



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ: ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ, ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΙΚΑ
ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Συγγραφέας

ΒΑΣΙΛΑΚΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

ΑΜ: 18678349

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΣΦΥΡΗ ΕΛΕΝΗ

Λέκτορας

Αθήνα, Οκτώβριος, 2022



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION: AESTHETIC AND COSMETOLOGY

Diploma Thesis

OXIDATIVE STRESS, EXERCISE AND AESTHETIC PROBLEMS

NAME: VASILAKI EVANGELIA

Registration Number: 18678349

SUPERVISOR: SFYRI ELENI

Lecturer

Athens, October, 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ, ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

**Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι
Εξεταστική Επιτροπή:**

A/a	Όνοματεπώνυμο	Βαθμίδα/Ιδιότητα	Ψηφιακή υπογραφή
	ΕΛΕΝΗ ΣΦΥΡΗ	ΛΕΚΤΟΡΑΣ/ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΝΙΚΗ ΤΕΡΤΙΠΗ	ΛΕΚΤΟΡΑΣ	
	ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	


ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Βασιλάκη Ευαγγελία του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 18678349 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Αισθητικής και Κοσμητολογίας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών , δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα,
Βασιλάκη Ευαγγελία



Ευχαριστίες

Επιθυμώ να ευχαριστήσω από καρδιάς το σύνολο του διδακτικού προσωπικού της Κατεύθυνσης Αισθητικής και Κοσμητολογίας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για το συναρπαστικό ταξίδι που μου προσέφερε στον κόσμο της υγείας και της ομορφιάς με γνώσεις σύγχρονες και ουσιαστικές.

Ιδιαίτερα εκφράζω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στην επιβλέπουσα κυρία Σφύρη Ελένη, Λέκτορα της Κατεύθυνσης Αισθητικής και Κοσμητολογίας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε αναθέτοντάς μου το θέμα “Οξειδωτικό στρες, Άσκηση και Αισθητικά Προβλήματα”. Οι συμβουλές και οι παρεμβάσεις της σε συνδυασμό με την άμεση ανταπόκρισή της σε κάθε δυσκολία που συνάντησα υπήρξαν καταλυτικές για να ολοκληρωθεί αυτή η εργασία.

Περίληψη

Η εργασία αυτή μελέτησε το οξειδωτικό στρες, τα αισθητικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσει καθώς και το ρόλο της άσκησης στην εκδήλωση του. Το οξειδωτικό στρες είναι επιβλαβές για την ανθρώπινη υγεία και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση δυνητικά σοβαρών καταστάσεων. Προκαλείται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου μπορεί να είναι υπαίτιο για εκδήλωση πιτυρίδας, σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, ψωρίασης, ατοπικής δερματίτιδας καθώς και αλωπεκίας. Το οξειδωτικό στρες παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης του ανθρώπινου δέρματος. Οι περιβαλλοντικοί ρύποι, το διοξείδιο του αζώτου και το όζον προκαλούν επιβλαβείς επιδράσεις μέσω των αντιδράσεων των ελεύθερων ριζών που επιτυγχάνονται είτε απευθείας με οξείδωση βιομορίων για τη δημιουργία ROS είτε με παραγωγή κυτταροτοξικών μη ριζικών μορίων. Μελέτες έδειξαν ότι η χρόνια έκθεση σε αυτά τα σωματίδια συσχετίστηκε σημαντικά με σημάδια εξωτερικής γήρανσης, ιδιαίτερα με χρωστικές κηλίδες και πιο έντονες ρινοπαραρριχιακές πτυχές. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η τοπική εφαρμογή των αντιοξειδωτικών βιταμίνης C και E μπορεί να αποτρέψει το σχηματισμό προϊόντων οξείδωσης, μειώνοντας έτσι την οξειδωτική βλάβη στο δέρμα που προκαλείται από το περιβάλλον. Η διατροφή και τα εξωγενή αντιοξειδωτικά συμπληρώματα μπορεί να έχουν δυνητικό ρόλο στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες που προκαλείται ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών παραγόντων. Η άσκηση αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών. Έχει διαπιστωθεί ότι η τακτική άσκηση με ελαφριά έως μέτρια ένταση θα μπορούσε σταδιακά να ενισχύσει τον ενδογενή αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό και να μειώσει το επίπεδο του οξειδωτικού στρες. Αντίθετα, η οξεία άσκηση και η άσκηση υψηλής έντασης οδηγούν σε αυξημένο επίπεδο οξειδωτικού στρες. Τέλος, η μέτριας έντασης άσκηση μπορεί να βελτιώσει την ελαστικότητα και την ενυδάτωση του δέρματος, και να βελτιώσει την κυτταρίτιδα. Ωστόσο, η έντονη άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε δερματικά προβλήματα και αλωπεκία.

Λέξεις κλειδιά: Οξειδωτικό στρες, Αντιοξειδωτικά, Άσκηση, Αισθητικά προβλήματα, Ελεύθερες ρίζες

Summary

This thesis studied oxidative stress, the aesthetic problems it can cause as well as the role of exercise in its manifestation. Oxidative stress is harmful to human health and plays an important role in the pathogenesis of potentially serious conditions. It is caused by reactive oxygen species and can cause dandruff, seborrheic dermatitis, psoriasis, atopic dermatitis as well as alopecia. Oxidative stress also plays an important role in the aging process of the human skin. Environmental pollutants, nitrogen dioxide and ozone cause deleterious effects through free radical reactions achieved either by direct oxidation of biomolecules to generate ROS or by production of cytotoxic non-radical molecules. Studies have shown that chronic exposure to these particles was significantly associated with signs of external aging, particularly age spots and more pronounced nasolabial folds. In addition, it has been shown that topical application of the antioxidants vitamin C and E can prevent the formation of oxidation products, thereby reducing oxidative damage to the skin caused by the environment. Diet and exogenous antioxidant supplementation may have a potential role in combating oxidative stress induced as a result of environmental factors. Exercise increases the production of free radicals. It has been found that regular exercise of light to moderate intensity could gradually enhance the endogenous antioxidant defense mechanism and reduce the level of oxidative stress. Conversely, acute exercise and high-intensity exercise lead to an increased level of oxidative stress. Finally, moderate-intensity exercise can improve skin elasticity and hydration, and improve cellulite. However, vigorous exercise can lead to skin problems and alopecia.

