار می گیرد (۵۰).

برخی اختلالات کلینیکی مربوط به استرس اکسیداتیو

مطالعات نقش استرس اکسیداتیو را در ارتباط با برخی بیماری ها مثل دیابت، سرطان، مالاریا، سندرم خستگی مزمن، روماتوئید آرتریت و بیماری های نرو دژنراتیو مثل پارکینسون و آلزایمر نشان می‌دهد. مدارک غیر مستقیم همراه با سنجش بیو مارکر هایی مثل ROS، NOS و دفاع آنتی اکسیدانی نشان می‌دهد که آسیب اکسیداتیو ممکن است در پاتوژنز این بیماری ها نقش داشته باشد (۵۱-۵۵) که به چند مورد از این بیماری ها اشاره می‌شود:

استرس اکسیداتیو و بیماری های نرو دژنراتیو

مغز مستعد به استرس اکسیداتیو هست (۵۱ و ۵۶) به دلایل زیر:

- غنی از اسید های چرب قابل پر اکسیده شدن (20:4 و 22:6)
- مصرف بالای اکسیژن و گلوکز با توجه به وزن کم آن
- سیستم دفاع آنتی اکسیدانی پایین (فعالیت کاتالاز پایین)
- درصد بالای آهن در برخی از نواحی و اسکوربات بالا (اگر بافت دچار تخریب بشود مخلوط Fe/ascorbate به عنوان یک اکسیدان قوی در غشای مغز عمل می‌کند)

بیماری های نرو دژنراتیو مثل بیماری آلزایمر و پارکینسون و Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) با از دست دادن پیش رونده تجمع سلول‌های عصبی ویژه توام با تجمع پروتئین‌ها می‌باشد. یک شکل شایع این بیماری ها آسیب اکسیداتیو نرون هاست که ممکن است مسئول اختلال عملکرد سلول عصبی یا مرگ سلول عصبی باشد که در پاتوژن این بیماری ها نقش دارد (۵۷-۶۱).

استرس اکسیداتیو و بیماری های قلبی عروقی

مدارک متعددی ثابت کرده است که استرس اکسیداتیو یک نقش مهم در پاتوژنز و پیشرفت بیماری های قلبی- عروقی شامل فشار خون بالا، دیس لیپیدمیا، آترو اسکلروزیس، انفارکتوس میو کارد، آنژین صدری و نارسایی قلبی بازی می‌کند.

استرس اکسیداتیو به واسطه رادیکال‌های آزاد و محصولات ویژه آن یک نقش کلیدی در آتروژنز دارد. شکل اکسید شده LDL (ox LDL) مستعد شروع فرایندی است که کمک به تشکیل آسیب آترو اسکلروتیک می‌کند (۶۲). ox LDL توسط ماکروفاژها برداشته شده و باعث القا آزاد سازی فاکتور هایی می‌شود که منجر به تحریک سلول‌ها و پرولیفراسیون سلول‌های ماهیچه ای صاف می‌شود. ox LDL همچنین ممکن است بیان مولکول‌های چسبنده سلولی را که باعث تسریع باند شدن لکوسیت ها می‌گردد، افزایش دهد. همه این حوادث تشکیل پلاک را که ممکن است منجر به حمله قلبی یا استروک در خیلی از بیماران گردد، تسریع کند (۵۱، ۶۳-۶۵).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

از جمله آنزیم‌هایی که در بروز آترواسکلروزیس نقش دارند آنزیم میلو پر اکسیداز می‌باشد که با اکسیداسیون LDL نقش مهم در آسیب دیواره عروق دارد. همچنین NADPH اکسیداز با تولید آنیون سوپر اکسید به عنوان اکسیدان قوی و منبع ROS در دیواره عروق می‌باشد (۶۶).

