

ANTIOKSIDATIVNA ODBRANA* *ANTIOXIDATIVE DEFENSE*

Jelka Stevanović, Sunčica Borozan, S. Jović, I. Ignjatović**

Slobodni radikali neprekidno nastaju tokom metabolizma i učestvuju u brojnim fiziološkim procesima, kao što su: unutarćelijska i međućelijska signalizacija, genska ekspresija, uklanjanje oštećenih i ostarelih ćelija i kontrola tonusa krvnih sudova. Međutim, količina slobodnih radikala je pojačana u stanju tzv. oksidativnog stresa, kada izazivaju ozbiljna oštećenja ćelijskih membrana (peroksidaciju njihovih lipida, oštećenje membranskih proteina i sl.), unutarćelijskih proteinskih molekula, kao i molekula DNA i ugljenih hidrata. Upravo zbog toga, organizam ima razvijene brojne mehanizme za uklanjanje slobodnih radikala i/ili sprečavanje njihove proizvodnje. Neki od njih su enzimski a obuhvataju superoksid-dismutazu, katalazu, glutathion-peroksidaze i sl. Drugi, neenzimski mehanizmi, podrazumevaju antioksidativno delovanje vitamina E i C, provitamina A, koenzima Q, redukovano glutathiona i dr. S obzirom da slobodni radikali mogu da napuste ćeliju koja ih je proizvela i raznesu se po telu, osim antioksidativne odbrane koja funkcioniše unutar ćelijskih struktura razvila se i vanćelijska odbrana antioksidanasa. Nju obavljaju: transferin, laktoferin, haptoglobin, hemopeksin, ceruloplazmin, albumini, ekstracelularna izoforma SOD, ekstracelularna glutathion-peroksidaza, glukoza, bilirubin, urati i mnogi drugi molekuli.

Ključne reči: slobodni radikali, antioksidativni enzimi, neenzimski antioksidansi

Uvod / Introduction

Slobodni radikali nastaju čak i u zdravom organizmu, neprekidno tokom metabolizma. Oni učestvuju u brojnim fiziološkim procesima, kao što su: unutarćelijske i međućelijske signalizacije, genska ekspresija, uklanjanje ošteće-

* Rad primljen za štampu 15. 04. 2011. godine

** Dr sci med. vet. Jelka Stevanović, redovni profesor, dr sci Sunčica Borozan, vanredni profesor, dr sc. Slavoljub Jović, asistent, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu; mr sc. Igor Ignjatović, spec. hirurg, asistent, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju, I hirurška klinika, Beograd

nih i ostarelih ćelija i kontrola tonusa krvnih sudova. (Movat, 1985; Barnes, 1990; Lansing i sar., 1991; Gilmour, 1993; Kehrer, 1993; Duarte i sar., 1994; Halliwell i Gutteridge, 1999; Finkel i Halbrook, 2000; Stamler i Meissner, 2001; Droge, 2002; Stevanović i sar., 2002; 2010; Borozan i sar., 2002, 2004; Božić i sar., 2003; Radovanović i sar., 2004; Han i Liao, 2005; Stevanović i sar., 2011). Međutim, u stanju tzv. oksidativnog stresa njihova proizvodnja je pojačana i/ili je odbrana od njih nedovoljna, tako da izazivaju oštećenja ćelijskih membrana (peroksidaciju njihovih lipida, oštećenje receptorskih, transportnih i enzimskih proteina membrane i sl.), unutarćelijskih proteinskih molekula, kao i molekula DNA i ugljenih hidrata (Božić i sar., 2003; Evereklioglu i sar., 2003; Aleksić i sar., 2004; 2004a; Stevanović i sar., 2005; Valko, 2005; Domitrović i sar., 2006; Jović i sar., 2009; 2010; Stevanović i sar., 2010).