Keywords: Oxidative stress, Antioxidants, Exercise, Aesthetic problems, Free radicals

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	vi
Περίληψη.....	vii
Summary.....	viii
Περιεχόμενα	ix
Κατάλογος εικόνων	xi
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1 - Οξειδωτικό Στρες.....	3
1.1 Ορισμός.....	3
1.2 Χημικές και βιολογικές επιπτώσεις	4
1.3 Παραγωγή και κατανάλωση οξειδωτικών	6
1.3.1 Οξειδωτικά και παραγωγή ελεύθερων ριζών	6
1.3.2 Φυσιολογικές δραστηριότητες ελεύθερων ριζών.....	7
1.4 Ασθένειες.....	8
1.4.1 Χρόνιες ασθένειες που επηρεάζονται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου - Τρόποι δράσης.....	10
1.5 Τα αντιοξειδωτικά	15
1.6 Πρόληψη.....	18
Κεφάλαιο 2 - Οξειδωτικό Στρες και Αισθητικά Προβλήματα.....	20
2.1 Η μιτοχονδριακή θεωρία των ελεύθερων ριζών της γήρανσης.....	20
2.2 Επιρροή οξειδωτικού στρες στα αισθητικά προβλήματα.....	23
2.2.1 Η επίδραση της περιβαλλοντικής ρύπανσης, του ηλιακού φωτός και της διατροφής στο δέρμα.....	26

Κεφάλαιο 3 - Άσκηση και Οξειδωτικό Στρες	32
3.1 Επιρροή άσκησης στην παραγωγή οξειδωτικού στρες.....	32
3.2 Καθοριστικοί παράγοντες του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση και πηγές παραγωγής ελεύθερων ριζών.....	39
3.3 Η άσκηση ως αντιοξειδωτικό	46
3.4 Άσκηση και αισθητικά προβλήματα.....	49
Επίλογος	53
Βιβλιογραφία	56

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1. Σχηματική παρουσίαση των πηγών των ελεύθερων ριζών και των επιπτώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό	11
Εικόνα 2. Σχηματική εικόνα της σχέσης μεταξύ ROS, οξειδωτικού στρες και των επιπτώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό.....	16
Εικόνα 3. Υποδιαίρεση μεταξύ ενδογενών και εξωγενών αντιοξειδωτικών.....	18
Εικόνα 4. Η Θεωρία του Φαύλου Κύκλου της Γήρανσης.....	22
Εικόνα 5. Απεικόνιση υποτιθέμενων ευαίσθητων στην οξειδοαναγωγή στόχων στους σκελετικούς μυς που μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή δύναμης.....	33
Εικόνα 6. Βήματα υπεροξειδωσης λιπιδίων	36
Εικόνα 7. Όρμηση και άσκηση.....	38
Εικόνα 8. Επιδράσεις της άσκησης στο οξειδωτικό στρες (MET=αναλογία μεταβολικού ρυθμού εργασίας προς τυπικό μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, Ox=οξειδωτικό στρες, PA=σωματική δραστηριότητα, ROS= αντιδραστικά είδη οξυγόνου).....	39
Εικόνα 9. Καθοριστικοί παράγοντες του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση και πηγές παραγωγής ελεύθερων ριζών.....	45
Εικόνα 10. Αντιδραστικά είδη και φυσιολογικές προσαρμογές στην προπόνηση αντοχής	45
Εικόνα 11. Ολοκληρωμένα αποτελέσματα άσκησης, αντιοξειδωτικής διατροφής και εξωγενών αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων στην κατάσταση και την υγεία του οξειδωτικού στρες	46

Εισαγωγή

Πολλές φυσικές βιολογικές διεργασίες στο σώμα, όπως η αναπνοή, η πέψη των τροφίμων, ο μεταβολισμός του αλκοόλ και των ναρκωτικών και η μετατροπή των λιπών σε ενέργεια παράγουν επιβλαβείς ενώσεις που ονομάζονται ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες συνήθως καταστρέφονται από το φυσικό αντιοξειδωτικό σύστημα του σώματός μας. Εάν αυτό το σύστημα δεν λειτουργήσει σωστά, οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να πυροδοτήσουν μια αρνητική αλυσιδωτή αντίδραση στο σώμα, μια αντίδραση που μπορεί να καταστρέψει την κυτταρική μεμβράνη, να εμποδίσει τη δράση των κύριων ενζύμων, να αποτρέψει τις κυτταρικές διεργασίες που είναι απαραίτητες για τη σωστή λειτουργία του σώματος, να αποτρέψει την φυσιολογική διαίρεση των κυττάρων, να καταστρέψει το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) και να εμποδίζει την παραγωγή ενέργειας (1).

Επειδή οι ελεύθερες ρίζες είναι απαραίτητες για τη ζωή, το σώμα διαθέτει αρκετούς ενζυμικούς μηχανισμούς, για την ελαχιστοποίηση της επαγόμενης βλάβης και την προστασία από την υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών. Τα αντιοξειδωτικά παίζουν ζωτικό ρόλο σε αυτούς τους αμυντικούς μηχανισμούς. Σε υγιείς οργανισμούς, η προστασία από τις βλαβερές επιδράσεις των ενεργών ειδών οξυγόνου επιτυγχάνεται με τη διατήρηση μιας λεπτής ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών. Η συνεχής παραγωγή ελεύθερων ριζών σε αερόβιους οργανισμούς πρέπει επομένως να εξισωθεί με παρόμοιο ρυθμό κατανάλωσης αντιοξειδωτικών. Ενζυματικά ή μη, τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που εμποδίζουν το σχηματισμό ελεύθερων ριζών και αναζητούν και εξουδετερώνουν ή επιδιορθώνουν τις βλάβες που προκαλούνται από αυτές. Η προστασία από την οξειδωτική βλάβη και τις χρόνιες ασθένειες επιτυγχάνεται μέσω μιας ποικιλίας ενδογενών και εξωγενών αντιοξειδωτικών (2).

Το οξειδωτικό στρες είναι ένα φαινόμενο που προκαλείται από μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της συσσώρευσης αντιδρώντων ειδών οξυγόνου (ROS) σε κύτταρα και ιστούς και την ικανότητα ενός βιολογικού συστήματος να αποτοξινώνει αυτά τα αντιδρώντα προϊόντα. Τα ROS μπορούν να παίξουν, και στην πραγματικότητα το κάνουν, αρκετούς φυσιολογικούς ρόλους (δηλαδή, σηματοδότηση κυττάρων) και κανονικά παράγονται ως υποπροϊόντα του μεταβολισμού του οξυγόνου. Παρόλα αυτά, οι περιβαλλοντικοί στρεσογόνοι παράγοντες (π.χ. UV, ιονίζουσες ακτινοβολίες, ρύποι και βαρέα μέταλλα) και

τα ξενοβιοτικά (δηλαδή, τα αντιβλαστικά φάρμακα) συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση της παραγωγής ROS, προκαλώντας συνεπώς την ανισορροπία που οδηγεί σε βλάβη των κυττάρων και των ιστών (οξειδωτικό στρες). Πολλά αντιοξειδωτικά έχουν χρησιμοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, για την πραγματική ή υποτιθέμενη ευεργετική τους δράση, ενάντια στο οξειδωτικό στρες, όπως η βιταμίνη E, τα φλαβονοειδή και οι πολυφαινόλες (3).