استرس اکسیداتیو و بیماری دستگاه تولید مثل

رادیکال‌های آزاد، یون های اکسیژن و پر اکسید ها 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 می برد. دوم: ROS به طور مستقیم DNA اسپرم را آسیب می زند. لیپیدها بیشترین ماکرو مولکول‌های موجود در غشای پلاسمایی اسپرم به شکل PUFA هستند. حملات ROS به PUFA منجر به واکنش‌های شیمیایی آبشاری به نام لیپید پر اکسیداسیون می‌شود که یکی از این محصولات MDA (مالون دی آلدئید) است که بیانگر شدت آسیب پر اکسیداتیو در اسپرماتوزوئید است. 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 به وسیله ROS می‌باشد (۶۷).

استرس اکسیداتیو و دیابت

طی دیابت تداوم هیپر گلیسمی باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد به ویژه ROS ناشی از اتو اکسیداسیون گلوکز و گلیکوزیلاسیون پروتئین در همه بافت‌ها می‌شود. ROS و RNS در مقادیر پایین در سیگنالینگ آبشاری انسولین نقش دارند. بعد از تحریک گیرنده انسولین در آدیپوسیت ها H_2O_2 همراه با NADPH اکسیداز تولید می‌شود که با مهار فعالیت کاتالیتیکی PTP1B (phosphatase 1B protein-tyrosine) باعث افزایش فسفریلاسیون تیروزین می‌گردد؛ بنابراین استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش گلوکز ممکن است سیگنالینگ انسولین را مختل کرده و منجر به مقاومت انسولین گردد. همچنین ROS با تحریک فعالیت NF-κB منجر به آپوپتوز سلول‌های بتا می‌شود (۶۸-۷۰).

استرس اکسیداتیو و بیماری های مفصلی

استرس اکسیداتیو و آسیب آنتی اکسیدانی نقش مهمی در پاتوژنز روماتوئید آرتریت (Rheumatoid Arthritis-RA) ایفا می‌کند و ممکن است موجب تخریب بافت پیوندی شود. در این بیماری تولید بیش از حد ROS می‌تواند پروتئین، اسید نوکلئیک و ترکیبات ماتریکس سلول را آسیب بزند. افزایش مالون دی آلدئید (MDA) و کاهش فعالیت آنتی اکسیدانی در این بیماری مشاهده می‌شود. مولکول‌های ROS پاسخ های التهابی را تشدید می کنند. التهاب مزمن در این بیماری در ارتباط با کاهش عوامل سولفیدریل ترکیبات آنتی اکسیدانی است و التهاب مزمن منجر به تخریب غضروف و استخوان می‌شود (از جمله تجزیه کلاژن و پروتئوگلیکآن‌ها). سنتز اکسیدآن‌های مخرب از ترشحات نوتروفیل‌ها می‌تواند ترکیباتی مثل سوپر اکسید، پر اکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدرو کسیل را تولید کند که اغلب مسئول تخریب مفصل هستند (۵۱ و ۷۱).

استرس اکسیداتیو و بیماری های کبدی

کبد یک ارگان مهم و مسئول متابولیسم، سنتز، ذخیره و توزیع دوباره مواد مغذی مثل کربوهیدرات ها، چربی ها، پروتئین‌ها و ویتامین هاست. از طرفی یک جایگاه مهم برای رادیکال‌های آزاد است. هپاتوسیت ها (سلول‌های کبدی) دارای میتو کندری فراوان هستند، لذا مقدار بیشتری ROS تولید می کنند. علاوه بر آن شبکه آندو پلا سمیک و پر اکسی زوم ها ظرفیت بالایی برای تولید ROS در سلول‌های کبدی دارند. نیتریک اکساید سنتاز (NOS) آنزیم موجود در کبد باعث سنتز نیتریک اکساید گشته که این مسئله منجر به التهاب کبد و نهایتاً نکروز کبد می‌گردد. ترکیب نیتریک اکساید و یون های رادیکال پر اکسی نیتریت باعث مهار عملکرد کیناز ها، پمپ سدیم- پتاسیم و آسیب سلول‌ها می‌شود. فعالیت SOD,GPX در سیروز کبدی مزمن و هپاتیت به طور معنی داری پایین است و مقادیر سرمی MDA، میلو پراکسیداز و پارکسوناز در افراد مبتلا بالا می‌باشد؛ بنابراین این مولکول‌ها می‌توانند به عنوان یک مارکر مفید در بیماران مبتلا به هپاتیت یا بیماری های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

کبدی باشند (۷۲ و ۷۳).