Neprekidno izlaganje najrazličitijim izvorima oksidativnog stresa nateralo je organizam da pokuša da se zaštiti. Tako su se postepeno razvili brojni mehanizmi antioksidativne odbrane. Kako se kiseonik fiziološki metaboliše unutar ćelija, tako mehanizmi antioksidativne odbrane deluju specifično i selektivno sa redukovanim kiseoničnim međuproizvodima (ROS) koji oštećuju različite ćelijske molekule i strukture. Antioksidansi mogu da odlože ili spreče oksidaciju supstrata, odnosno deluju tako što sprečavaju nastanak ROS (smanjenjem lokalne koncentracije kiseonika, prekidanjem lanca stvaranja novih radikala, vezivanjem metalnih jona i sl.), da inaktiviraju reaktivne kiseonične vrste (npr. razlaganjem peroksida), da smanje njihove efekte ili deluju tako što omogućavaju oporavak od oksidativnih oštećenja, uklanjanjem izmenjenih molekula i popravljanjem oštećenja nastalih njihovim delovanjem (Halliwell i Gutteridge, 1999). Najzastupljeniji su upravo tamo gde i nastaje najviše slobodnih radikala, odnosno u mitohondrijama, mada ih ima u citosolu i drugim ćelijskim strukturama, pa i van ćelija.

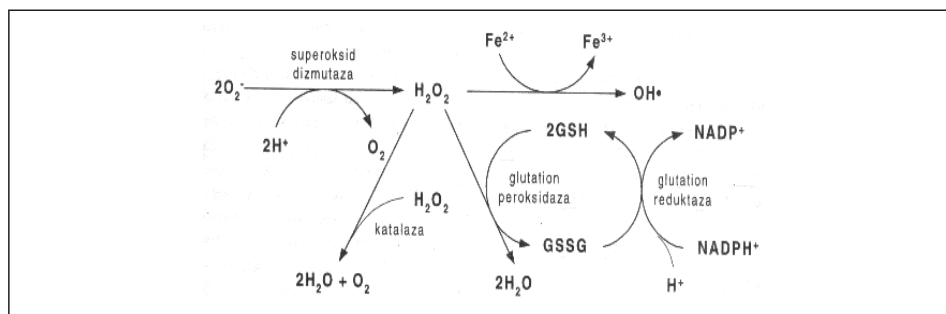
Brojni mehanizmi za uklanjanje slobodnih radikala i/ili sprečavanje njihove proizvodnje mogu se grupisati na različite načine. Jedan od njih je svrstavanje u prvi, drugi i treći nivo odbrambenih mehanizama za savladavanje ROS, njihovo uklanjanje i posledično smanjenje štetnih efekata. Prvi (primarni) nivo zaštite čine enzimski i neenzimski sistemi koji u potpunosti sprečavaju nastajanje slobodnih radikala unutar ćelija. Drugi (sekundarni) nivo antioksidativne zaštite formiraju sistemi koji deluju u uslovima normalnog i pojačanog nastanka radikala. U njih spadaju: protein-specifične oksidoreduktaze (tiol-transferaze), protein-ADP-ribozil-transferaze, ATP i Ca-nezavisne proteaze. Treći (tercijarni) nivo antioksidativne zaštite čine enzimski sistemi koji učestvuju u popravku oksidativno oštećenih makromolekula.

Osim u primarne, sekundarne i tercijarne, antioksidansi su, radi lakšeg razmatranja, svrstani i u enzimske, neenzimske i vanćelijske. Nadalje će biti detaljnije opisana upravo ovakva podela antioksidanasa.

Enzimске komponente antioksidativne odbrane /
Enzyme components of antioxidative defense

Enzimskim komponentama primarne antioksidativne zaštite pripadaju antioksidativni molekuli koji neutrališu slobodne radikale. To su: superoksid-dismutaza (SOD), katalaza (CAT), enzimi glutation redoks ciklusa (glutation-peroksidaza, glutation-S-transferaza, glutation-reduktaza, fosfolipid-hidroperoksid i sl.), zatim citohrom-oksidge, kao i tioredoksin i familija peroksiredoksin proteina – funkcionišu kao sakupljači superoksid-anjon radikala ($O_2^{\bullet-}$) i vodonik-peroksida (Guemouri i sar., 1991; Evereklioglu i sar., 2003; Margaritis i sar., 2003). Navedeni antioksidansi deluju tako što blokiraju započinjanje lančane reakcije slobodnih radikala i, samim tim, onemogućavaju prateću peroksidaciju lipida (Beckman i Ames., 1998; Evereklioglu i sar., 2003), jer svaki od njih detoksikuje nekog pripadnika ROS (Benzi, 1993).