Πειραματικά στοιχεία υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης. Οι ελεύθερες ρίζες είναι εξαιρετικά αντιδραστικά μόρια με ασύζευκτα ηλεκτρόνια που μπορούν να βλάψουν άμεσα διάφορες κυτταρικές δομικές μεμβράνες, λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA. Οι καταστροφικές συνέπειες αυτών των δραστικών ειδών οξυγόνου προκαλούνται εσωτερικά κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού και εξωτερικά μέσω της έκθεσης σε διάφορες οξειδωτικές καταπονήσεις από το περιβάλλον. Ενώ το σώμα διαθέτει ενδογενείς αμυντικούς μηχανισμούς, όπως αντιοξειδωτικά ένζυμα (υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση, υπεροξειδάση γλουταθειόνης) και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά μόρια (βιταμίνη E, βιταμίνη C, γλουταθειόνη, ουβικινόνη), για την προστασία του από τις ελεύθερες ρίζες. Μειώνοντάς τα και εξουδετερώνοντάς τα, με την ηλικία αυξάνεται η παραγωγή ελεύθερων ριζών, ενώ μειώνονται οι ενδογενείς αμυντικοί μηχανισμοί. Αυτή η ανισορροπία οδηγεί σε προοδευτική βλάβη των κυτταρικών δομών, προφανώς με αποτέλεσμα τον φαινότυπο της γήρανσης (4).

Η παραγωγή ROS που προκαλείται από την άσκηση συνοδεύεται από αύξηση της πρόσληψης οξυγόνου και πιστεύεται ότι οφείλεται σε «διαρροή» ηλεκτρονίων στο σημείο παραγωγής ενέργειας και η αυξημένη μεταβολική διαδικασία της άσκησης επιδεινώνει αυτό το αποτέλεσμα. Δεύτερον, το ανοσοποιητικό σύστημα σχηματίζει επίσης σημαντικές ποσότητες ROS, οι οποίες ενεργοποιούνται ως απόκριση σε μυϊκό τραυματισμό που προκαλείται από την άσκηση. Έχοντας φτάσει στο σημείο του τραυματισμού και της μόλυνσης, στρατολογούνται κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ένα πρόβλημα με αυτή τη διαδικασία είναι ότι ορισμένα ανοσοκύτταρα έχουν χαμηλή ικανότητα να διακρίνουν μεταξύ ξένων αντιγόνων και αντιγόνων ξενιστή, επομένως, εάν οι διαδικασίες επιλογής στόχου δεν ελέγχονται αυστηρά, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού μπορεί να απελευθερώσουν τους τοξικούς τους παράγοντες σε φυσιολογικούς ιστούς ξενιστή με αποτέλεσμα περαιτέρω ανάπτυξη του οξειδωτικού στρες (5).

Κεφάλαιο 1 - Οξειδωτικό Στρες

1.1 Ορισμός

Το οξειδωτικό στρες αντανακλά μια ανισορροπία μεταξύ της συστημικής εκδήλωσης αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αποτοξινώνει εύκολα τα αντιδραστικά ενδιάμεσα ή να επιδιορθώνει την προκύπτουσα βλάβη. Οι διαταραχές στη φυσιολογική οξειδοαναγωγική κατάσταση των κυττάρων μπορεί να προκαλέσουν τοξικές επιδράσεις μέσω της παραγωγής υπεροξειδίων και ελεύθερων ριζών που βλάπτουν όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA. Το οξειδωτικό στρες από τον οξειδωτικό μεταβολισμό προκαλεί βλάβη της βάσης, καθώς και θραύσεις κλώνων στο DNA. Η βλάβη της βάσης είναι ως επί το πλείστον έμμεση και προκαλείται από τα ROS που δημιουργούνται, π.χ. O_2^- (ρίζα υπεροξειδίου), OH (ρίζα υδροξυλίου) και H_2O_2 (υπεροξείδιο του υδρογόνου). Επιπλέον, ορισμένα αντιδραστικά οξειδωτικά είδη δρουν ως κυτταρικοί αγγελιοφόροι στη σηματοδότηση οξειδοαναγωγής. Έτσι, το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στους φυσιολογικούς μηχανισμούς της κυτταρικής σηματοδότησης (6).

Στους ανθρώπους, το οξειδωτικό στρες πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ΔΕΠΥ, του καρκίνου, της νόσου του Πάρκινσον, της νόσου Lafora, της νόσου του Αλτσχάιμερ, της αθηροσκλήρωσης, της καρδιακής ανεπάρκειας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του συνδρόμου εύθραυστου Χ, της δρεπανοκυτταρικής νόσου, του λειχήνα, της λεύκης, του αυτισμού, του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης και της κατάθλιψης. Ωστόσο, τα ROS μπορεί να είναι ευεργετικά, καθώς χρησιμοποιούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα ως τρόπος επίθεσης και θανάτωσης παθογόνων. Το βραχυπρόθεσμο οξειδωτικό στρες μπορεί επίσης να είναι σημαντικό για την πρόληψη της γήρανσης (6-9).

1.2 Χημικές και βιολογικές επιπτώσεις

Χημικά, το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών ειδών ή σημαντική μείωση της αποτελεσματικότητας των αντιοξειδωτικών άμυνες, όπως η γλουταθειόνη. Τα αποτελέσματα του οξειδωτικού στρες εξαρτώνται από το μέγεθος αυτών των αλλαγών, με ένα κύτταρο να μπορεί να ξεπεράσει μικρές διαταραχές και να ανακτήσει την αρχική του κατάσταση. Ωστόσο, πιο σοβαρό οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο και ακόμη και μέτρια οξείδωση μπορεί να προκαλέσει απόπτωση, ενώ πιο έντονες καταπονήσεις μπορεί να προκαλέσουν νέκρωση (10).