نتیجه‌گیری

تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد باعث آسیب اکسیداتیو به بیو مولکول‌هایی مثل لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شده و منجر به بروز بیماری هایی مثل آترو اسکلروزیس، سرطان، دیابت، روماتوئید ارتریت، MI، بیماری های قلبی-عروقی و سکته مغزی می‌گردد. با این وجود برخی رادیکال‌های ازاد خواص مفیدی دارند آنگونه که در دستگاه ایمنی جهت حمله و نابودی عوامل بیماری زا به کار گرفته می‌شوند. هر چند بدن به طور طبیعی آنتی اکسیدآن‌هایی را برای مقابله با این رادیکال‌های ازاد تولید می‌کند و مطالعات زیادی کاهش استرس اکسیداتیو به واسطه تغییرات رژیمی و سبک زندگی را نشان داده است ولی نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه وجود دارد.

References

1. Nordberg J, Arener ES J. Reactive oxygen species، antioxidants and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med. 2001;31(11):1287-312.
2. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals، metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160:1-40.
3. Matsuzawa A, Ichijo H. Redox control of cell fate by MAP kinase: physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling. Biochim Biophys Acta. 2008;1780:1325–36.
4. Nguyen T, Nioi P, Pickett CB. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. J Biol Chem. 2009;284:13291–5.
5. Wiemer EA. Stressed tumor cell, chemosensitized cancer. Nature Med. 2011;17:1552–4.
6. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free Radic Biol Med. 2010;49(11):1603-16.
7. Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. Physiol Res. 2010;59:459–69.
8. Jabs T. Reactive oxygen intermediates as mediators of programmed cell death in plants and animals. Biochem Pharmacol. 1999;57:231–45.
9. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. Trends Endocrinol Metab. 2009;20:332–40.
10. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39:44-84.
11. Mates JM, Sanchez-Jimenez FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis implications for cancer therapy. Int J Biochem Cell Biol. 2000;32:157–70.
12. Ray G, Husain SA. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. Indian J Exp Biol. 2002;40:1213–32.
13. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol Cell Biochem. 2004;266:37–56.
14. Wang L, Bassiri M, Najafi R, Najafi K, Yang J, Khosrovi B, et al. Hypochlorous acid as a potential wound care agent: part I. Stabilized hypochlorous acid: a component of the inorganic armamentarium of innate immunity. J Burns Wounds. 2007;6.
15. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. Carcinogenesis. 2000;21:361–70.
16. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. Biochem J. 1996;313(Pt 1):17–29.
17. Mori IC, Schroeder JI. Reactive oxygen species activation of plant Ca2+ channels. A signaling mechanism in polar growth, hormone transduction, stress signaling, and hypothetically mechanotransduction. Plant Physiol. 2004 Jun 1;135(2):702-8.
18. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. J Biol Chem. 1994;269:13725–8.
19. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer. 2003;3:276–85.
20. Bogaerts V, Theuns J, Van Broeckhoven C. Genetic findings in Parkinson's disease and translation into treatment: a leading role for mitochondria? Genes Brain Behav. 2008 Mar;7(2):129-51.
21. Dupré-Crochet S, Erard M, Nüβe O. ROS production in phagocytes: why, when, and where? J Leukoc Biol. 2013;94(4):657-70.
22. Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria: Releasing power for life and unleashing the machineries of death. Cell. 2003;112:481–90.
23. Kluck RM, BossyWetzel E, Green DR, Newmeyer DD. The release of cytochrome c from mitochondria: Aprimary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. Science. 1997;275:1132–6.
24. Krek A, Grun D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, et al. Combinatorial microRNA target predictions. Nature Gene. 2005;37:495–500.
25. Miska EA, Alvarez-Saavedra E,Townsend M,Yoshii A, Sestan N, Rakic P, et al. Microarray