Superoksid-dismutaza je metaloenzim. Kod ljudi su za sada identifikovane njene tri izoenzimске forme (Fridovich, 1997): citosolna (Cu,Zn-SOD), mitohondrijalna (Mn-SOD) i ekstracelularna (EC-SOD). Sve učestvuju u dismutaciji superoksid-anjon radikala ($O_2^{\bullet-}$) do O_2 i H_2O_2 (katalitički uklanjaju $O_2^{\bullet-}$). Na njihovo delovanje se nastavlja aktivnost enzima katalaze i glutation-peroksidaze (shema 1).



Shema 1. Inaktivacija nekih slobodnih radikala /
 Diagram 1. Inactivation of certain free radicals

Katalaza (CAT) razlaže vodonik-peroksid do vode (H_2O) i molekuskog kiseonika (O_2), dok ga *glutation-peroksidaze (GSH-Px; GPx)*, sa izuzetkom hepatocitne glutacion-S-transferaze, prevode u H_2O i oksidovini glutation (glutacion-disulfid, GSSG) (shema 1) (Chance i sar., 1979; Evereklioglu i sar., 2003; Margaritis i sar., 2003). Osim toga, glutacion-peroksidaze uklanjaju i organske hidroperokside i lipidne perokside, uz oksidaciju glutationa kao kosupstrata ($2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$).

Citohrom-oksidge sprečavaju oslobađanje aktivnih kiseoničnih vrsta tokom redukcije O_2 u H_2O_2 .

Neenzimske komponente / Nonenzyme components

Neenzimske komponente antioksidativnog zaštitnog sistema dele se na supstance rastvorljive u mastima – liposolubilne, i na supstance rastvorljive u vodi – hidrosolubilne (tabela 1). Liposolubilne supstance koje učestvuju u antioksidativnoj zaštiti su: vitamin E (α -tokoferol), provitamin A (β -karoten) i koenzim Q (ubihinon). Hidrosolubilni učesnici antioksidativne zaštite su: vitamin C (askorbinska kiselina), redukovani glutation (GSH), mokraćna kiselina, albumin, transferin, ceruloplazmin, feritin, bilirubin, biliverdin, cistein, histidin i laktoferin. Osim njih, u neenzimske antioksidanse spadaju još i: melatonin, piruvat, α -ketoglutarat, estrogeni, liponska kiselina, dihidroliponska kiselina, karnozin, homokarnozin, anserin i melanin (Jenkins, 1988; Chow i sar., 1991; Margaritis i sar., 2003).

Tabela 1. Neenzimski antioksidansi i njihova uloga /
Table 1. Non-enzyme antioxidants and their role

ANTIOKSIDANS / <i>ANTIOXIDANTS</i>	ULOGE / <i>ROLES</i>
Vitamin E (α -tokoferol) / <i>Vitamin E (α-tocopherol)</i>	- uklanja slobodne radikale / <i>eliminates free radicals</i> - prekida lančane reakcije peroksidacije membranskih lipida / <i>severs chain reactions of membrane lipid peroxidation</i>
Provitamin A (β -karoten) / <i>Provitamin A (β-carotene)</i>	- hvatač singletnog kiseonika / <i>captures singlet oxygen</i> - sprečava lančane reakcije radikala / <i>prevents chain reactions of radicals</i> - inhibira lipooksigenazne aktivnosti / <i>inhibits lipoxygenase activities</i>
Vitamin C / <i>Vitamin C</i>	- prekida lančane reakcije radikala / <i>severs chain reactions of radicals</i> - sakuplja hidrofilne peroksil-radikale / <i>gathers hydrophilic peroxy radicals</i> - sprečava proksidaciju lipida / <i>prevents peroxidation of lipids</i> - regeneriše vitamin E (α -tokoferol) / <i>regenerates vitamin E (α-tocopherol)</i> - održava integritet LDL / <i>maintains LDL integrity</i>
Redukovani glutation / <i>Reduced glutathione</i> (GSH)	- zaštita od vodonik-peroksida i hidroperoksida / <i>protection from hydrogen peroxide and hydroperoxide</i> - zaštita od hipohlorita / <i>protection from hypochlorite</i> - zaštita od hidroksil-radikala / <i>protection from hydroxyl-radicals</i> - zaštita od organskih-radikala / <i>protection from organic-radicals</i> - zaštita od peroksil-radikala / <i>protection from peroxy-radicals</i> - učestvuje u regeneraciji vitamina E (α -tokoferola) / <i>participates in regeneration of vitamin E (α-tocopherol)</i>
Koenzim Q (CoQ) / <i>Coenzyme Q (CoQ)</i>	- sprečava peroksidaciju lipida / <i>prevents lipid peroxidation</i> - uklanja superoksid-anjon-radikal / <i>eliminates superoxide-anion-radical</i>
Albumin / <i>Albumin</i>	- vezuje Cu^{2+} i hem / <i>binds Cu^{2+} and haem</i> - uklanja hipohlorastu kiselinu / <i>eliminates hypochloric acid</i>
Ceruloplazmin / <i>Ceruloplasmin</i>	- vezuje hem, Cu^{2+} i Fe^{2+} / <i>binds haem, Cu^{2+} and Fe^{2+}</i> - uklanja hipohloraste kiseline / <i>eliminates hypochloric acid</i> - reaguje sa superoksidnim-radikalom i vodonik-peroksidom / <i>reacts with superoxide-radical and hydrogen-peroxide</i>
Transferin i laktoferin / <i>Transferrin and lactoferrin</i>	- direktno vezuju slobodno gvožđe / <i>directly bind free iron</i>
Haptoglobin / <i>Haptoglobin</i>	- vezuje slobodni hemoglobin / <i>binds free haemoglobin</i>
Hemopeksin / <i>Hemopexin</i>	- vezuje slobodni hem / <i>binds free haem</i>