Η παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) είναι μια ιδιαίτερα καταστροφική πτυχή του οξειδωτικού στρες. Τέτοια είδη περιλαμβάνουν ελεύθερες ρίζες και υπεροξειδία. Μερικά από τα λιγότερο δραστικά από αυτά τα είδη (όπως το υπεροξειδίο) μπορούν να μετατραπούν με αντιδράσεις οξειδωτικής αναγωγής με μέταλλα μεταπτώσεως ή άλλες ενώσεις οξειδοαναγωγικού κύκλου σε πιο επιθετικά είδη ριζών που μπορούν να προκαλέσουν εκτεταμένη κυτταρική βλάβη. Οι περισσότερες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις προκαλούνται από βλάβη στο DNA. Η βλάβη του DNA που προκαλείται από την ιονίζουσα ακτινοβολία είναι παρόμοια με το οξειδωτικό στρες και αυτές οι βλάβες έχουν εμπλακεί στη γήρανση και τον καρκίνο. Οι βιολογικές επιδράσεις της βλάβης μιας βάσης από ακτινοβολία ή οξείδωση, όπως η 8-οξογουανίνη και η θυμινογλυκόλη, έχουν μελετηθεί εκτενώς. Πρόσφατα, η εστίαση έχει μετατοπιστεί σε μερικές από τις πιο σύνθετες βλάβες. Οι διαδοχικές αλλοιώσεις του DNA σχηματίζονται σε σημαντική συχνότητα από ιονίζουσες ακτινοβολίες και αντιδράσεις H_2O_2 που καταλύονται από μέταλλα. Υπό ανοξικές συνθήκες, η κυρίαρχη αλλοίωση διπλής βάσης είναι ένα είδος στο οποίο το C8 της γουανίνης συνδέεται με την ομάδα 5-μεθυλίου μιας γειτονικής 3'-θυμίνης (G[8,5-Me]T). Τα περισσότερα από αυτά τα είδη που προέρχονται από οξυγόνο παράγονται από κανονικό αερόβιο μεταβολισμό. Οι φυσιολογικοί αμυντικοί μηχανισμοί των κυττάρων καταστρέφουν τα περισσότερα από αυτά. Η επιδιόρθωση των οξειδωτικών βλαβών στο DNA είναι συχνή και συνεχής, συμβαδίζοντας σε μεγάλο βαθμό με τις πρόσφατα προκληθείσες βλάβες. Στα ούρα αρουραίου, περίπου 74.000 οξειδωτικά προϊόντα προσθήκης DNA ανά κύτταρο απεκκρίνονται καθημερινά. Υπάρχει επίσης ένα σταθερό επίπεδο οξειδωτικών βλαβών στο DNA ενός κυττάρου. Υπάρχουν περίπου 24.000 οξειδωτικά προϊόντα προσθήκης DNA ανά κύτταρο σε νεαρούς αρουραίους και 66.000 προϊόντα προσθήκης ανά κύτταρο σε

ηλικιωμένους αρουραίους. Ομοίως, οποιαδήποτε βλάβη στα κύτταρα επιδιορθώνεται συνεχώς. Ωστόσο, κάτω από τα σοβαρά επίπεδα οξειδωτικού στρες που προκαλούν νέκρωση, η βλάβη προκαλεί εξάντληση του ATP, αποτρέποντας τον ελεγχόμενο αποπτωτικό θάνατο και αναγκάζοντας το κύτταρο απλά να καταρρεύσει (11-13).

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ιδιαίτερα το αραχιδονικό οξύ και το λινολεϊκό οξύ, είναι πρωταρχικοί στόχοι για τις οξειδώσεις των ελεύθερων ριζών και του απλού οξυγόνου. Για παράδειγμα, σε ιστούς και κύτταρα, η οξείδωση του λινολεϊκού οξέος από ελεύθερες ρίζες παράγει ρακεμικά μείγματα 13-υδροξυ-9Z, 11E-οκταδεκαδιενοϊκού οξέος, 13-υδροξυ-9E, 11E-οκταδεκαδιενοϊκού οξέος, 9-υδροξυ-10E, 12-E. -οκταδεκαδιενοϊκό οξύ (9-EE-HODE) και 11-υδροξυ-9Z, 12-Z-οκταδεκαδιενοϊκό οξύ καθώς και 4-Υδροξυνεεάλη ενώ το απλό οξυγόνο επιτίθεται στο λινολεϊκό οξύ για να παράγει 13-υδροξυ-9Z, 11 E-οκταδεκαδιενοϊκό οξύ, 9-υδροξυ-10E, 12-Z-οκταδεκαδιενοϊκό οξύ, 10-υδροξυ-8E, 12Z-οκταδεκαδιενοϊκό οξύ και 12-υδροξυ-9Z-13-E-13οκτάση. Παρόμοιες επιθέσεις στο αραχιδονικό οξύ παράγουν ένα πολύ μεγαλύτερο σύνολο προϊόντων συμπεριλαμβανομένων διαφόρων ισοπροστανών, υδροϋπεροξυ- και υδροξυ-εικοσατετραενοϊκών και 4-υδροξυαλκεναλίων. Ενώ πολλά από αυτά τα προϊόντα χρησιμοποιούνται ως δείκτες οξειδωτικού στρες, τα προϊόντα που προέρχονται από το λινολεϊκό οξύ φαίνονται πολύ πιο κυρίαρχα από τα προϊόντα αραχιδονικού οξέος και ως εκ τούτου είναι πιο εύκολο να αναγνωριστούν και να ποσοτικοποιηθούν, για παράδειγμα, σε αθηρωματικές πλάκες. Ορισμένα προϊόντα λινολεϊκού οξέος έχουν επίσης προταθεί ως δείκτες για συγκεκριμένους τύπους οξειδωτικού στρες. Για παράδειγμα, η παρουσία ρακεμικών μιγμάτων 9-HODE και 9-EE-HODE αντανακλά την οξείδωση με ελεύθερες ρίζες του λινολεϊκού οξέος ενώ η παρουσία ρακεμικού 10-υδροξυ-8E, 12Z-οκταδεκαδιενοϊκού οξέος και 12-υδροξυ-9Z-13-E- Το οκταδεκαδιενοϊκό οξύ αντανακλά την επίθεση μονήρους οξυγόνου στο λινολεϊκό οξύ. Εκτός από το ότι χρησιμεύουν ως δείκτες, τα προϊόντα λινολεϊκού και αραχιδονικού οξέος μπορούν να συμβάλουν σε βλάβες ιστών και/ή DNA, αλλά και να λειτουργήσουν ως σήματα για την τόνωση των οδών που λειτουργούν για την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες (14-19).

1.3 Παραγωγή και κατανάλωση οξειδωτικών

Μία πηγή αντιδραστικού οξυγόνου, υπό κανονικές συνθήκες στους ανθρώπους, είναι η διαρροή ενεργοποιημένου οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση. (20).

Άλλα ένζυμα ικανά να παράγουν υπεροξειδίο είναι η οξειδάση της ξανθίνης, οι οξειδάσες NADPH και τα κυτοχρώματα P450. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου παράγεται από μια μεγάλη ποικιλία ενζύμων συμπεριλαμβανομένων πολλών οξειδασών. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου παίζουν σημαντικό ρόλο στη σηματοδότηση των κυττάρων, μια διαδικασία που ονομάζεται σηματοδότηση οξειδοαναγωγής. Έτσι, για να διατηρηθεί η σωστή κυτταρική ομοιότητα, πρέπει να επιτευχθεί μια ισορροπία μεταξύ της παραγωγής αντιδραστικού οξυγόνου και της κατανάλωσης (21).