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. Genome Biol. 2004;5(9):R68.
26. Cheng X, Ku CH, Siow RC. Regulation of the Nrf2 antioxidant pathway by microRNAs: new players in micromanaging redox homeostasis. Free Radic Biol Med. 2013;64:4–11.
27. Wang JX, Gao J, Ding SL, Wang K, Jiao JQ, et al. Oxidative modification of miR-184 enables it to target Bcl-xL and Bcl-w. Mol Cell. 2015;59:50–61.
28. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. Int J Cancer. 2007;121:2373–80.
29. Amstad P, Crawford D, Muehlematter D, Zbinden I, Larsson R, Cerutti P. Oxidants stress induces the proto-oncogenes, C-fos and C-myc in mouse epidermal cells. Bull Cancer, 1990;77:501–2.
30. Amstad PA, Krupitza G, Cerutti PA. Mechanism of c-fos induction by active oxygen. Cancer Res, 1992; 52:3952–60.
31. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, Katoh Y, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. Biochem Biophys Res Commun, 1997;236:313–22.
32. Clerkin JS, Naughton R, Quiney C, Cotter TG. Mechanisms of ROS modulated cell survival during carcinogenesis. Cancer Lett, 2008;266:30–6.
33. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. Mol Aspects Med. 2011;32:234–46.
34. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. Carcinogenesis. 2000;21:361–70.
35. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. Biochem J. 1996;313(Pt 1):17–29.
36. Dizdaroglu M, Olinski R, Doroshow JH, Akman SA. Modification of DNA bases in chromatin of intact target human cells by activated human polymorphonuclear leukocytes. Cancer Res. 1993;53:1269–72.
37. Kohen R, Nyska AA. Oxidation of biological system:oxidative phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. Toxicol Pathol. 2002;30 (6):620-50.
38. Davies SS, Pontsler AV, Marathe GK, Harrison KA, Murphy RC, et al. Oxidized alkyl phospholipids are specific, high affinity peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands and agonists. J Biol Chem. 2001;276:16015–23.
39. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. Biochim Biophys Acta. 2014;1840:809–17.
40. Spickett CM, Pitt AR. Oxidative lipidomics coming of age: advances in analysis of oxidized phospholipids in physiology and pathology. Antioxid Redox Signal. 2015;22:1646–66.
41. Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. Biochem J 2016;473:805–25.
42. Griffiths HR, Dias IH, Willetts RS, Devitt A. Redox regulation of protein damage in plasma. Redox Biol. 2014;2:430–35.
43. Kim HJ, Ha S, Lee HY, Lee KJ. ROSics: chemistry and proteomics of cysteine modifications in redox biology. Mass Spectrom Rev. 2015;34:184–208.
44. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. J Biol Chem. 2004. 279:42351–54.
45. Noori S. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. 1:413. doi:10.4172/scientificreports.413
46. Griffiths HR, Moller L, Bartosz G, Bast A, Bertoni-Freddari C, et al. Biomarkers. Mol Aspects Med. 2002; 23:101–208.
47. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2015;23:1144–70.
48. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. Trends Biochem Sci. 2002:27:339–44.
49. Collins AR. Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay. Biochim Biophys Acta. 2014;1840:794–800.
50. Patel RS, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Sher S, Arshad S, et al. Novel biomarker of oxidative stress is associated with risk of death in patients with coronary artery disease. Circulation. 2016;133:361–9.
51. Rahman T, Hosen I, Islam M, Shekhar H. Oxidative stress and human health. Adv Biosci Biotechnol. 2012;3:997-1019.
52. Rasoulifard MH, Zargari F. [The effects of aqueous extract of white tea on serum antioxidant enzymes in rats exposed to arsenic]. Vet Clin Pathol. 2015;9(34). (Persian)
53. Zargari F, Ghorbanihaghjo A, Babaei H, Farajnia S, Hayati Roodbari N. Protective effects of hydroalcoholic extract of Nasturtium officinale R.Br on antioxidant status and DNA damage in kidney of rats exposed to sodium arsenite. AEB. 2013;7(14): 4660-4666.
54. Zargari F, Ghorbanihaghjo A, Babaei H, Farajnia S, Hayati Roodbari N. [The effect of hydroalcoholic extract of Nasturtium Officinale R.Br on antioxidant status and DNA damage in liver and kidney rats exposed to arsenic]. Med J Tabriz Univ Med Sci Health Servs. 2014;36(3):44-51. (Persian)
55. Saberi Sis F, Zargari F. [The effect of aqueous extract of white tea on serum levels of FSH, LH and testosterone in rats exposed to arsenic]. J Fasa Univ Med Sci. 2017;7(3). (Persian)
56. Singh RP, Sharad S, Kapur S. Free radicals and Ooxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietar antioxidants. J Indian Acad Clin