Vitamin E (α -tokoferol) uklanja slobodne radikale i učestvuje u prekidanju lančanih reakcija peroksidacije membranskih lipida zato što reaguje sa peroksilnim radikalima brže nego što oni uspeju da reaguju sa nezasićenim masnim kiselinama i membranskim proteinima (Halliwell i sar., 1991). *Provitamin A* (β -karoten) je antioksidans zbog toga što vezuje singletni kiseonik (Halliwell i Gutteridge, 1999), sprečava lančane reakcije radikala i inhibira lipooksigenazne aktivnosti. *Vitamin C* direktno reaguje sa superoksid-anjon-radikalom, hidroksilnim radikalom i hipohlorastim kiselinama, prekidajući lančane reakcije radikala. On je i snažan redukujući agens koji prekida lančane reakcije peroksidacije lipida i sakuplja hidrofilne peroksil-radikale (Halliwell i Gutteridge, 1999), regeneriše vitamin E (α -tokoferol) i održava integritet LDL molekula. *Redukovani glutation (GSH)* je važan u zaštiti ćelija od vodonik-peroksida i hidroperoksida, hidroksil-radikala, organskih-radikala i peroksil-radikala. On je i kofaktor glutation-peroksidaza (GSH-Px) i glutation-S-transferaza. Osim toga, glutation reaguje i sa α -tokoferil radikalom, kako bi regenerisao α -tokoferol. *Koenzim Q (CoQ)* sprečava peroksidaciju lipida (Halliwell i Gutteridge., 1999) i reaguje sa superoksid-anjon-radikalima, produkujući vodonik-peroksid.

Vanćelijski antioksidansi / *Extracellular antioxidants*

Osim antioksidativne odbrane koja funkcioniše unutar ćelijskih struktura, postoji i vanćelijska odbrana od antioksidanasa, jer se veliki broj slobodnih radikala lako raznosi sa mesta nastanka do ostalih ćelija i delova tela. Činioci ove odbrane su uglavnom metaloproteini koji zadržavaju gvožđe i bakar u nereaktivnom obliku (u nižem oksidacionom stanju) i tako sprečavaju njihovo delovanje sa vodonik-peroksidom i superoksidnim-radikalom (Marklaud i sar., 1982; 1984). Ovo je važno zato što u prisustvu jona gvožđa ili bakra lipidni peroksidi stvaraju mnogobrojne razgradne produkte, pa i aktivne radikale.

U vanćelijske antioksidanse spadaju i brojni proteini, kojima antioksidativna odbrana nije jedina uloga, mada uz brojne druge uloge, obavljaju i nju. To su, na primer: transferin, laktoferin, haptoglobin, hemopeksin, ceruloplazmin, albumini, ekstracelularna izoforma SOD, ekstracelularna glutation-peroksidaza, glukoza, bilirubin i urati.