Τα καλύτερα μελετημένα κυτταρικά αντιοξειδωτικά είναι τα ένζυμα υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), καταλάση και υπεροξειδάση γλουταθειόνης. Λιγότερο καλά μελετημένα (αλλά πιθανώς εξίσου σημαντικά) ενζυματικά αντιοξειδωτικά είναι οι υπεροξειρεδοξίνες και η σουλφιρεδοξίνη που ανακαλύφθηκε πρόσφατα. Άλλα ένζυμα που έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες (αν και αυτός δεν είναι ο πρωταρχικός τους ρόλος) περιλαμβάνουν την παραοξονάση, τις τρανσφεράσες γλουταθειόνης-S και τις αφυδρογονάσες αλδεΐδης (22).

Το αμινοξύ μεθειονίνη είναι επιρρεπές σε οξείδωση, αλλά η οξειδωμένη μεθειονίνη μπορεί να είναι αναστρέψιμη. Η οξείδωση της μεθειονίνης φαίνεται ότι αναστέλλει τη φωσφορυλίωση γειτονικών θέσεων Ser/Thr/Tyr στις πρωτεΐνες. Αυτό δίνει έναν εύλογο μηχανισμό για τα κύτταρα να συνδέουν σήματα οξειδωτικού στρες με κυτταρική κύρια σηματοδότηση όπως η φωσφορυλίωση (23).

1.3.1 Οξειδωτικά και παραγωγή ελεύθερων ριζών

Η παραγωγή ROS βασίζεται βασικά σε ενζυματικές και μη ενζυματικές αντιδράσεις. Οι ενζυματικές αντιδράσεις που μπορούν να δημιουργήσουν ROS είναι εκείνες που εμπλέκονται στην αναπνευστική αλυσίδα, τη σύνθεση προσταγλανδινών, τη

φαγοκυττάρωση και το σύστημα του κυτοχρώματος P450. Η ρίζα υπεροξειδίου παράγεται από την οξειδάση NADPH, την οξειδάση της ξανθίνης και τις υπεροξειδάσες. Μόλις σχηματιστεί, εμπλέκεται σε διάφορες αντιδράσεις που με τη σειρά τους δημιουργούν υπεροξείδιο του υδρογόνου, ρίζα υδροξυλίου, υπεροξυνιτρώδη, υποχλωριώδες οξύ και ούτω καθεξής. Το H_2O_2 παράγεται από πολλαπλά ένζυμα οξειδάσης, δηλαδή, οξειδάση αμινοξέων και οξειδάση ξανθίνης. Η ρίζα υδροξυλίου, η πιο δραστική από όλα τα είδη ελεύθερων ριζών *in vivo*, παράγεται από την αντίδραση του O_2^- με το H_2O_2 , με το Fe^{2+} ή το Cu^+ ως καταλύτη αντίδρασης (αντίδραση Fenton). Η ρίζα του μονοξειδίου του αζώτου, η οποία παίζει κάποιους σημαντικούς φυσιολογικούς ρόλους, συντίθεται από την οξειδωση αργινίνης σε κιτρουλίνη από τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (24-27).

Ακόμη και οι μη ενζυματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι υπεύθυνες για την παραγωγή ελεύθερων ριζών, δηλαδή όταν το οξυγόνο αντιδρά με οργανικές ενώσεις ή όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε ιονίζουσες ακτινοβολίες. Η μη ενζυματική παραγωγή ελεύθερων ριζών μπορεί επίσης να συμβεί κατά τη διάρκεια της μιτοχονδριακής αναπνοής (24, 26).

Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται τόσο από ενδογενείς όσο και από εξωγενείς πηγές. Η ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού, η φλεγμονή, η ισχαιμία, η μόλυνση, ο καρκίνος, η υπερβολική άσκηση, το ψυχικό στρες και η γήρανση είναι όλα υπεύθυνα για την ενδογενή παραγωγή ελεύθερων ριζών. Η παραγωγή εξωγενών ελεύθερων ριζών μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ρύπους, βαρέα μέταλλα, ορισμένα φάρμακα (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, γενταμυκίνη και μπλεομυκίνη), χημικούς διαλύτες, μαγείρεμα (καπνιστό κρέας, χρησιμοποιημένο λάδι και λίπος), καπνός τσιγάρου, αλκοόλ και ακτινοβολίες. Όταν αυτές οι εξωγενείς ενώσεις διεισδύουν στο σώμα, αποικοδομούνται ή μεταβολίζονται και δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες ως υποπροϊόντα (3, 24).

1.3.2 Φυσιολογικές δραστηριότητες ελεύθερων ριζών

Όταν διατηρούνται σε χαμηλές ή μέτριες συγκεντρώσεις, οι ελεύθερες ρίζες έχουν ευεργετικό ρόλο για τον οργανισμό. Για παράδειγμα, χρειάζονται για τη σύνθεση ορισμένων κυτταρικών δομών και για να χρησιμοποιηθούν από το αμυντικό σύστημα του ξενιστή για την καταπολέμηση των παθογόνων. Στην πραγματικότητα, τα φαγοκύτταρα συνθέτουν και

αποθηκεύουν ελεύθερες ρίζες, προκειμένου να είναι σε θέση να τις απελευθερώσουν όταν εισβάλλουν παθογόνα μικρόβια τα οποία πρέπει να καταστραφούν. Ο κεντρικός ρόλος των ROS για το ανοσοποιητικό σύστημα αποδεικνύεται σε ασθενείς με κοκκιωματώδη νόσο. Αυτά τα άτομα δεν μπορούν να παράγουν O_2^- λόγω ενός ελαττωματικού συστήματος οξειδάσης NADPH, επομένως είναι επιρρεπή σε πολλαπλές και στις περισσότερες περιπτώσεις επίμονες λοιμώξεις. Οι ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται επίσης σε μια σειρά από μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης. Μπορούν να παραχθούν από μη φαγοκυτταρικές ισομορφές οξειδάσης NADPH. Στην περίπτωση αυτή, οι ελεύθερες ρίζες παίζουν βασικό ρυθμιστικό ρόλο στους καταρράκτες ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, σε διάφορους τύπους κυττάρων, όπως ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων, καρδιακά μυοκύτταρα και θυρεοειδή ιστό. Πιθανώς, η πιο γνωστή ελεύθερη ρίζα, που δρα ως σηματοδοτικό μόριο, είναι το μονοξειδίο του αζώτου. Είναι ένας σημαντικός αγγελιοφόρος, από κύτταρο σε κύτταρο ο οποίος είναι απαραίτητος για τη σωστή ρύθμιση της ροής του αίματος, εμπλέκεται στη θρόμβωση και είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική νευρική δραστηριότητα. Το μονοξειδίο του αζώτου εμπλέκεται επίσης στη μη ειδική άμυνα του ξενιστή, που απαιτείται για την εξάλειψη των ενδοκυτταρικών παθογόνων και των καρκινικών κυττάρων. Μια άλλη φυσιολογική δραστηριότητα των ελεύθερων ριζών είναι η επαγωγή μιας μιτογόνου απόκρισης. Συνοψίζοντας, οι ελεύθερες ρίζες, όταν διατηρούνται σε χαμηλά ή μέτρια επίπεδα, είναι ζωτικής σημασίας για την ανθρώπινη υγεία (24, 26, 28).