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

Med. 2004:;5(3):218-25.
57. Hensley K, Butterfield DA, Hall N, Cole P, Subramaniam R, Mark R. et al. Reactive oxygen species as causal agents in the neurotoxicity of the Alzheimer's disease associated amyloid beta peptide. Ann NY Acad Sci. 1996;786:120–34.
58. Multhaup G, Ruppert T, Schlicksupp A, Hesse L, Beher D, Masters CL, et al. Reactive oxygen species and Alzheimer's disease. Biochem Pharmacol. 1997;54:533–9.
59. Bolanos JP, Moro MA, Lizasoain I, Almeida A. Mitochondria and reactive oxygen and nitrogen species in neurological disorders and stroke: therapeutic implications. Adv Drug Delivery Rev. 2009;61:1299–315.
60. Tabner BJ, Turnbull S, El-Agnaf O, Allsop D. Production of reactive oxygen species from aggregating proteins implicated in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. Curr Top Med Chem. 2001;1:507–17.
61. Tieu K, Ischiropoulos H, Przedborski S. Nitric oxide and reactive oxygen species in Parkinson's disease. IUBMB Life. 2003;55:329–335.
62. Ghorbani haghjo A, Javadzadeh A, Bahreini E, Borji M, Hesari Z. Evaluation of lipid profile and oxidized LDL levels among different paraoxonase phenotypes in exudative age-related macular degeneration. Razi J Med Sci. 2018;25(169):56-65. (Persian)
63. Haurani MJ, Pagano PJ. Adventitial fibroblast reactive oxygen species as autacrine and paracrine mediators of remodeling: bellwether for vascular disease? Cardiovasc Res. 2007;75:679–89.
64. Jeremy JY, Shukla N, Muzaffar S, Handley A,Angelini GD. Reactive oxygen species, vascular disease and cardiovascular surgery. Curr Vasc Pharmacol. 2004;2:229–36.
65. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. Hellenic J Cardiol. 2009;50:402-9.
66. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. Histol Histopathol. 2008;23(3):381-90.
67. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. Hum Reprod Update. 2008;14(3):243-58.
68. Lazo-de-la-Vega-Monroy M, Fern´andez-Mej´ıa C. “Oxidative stress in diabetes mellitus and the role of vitamins with antioxidant actions,” in Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases-A Role for Antioxidants, pp. 209–231, InTech, Hampshire, UK, 2013.
69. Muhammad S, Bierhaus A, Schwaninger M. Reactive oxygen species in diabetes-induced vascular damage, stroke, and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2009;16:775–85.
70. Tagizadeh A, Zargari F, Dehnad A, Habibi P, Ghaderi R. The effect of probiotic Lactobacillus on serum antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rats. Razi J Med Sci. 2018;25(166):92-9.
71. Gelderman KA, Hultqvist M, Olsson LM, Bauer K, Pizzolla A, Olofsson P. Rheumatoid arthritis: the role of reactive oxygen species in disease development and therapeutic strategies. Antioxid Redox Signal. 2007;9:1541–67.
72. Esrefoglu M. Oxidative stress and benefits of antioxidant agents in acute and chronic hepatitis. Hepat Mon. 2012;12(3):160–7.
73. Ekhlasi G, Shidfar F, Agah S, Merat S, Hosseini K A F. Effect of pomegranate juice intake on lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Razi J Med Sci. 2013;20(111):30-39.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]