Transferin i *laktoferin* učestuju u antioksidativnoj odbrani tako što direktno vezuju gvožđe, dok *haptoglobin* vezuje hemoglobin a *hemopeksin* prikuplja hem i tako zapravo indirektno vezuju gvožđe. *Ceruloplazmin* i *albumini* su antioksidansi jer vezuju bakar i hem, a uklanjaju i hipohlorastu kiselinu (HOCl). *Ceruloplazmin* ima još i sposobnost uklanjanja fero-jona (Fe^{2+}) iz plazme, uz istovremenu redukciju kiseonika u vodu. Osim toga, reaguje i sa superoksidnim-radikalom i vodonik-peroksidom (Bannister i sar., 1980; Gutteridge, 1987; Gutteridge i Smith, 1988). *Ekstracelularna SOD* (EC-SOD) uklanja superoksidni-anjon-radikal, *ekstracelularna glutation-peroksidaza* (EC-GSH-Px) odstranjuje hidroperokside,

dok *glukoza* uklanja hidroksilni radikal. *Bilirubin* je antioksidans jer učestvuje u borbi protiv peroksilnih-radikala, a *urati* vezuju metale i uklanjaju ROS.

Zaključak / Conclusion

Neprekidna sinteza slobodnih radikala naterala je organizam da razvije moćne mehanizme zaštite od njihovih brojnih neželjenih dejstava (peroksidacije membranskih lipida, oštećenja različitih proteinskih molekula, DNA i ugljenih hidrata). Postoje brojni mehanizmi za uklanjanje slobodnih radikala i/ili sprečavanje njihove proizvodnje. Mogu se grupisati na različite načine, a najčešće ih svrstavamo u enzimске, neenzimске i ekstracelularne. U enzimске mehanizme zaštite od slobodnih radikala spadaju: superoksid-dismutaza, katalaza, glutation-peroksidaze i sl. Neenzimski mehanizmi obuhvataju: vitamine E i C, provitamin A, koenzim-Q, redukovani glutation i dr. Budući da se slobodni radikali lako prenose sa mesta nastanka do drugih delova tela, razvijena je i vanćelijska odbrana od njih. Ona obuhvata veliki broj, pre svega, proteina kojima je učešće u antioksidativnoj zaštiti samo jedna od brojnih drugih uloga. To su: transferin, lakroferin, haptoglobin, hemopeksin, ceruloplazmin, albumini, ekstracelularna izoforma superoksid-dismutaze, vanćelijska glutation-peroksidaza, glukoza, bilirubin, urati i mnogi drugi molekuli.

Iako organizam poseduje veliki broj moćnih antioksidativnih molekula, treba imati na umu da u situacijama pojačanog prisustva slobodnih radikala, mehanizmi antioksidativne zaštite ne mogu da ih uklone u potpunosti, pa se pristupa dodatnim načinima za povećanje efikasnosti antioksidativne odbrane, u smislu pojačanog unosa antioksidanasa putem hrane i dr.

ZAHVALNICA / ACKNOWLEDGEMENTS :

Rezultati rada su deo naučno istraživačkog projekta u oblasti osnovnih istraživanja, evidencioni broj 173034 finansiran od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. / *The results in this paper are part of the scientific research project in the area of elementary research, Number 173034, financed by the Ministry for Science and Technology of the Republic of Serbia.*

Literatura / References

1. Aleksić J, Lukić S, Jović S, Kovacević-Filipović M, Vlaški M, Stevanović J, Božić T, Popović D. Investigation of oxidative stress in sheep bred in areas exposed to depleted uranium (du) ammunition, Oxidative stress and mechanisms of protection; 2004 May 28-29; Kragujevac: 2004.
2. Aleksić J, Lukić S, Jović S, Kovacević-Filipović M, Vlaški M, Stevanović J, Božić T, Popović D. Investigation of oxidative stress in sheep bred in areas exposed to depleted uranium (DU) ammunition. Jugoslav Physiol Pharmacol Acta 2004a; 40(1-3): 139-44.
3. Bannister JV, Bannister WH, Hill HAO, Mahood JF, Willson RL, Wolfenden BS. Does caeruloplasmin dismutate superoxide? No, FEBS Lett, 1980; 118: 127-9.

4. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation, *Free Radical Biology and Medicine* 1990; 9: 235-43.
5. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev*, 1998; 78: 547-81.
6. Benzi G. Aerobic performance and oxygen free-radicals, *J Sports Med Phys Fitness*, 1993; 33: 205-22.
7. Borozan SZ, Gadjanski-Omerovic GN, Stajkovic SS. Effects of ionizing radiation on anti-oxidant system in human erythrocytes, *Central European Journal of Occupational and Environmental Health* 2004; 10(1): 12-7.
8. Borozan S, Djurdjić V, Stajković S. Slobodni radikali i antioksidativna odbrana. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovacije znanja veterinara. Beograd 2002, 121-31.
9. Božić T, Stevanović J, Kovačević M, Jović S, Lukić S, Petakov M, Borozan S, Mijačević Z, Knežević M, Bulajić Snežana. Toluene mediated oxidative stress and granulocytopenia. *Acta Veterinaria* 2003; 53(4): 201-10.
10. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59: 527-605.
11. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 1991; 11: 215-32.
12. Domitrović R, Tota M, Milin Č. Oxidative stress in mice: effects of dietary corn oil and iron. *Biol Trace Elem Res* 2006; 113(2): 177-91.
13. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
14. Duarte JA, Carvalho F, Bastos ML, Soares JM, Appell HJ. Do invading leucocytes contribute to the decrease in glutathione concentrations indicating oxidative stress in exercised muscle, or are they important for its recovery? *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 68(1): 48-53.
15. Evereklioglu C, Hamdi E, Doganay S, Cekmen M, Turkoz Y, Otlu B, Ozerol E. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration, *Documenta Ophthalmologica*, 2003; 106: 129-36.
16. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
17. Fridovich I. Superoxide anion radical (O_2^-), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997; 272(30): 18515-7.
18. Gilmour MI, Park P, Selgrade MK. Ozone-enhanced pulmonary infection with *Streptococcus zooepidemicus* in mice. *American Review of Respiratory Diseases* 1993; 147: 753-60.
19. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood, *Clin Chem* 1991; 37: 1932-7.
20. Gutteridge JM, Smith A. Antioxidant protection by haemopexin of haem-stimulated lipid peroxidation. *Biochem J* 1988; 256: 861-85.
21. Gutteridge JM. The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin stimulated lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1987; 917: 219-23.
22. Halliwell B, Kaur H, Ingelman-Sundberg M. Hydroxylation of salicylate as an assay for hydroxyl radicals: a cautionary note. *Free Radic Biol Med*, 1991; 10(6): 439-41.

23. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine* 3rd ed., New York: Oxford University Press, Oxford, 1999; 140-84.
24. Han TH, Liao JC. Erythrocyte nitric oxide transport reduced by a submembrane cytoskeletal barrier. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1723: 135-42.
25. Jenkins RR. Free radical chemistry. Relationship to exercise. *Sports Med*, 1988; 5: 156-70.
26. Jović S, Aleksić J, Kršić A, Stevanović J, Kovačević-Filipović M, Borozan S, Božić T, Popović D. A study on oxidative stress and complete blood count of sheep breed in the area exposed to depleted uranium (du) ammunition. *Acta Veterinaria* 2009; 59(5-6): 481-8.
27. Jović S, Stevanović J, Borozan S, Jović S, Trailović D. Značaj azot-monoksida tokom fizičkog opterećenja trkačkih konja. I Regionalno savetovanje »Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja«; 2010 Oct. 1-3; Novi Sad.
28. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease, *Crit Rev Toxicol* 1993; 23(1): 21-48.
29. Lansing MW, Mansour E, Ahmed A, Cortes A, Garcia L, Lauredo IT, Wanner A, Abraham WM. Lipid mediators contribute to oxygen-radical-induced airway responses in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(6): 1291-6.
30. Margaritis I, Palazzetti S, Rousseau AS, Richard MJ, Favier A. Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(2): 147-56.
31. Marklund SL, Holme E, Hellner L. Superoxide dismutase in extracellular fluids. *Clin Chim Acta* 1982; 125: 41-51.
32. Marklund SL. Extracellular superoxide dismutase and other superoxide dismutase isoforms in tissues from nine mammalian species. *Biochem J* 1984; 222(3): 649-55.
33. Movat HZ. *The inflammatory Reaction*, Amsterdam, Oxford: Elsevier Scientific Publications, 1985.
34. Radovanović A, Stevanović J, Gledić D. Apoptoza kao način prirodnog odumiranja ćelija jajnika, *Vet. glasnik* 2004; 58 (1-2): 43-54.
35. Stamler JS, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 209-37.
36. Stevanović J, Radovanović A, Merćep D. Apoptoza kao način umiranja ćelije; signali, biohemijske i morfološke karakteristike. 23. seminar za inovacije znanja veterinarara. Beograd, 13-14 Februar 2002.
37. Stevanović J, Kovačević-Filipović M, Vlaški M, Popović D, Borozan S, Jović S, Božić T. A study on oxidative stress and peripheral blood parameters of cows bred in the area exposed to depleted uranium ammunition. *Acta Veterinaria* 2005; 55(4): 269-78.
38. Stevanović J, Borozan S, Jović S, Trailović D. Oksidativni stres kod trkačkih konja. I Regionalno savetovanje »Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja«, 2010 Oct. 1-3, Novi Sad.
39. Stevanović J, Borozan S, Jović S, Ignjatović I. Fiziologija slobodnih radikala. *Vet glasnik* 2011; 65 (1-2).
40. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human diseases. *Int J Biochem C Biol* 2007; 39, 44-84.