1.4 Ασθένειες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, εάν υπάρχει περίσσεια, σε ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικά προκαλείται ένα φαινόμενο γνωστό ως οξειδωτικό στρες. Αυτή είναι μια επιβλαβής διαδικασία που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά πολλές κυτταρικές δομές, όπως οι μεμβράνες, τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες, οι λιποπρωτεΐνες και το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA). Το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ του σχηματισμού ελεύθερων ριζών και της ικανότητας των κυττάρων να τις καθαρίζουν. Για παράδειγμα, μια περίσσεια ρίζας υδροξυλίου και υπεροξυνιτρώδους μπορεί να προκαλέσει υπεροξειδωση λιπιδίων, καταστρέφοντας έτσι τις κυτταρικές μεμβράνες και τις

λιποπρωτεΐνες. Αυτό με τη σειρά του θα οδηγήσει σε σχηματισμό ένωσης μηλονοδιαλδεϋδης (MDA) και συζευγμένου διενίου, οι οποίες είναι γνωστό ότι είναι κυτταροτοξικές καθώς και μεταλλαξιογόνες. Ως ριζική αλυσιδωτή αντίδραση, η υπεροξειδωση των λιπιδίων εξαπλώνεται πολύ γρήγορα επηρεάζοντας μεγάλη ποσότητα λιπιδικών μορίων. Οι πρωτεΐνες μπορεί επίσης να καταστραφούν από το οξειδωτικό στρες, υφίστανται τροποποιήσεις διαμόρφωσης που θα μπορούσαν να καθορίσουν απώλεια ή εξασθένηση της ενζυμικής τους δραστηριότητας (7, 24).

Ακόμη και το DNA είναι επιρρεπές σε βλάβες που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, η πιο αντιπροσωπευτική από τις οποίες είναι ο σχηματισμός 8-οξο-2'-δεοξυγουανωσίνης (8-OHdG). Αυτή είναι μια ιδιαίτερα ολέθρια βλάβη του DNA, η οποία μπορεί να είναι υπεύθυνη και για τη μεταλλαξογένεση. Μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια στην επιγενετική πληροφορία, πιθανώς λόγω της απομείωσης του στοιχείου μεθυλίωσης νησίδας CpG σε προαγωγείς γονιδίων (3).

Εάν δεν ελέγχεται αυστηρά, το οξειδωτικό στρες μπορεί να ευθύνεται για την πρόκληση αρκετών ασθενειών, τόσο χρόνιων όσο και εκφυλιστικών, καθώς και για την επιτάχυνση της διαδικασίας γήρανσης του σώματος και την πρόκληση οξειών παθολογιών (δηλαδή τραύμα και εγκεφαλικό). Το οξειδωτικό στρες είναι ύποπτο ότι είναι σημαντικό σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Lou Gehrig (γνωστός και ως MND ή ALS), της νόσου του Πάρκινσον, της νόσου του Alzheimer, της νόσου του Huntington, της κατάθλιψης, του αυτισμού, και της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έμμεσες ενδείξεις μέσω παρακολούθησης βιοδεικτών όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και η παραγωγή αντιδραστικών ειδών αζώτου (RNS) δείχνουν ότι η οξειδωτική βλάβη μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση αυτών των ασθενειών, ενώ το σωρευτικό οξειδωτικό στρες με διαταραγμένη μιτοχονδριακή αναπνοή και μιτοχονδριακή βλάβη που σχετίζονται με τη νόσο του Αλτσχάιμερ, τη νόσο του Πάρκινσον και άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες (29- 32).

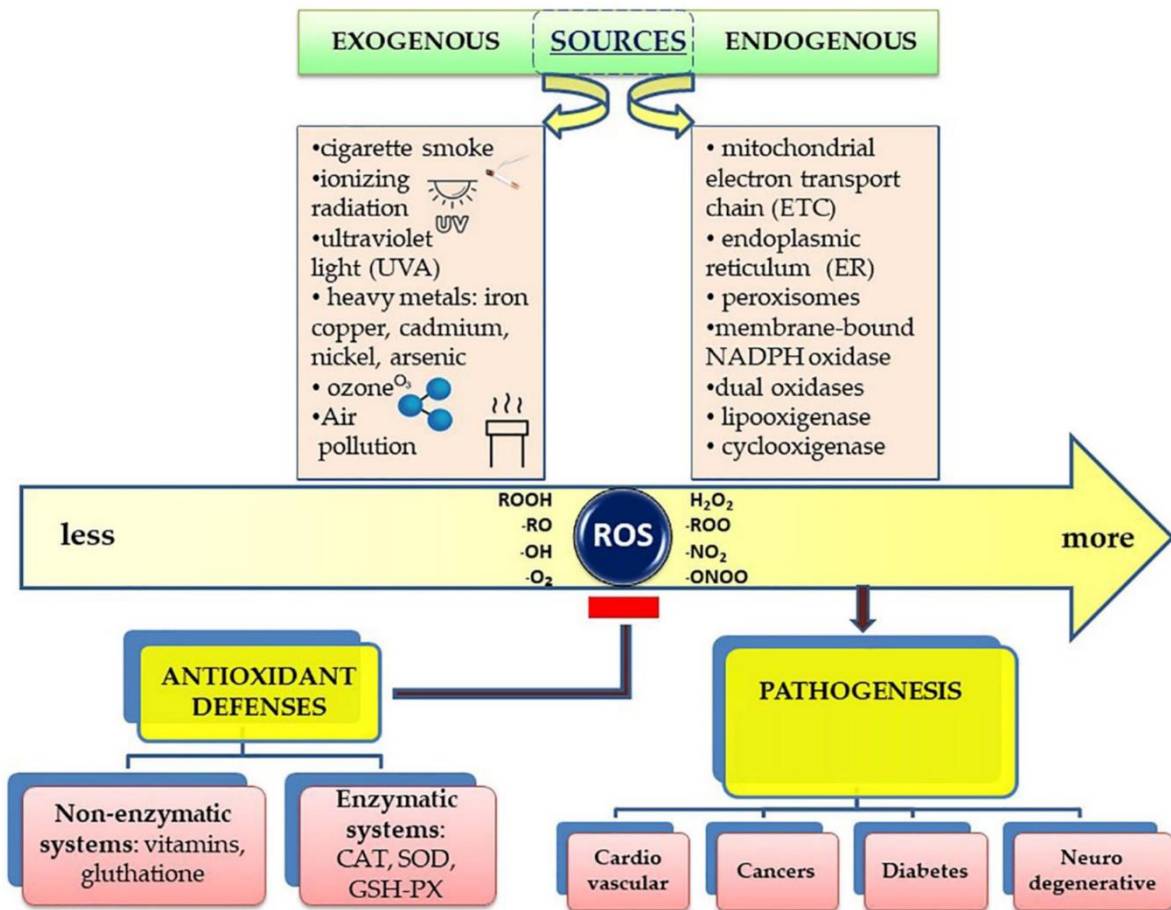
Το οξειδωτικό στρες πιστεύεται ότι συνδέεται με ορισμένες καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς η οξείδωση της LDL στο αγγειακό ενδοθήλιο είναι πρόδρομος του σχηματισμού πλάκας. Το οξειδωτικό στρες παίζει επίσης ρόλο στον ισχαιμικό καταρράκτη λόγω τραυματισμού επαναιμάτωσης οξυγόνου μετά από υποξία. Αυτός ο καταρράκτης περιλαμβάνει τόσο εγκεφαλικά όσο και καρδιακά επεισόδια. Το οξειδωτικό στρες έχει επίσης εμπλακεί στο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (ME/CFS). Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει επίσης στον τραυματισμό των ιστών μετά από ακτινοβολία και υπεροξία, καθώς