ENGLISH

ANTIOXIDATIVE DEFENSE

Jelka Stevanović, Sunčica Borozan, S. Jović, I. Ignjatović

Free radicals occur constantly during metabolism and take part in numerous physiological processes, such as: intra-cellular and inter-cellular signalization, gene expression, removal of damaged or senescent cells, and control of the tone of blood vessels. However, there is an increased quantity of free radicals in situations of so-called oxidative stress, when they cause serious damage to cellular membranes (peroxidation of their lipids, damage of membrane proteins, and similar), to interior cellular protein molecules, as well as DNA molecules and carbohydrates. This is precisely why the organism has developed numerous mechanisms for removing free radicals and/or preventing their production. Some of these are enzyme-related and include superoxide-dismutase, catalase, glutathione-peroxidase, and others. Other, non-enzyme mechanisms, imply antioxidative activities of vitamins E and C, provitamin A, coenzyme Q, reduced glutation, and others. Since free radicals can leave the cell that has produced them and become dispersed throughout the body, in addition to antioxidative defense that functions within cellular structures, antioxidant extra-cellular defense has also been developed. This is comprised by: transferrin, lactoferrin, haptoglobin, hemopexin, ceruloplasmin, albumins, extra-cellular isoform SOD, extracellular glutathione-peroxidase, glucose, bilirubin, urates, and many other molecules.

Key words: free radicals, antioxidative enzymes, nonenzyme antioxidants.

РУССКИЙ

АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Елка Стеванович, Сунчица Борозан, С. Йович, И. Игнятович

Свободные радикалы непрерывно возникают в течение метаболизма и участвуют в численных физиологических процессах, как суть: внутриклеточная и междуклеточная сигнализация, генная экспрессия, убиение повреждённых и постаревших клеток и контроль тонуса кровяных сосудов. Между тем, количество свободных радикалов усилено в состоянии т.наз. окислительного стресса, когда вызывают серьёзные повреждения клеточных мембран (перокисление их липидов, повреждение мембранных протеинов и т.п.), внутриклеточных протеиновых молекул, словно и молекул ДНА и углеводов. Как раз вследствие этого, организм имеет развитые численные механизмы для убиения свободных радикалов и/или предупреждение их производства. Некоторые из них энзимные, а охватывают суперокись-дисмутазу, каталазу, глютатион-пероксидазы и т.п. Другие, неэнзимные механизмы подразумевают антиокислительное действие витаминов E и C, провитамин A, коэнзима Q, редуцированного глютатиона и пр. С учётом, что свободные радикалы могут покинут клетку, которая их произвела и разнесутся по телу, кроме антиокислительной защиты, функционирующая внутри клеточных структур развилась и внеклеточная защита антиокислителей. Её обвивают: трансферин, лакро-

ферин, хаптоглобин, гемопексин, церулоплазмин, альбумины, экстрацеллюлярная изоформа СОД, экстрацеллюлярная глутатионпероксидаза, глюкоза, билирубин, ураты и многие другие молекулы.

Ключевые слова: свободные радикалы, антиоксидательные ферменты, неферментативные антиоксиданты