και στον διαβήτη. Σε αιματολογικούς καρκίνους, όπως η λευχαιμία, η επίδραση του οξειδωτικού στρες μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου μπορούν να διαταράξουν τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων, προάγοντας την ανοσοδιαφυγή των λευχαιμικών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες μπορεί επίσης να είναι επιλεκτικά τοξικά για τα καρκινικά κύτταρα (33, 34).

Το οξειδωτικό στρες είναι πιθανό να εμπλέκεται στην ανάπτυξη καρκίνου που σχετίζεται με την ηλικία. Τα αντιδραστικά είδη που παράγονται στο οξειδωτικό στρες μπορούν να προκαλέσουν άμεση βλάβη στο DNA και ως εκ τούτου είναι μεταλλαξιγόνα, και μπορεί επίσης να καταστέλλουν την απόπτωση και να προάγουν τον πολλαπλασιασμό, την επεμβατικότητα και τη μετάσταση. Η μόλυνση από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού που αυξάνει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου στο ανθρώπινο στομάχι θεωρείται επίσης σημαντική για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου (7, 35).

1.4.1 Χρόνιες ασθένειες που επηρεάζονται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου - Τρόποι δράσης

Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται γενικά ως αποτέλεσμα της επιρροής εξωτερικών παραγόντων, όπως η ρύπανση, ο καπνός του τσιγάρου ή εσωτερικά, ως αποτέλεσμα του ενδοκυτταρικού μεταβολισμού εάν οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί κατακλύζονται (36).



Εικόνα 1. Σχηματική παρουσίαση των πηγών των ελεύθερων ριζών και των επιπτώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό

(Πηγή: 36)

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, η υπεριώδης ακτινοβολία, τα ιόντα βαρέων μετάλλων, το όζον, τα αλλεργιογόνα, τα φάρμακα ή οι τοξίνες, οι ρύποι, τα φυτοφάρμακα ή τα εντομοκτόνα, μπορούν όλα να συμβάλλουν στην αύξηση της παραγωγής ROS στα κύτταρα (37).

Η ιονίζουσα ακτινοβολία δρα μετατρέποντας τις ρίζες υδροξυλίου, τα υπεροξειδία και τις οργανικές ρίζες σε οργανικά υδροϋπεροξειδία και υπεροξειδίο του υδρογόνου. Στη συνέχεια, τα υπεροξειδία αντιδρούν με τα μεταλλικά ιόντα Fe και Cu σε κυτταρικό επίπεδο μέσω αντιδράσεων οξειδοαναγωγής με δευτερογενή οξειδωτική δράση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση των ινοβλαστών σε σωματίδια άλφα έχει οδηγήσει σε ενδοκυτταρική αύξηση οξυγόνου και επιταχυνόμενη παραγωγή υπεροξειδίου σε αυτό το επίπεδο (38).

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UVA) πυροδοτεί οξειδωτικές αντιδράσεις διεγείροντας τη ριβοφλαβίνη, τις πορφυρίνες και την NADPH-οξειδάση, με κύριο αποτέλεσμα την παραγωγή 8-οξο-γουανίνης και τη μείωση του επιπέδου ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης με επιστροφή στο φυσιολογικό μετά τη διακοπή της έκθεσης (39).

Τα βαρέα μέταλλα παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παραγωγή ελεύθερων ριζών. Ο σίδηρος, ο χαλκός, το κάδμιο, το νικέλιο, το αρσενικό και ο μόλυβδος μπορούν να προκαλέσουν ελεύθερες ρίζες με αντιδράσεις τύπου Fenton ή Haber-Weiss, αλλά και από άμεσες αντιδράσεις μεταξύ μεταλλικών ιόντων και κυτταρικών ενώσεων με παρόμοια αποτελέσματα - για παράδειγμα, την παραγωγή ριζών τύπουθειόλης. Ο μόλυβδος πυροδοτεί την υπεροξειδωση των λιπιδίων και αυξάνει τη συγκέντρωση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στον εγκεφαλικό ιστό. Το αρσενικό διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίων, υπεροξειδίων, οξειδίου του αζώτου και αναστέλλει αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η γλουταθειόνη-τρανσφεράση, η γλουταθειόνη-υπεροξειδάση και η γλουταθειόνη-ρεδοκτάση δεσμεύοντας στην ομάδα σουλφιδρυλίου. Οι ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται από αυτές τις αντιδράσεις μπορούν να επηρεάσουν το DNA, με υποκαταστάσεις ορισμένων βάσεων DNA όπως η γουανίνη με κυτοσίνη, η γουανίνη με θυμίνη και η κυτοσίνη με θυμίνη (40). Η έκθεση στο όζον μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των πνευμόνων ακόμη και σε υγιή άτομα αυξάνοντας τη φλεγμονώδη διήθηση στο αναπνευστικό επιθήλιο (41).

Οι κύριες ενδογενείς θέσεις παραγωγής κυτταρικών οξειδοαναγωγικών αντιδραστικών ειδών-συμπεριλαμβανομένων των ειδών ROS και δραστικού αζώτου (RNS) περιλαμβάνουν μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (ETC), ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), υπεροξισώματα, ισόμορφες NADPH οξειδάσης (NOX) που συνδέονται με τη μεμβράνη 1-5, σύμπλοκα διπλών οξειδασών (Duox) 1 και 2, και ισόμορφες συνθασών νιτρικού οξειδίου 1-5 (NOS1-3). Τα σύμπλοκα I και III του μιτοχονδριακού ETC παράγουν ανιόν υπεροξειδίου (42).

Το μιτοχονδριακό ETC θεωρείται ότι είναι η κύρια ενδογενής πηγή ROS, αλλά υπάρχουν και άλλες εσωτερικές πηγές. Άλλες πηγές ROS, κυρίως H₂O₂, είναι τα μικροσώματα και τα υπεροξισώματα. Τα ανοσοκύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, μπορούν επίσης να δημιουργήσουν ROS λόγω των μηχανισμών που εξαρτώνται από το οξυγόνο για την καταπολέμηση των εισβολέων μικροοργανισμών με βάση την ισομορφή NOX2 (43).

Επιπλέον, η απορρυθμισμένη σηματοδότηση ROS μπορεί να συμβάλει σε μια πληθώρα ασθενειών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες (44).

Οι ROS παράγονται στα μιτοχόνδρια κατά τον αερόβιο μεταβολισμό (42). Η παραγωγή ROS στα μιτοχόνδρια (οξειδωτικός μεταβολισμός) συνδέεται στενά με τη σύνθεση ATP (οξειδωτική φωσφορυλίωση). Στους αερόβιους οργανισμούς, η σύζευξη αυτών των αντιδράσεων είναι η κύρια πηγή ενέργειας (45).

Τα μιτοχόνδρια χρησιμεύουν ως κύρια πηγή ROS και, ταυτόχρονα, ως υποδοχέας ROS. Οι ομοιοπολικές και ενζυματικές αλλαγές στις πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια ή μετά τη βιοσύνθεση πρωτεϊνών καθώς και κατά τη διάσπαση ή την αποικοδόμηση πρωτεΐνης προάγουν την ασθένεια μέσω οξειδωτικής βλάβης και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Αυτές οι μετα-μεταφραστικές αλλαγές συμμετέχουν στη ρύθμιση της μιτοχονδριακής λειτουργίας μέσω ειδών ελεύθερων ριζών και άλλων αγγελιοφόρων (46).

Δεδομένου ότι η οξειδωτική φωσφορυλίωση είναι μια διαδικασία με διαρροή, το 0,2-5% των ηλεκτρονίων κυκλοφορεί μέσω του ETC σε κάθε γύρο παραγωγής ATP. Αυτό προκαλεί μια ατελώς μείωση του O₂ (47).

Οι ρίζες υπεροξειδίου παράγονται από τις οξειδάσες NADPH (NOX) και, σε μικρότερο βαθμό, ως παραπροϊόντα ενός μεγάλου αριθμού μεταβολικών ενζύμων όπως η κυκλοοξυγενάση (COX) 1/2, η λιποξυγενάση, η οξειδοαναγωγή της ξανθίνης (XOR) και το κυτόχρωμα p450. Λόγω των ανιονικών ιδιοτήτων των ριζών υπεροξειδίου, διαχέονται μέσω των βιολογικών λιπιδικών μεμβρανών σε πενιχρή έκταση. Μειώνονται διαδοχικά μέσα στα κύτταρα για να σχηματίσουν υπεροξείδιο του υδρογόνου και ρίζα υδροξυλίου (48). Επιπλέον, σχηματίζονται επίσης ρίζες υπεροξυλίου και αλκοξυλίου, καθώς και ιόντα υποχλωριώδους (26).

Όλοι αυτοί οι τύποι ROS μπορεί να είναι πολύ επιβλαβείς για τα κύτταρα. Στην πραγματικότητα, μπορούν να οξειδώσουν και στη συνέχεια να αδρανοποιήσουν αρκετές λειτουργίες των κυτταρικών συστατικών και ακόμη και του DNA (26). Όλες αυτές οι διεργασίες μπορεί να πυροδοτήσουν μη αναστρέψιμο αποπτωτικό και νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο.

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι τα ανθρώπινα κύτταρα μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν ενεργά την παραγωγή ROS σε μικρές δόσεις, ως μέρος των μονοπατιών σηματοδότησης,

που ρυθμίζουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ως αμυντικό μηχανισμό ενάντια στους εισβολείς (48).

Σε κανονικές καταστάσεις, τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται μέσω του μιτοχονδριακού ETC για αναγωγή οξυγόνου στο νερό, αλλά περίπου το 1-3% των ηλεκτρονίων διαφεύγουν από αυτό το σύστημα και παράγουν υπεροξείδιο (50). Πέρα από αυτό, άλλες εσωτερικά δημιουργούμενες πηγές ROS υπάρχουν στον άνθρωπο, όπως: οξειδωτική έκρηξη από φαγοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια) κατά τη θανάτωση βακτηρίων και ιών και μετουσίωση ξένων πρωτεϊνών, μεταβολισμός οξειδοαναγωγής ξανθίνης (XOR), μεταβολισμός υπεροξεισωμάτων και αποτοξίνωση τοξικών ουσιών (δηλαδή, έντονη άσκηση, χρόνια φλεγμονή και λοιμώξεις) (51).

Οι ROS μειώνουν τη δραστηριότητα της φωσφατάσης, αναστέλλοντας τις καταλυτικές περιοχές που είναι επιρρεπείς στην οξείδωση και, έτσι, ενισχύουν τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης τυροσίνης (PTP) και επηρεάζουν τη μεταγωγή σήματος (49). Οι ROS μπορούν επίσης να βελτιώσουν τις οδούς μεταγωγής σήματος που διαταράσσουν την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ) και τη μετατόπισή του στον πυρήνα. Το δυναμικό δέσμευσης DNA του οξειδωμένου NF-κΒ μειώνεται σημαντικά. Ωστόσο, ο NF-κΒ μπορεί να μειωθεί με TR ή οξειδοαναγωγικό παράγοντα 1 (52). Τα παραπάνω προκαλούν ROS και RNS και έτσι μπορούν να επηρεάσουν έντονα τα εξαρτώμενα από τον NF-κΒ φλεγμονώδη σήματα. Οι κυκλοπεντενόνες είναι ηλεκτροφιλικές αντιφλεγμονώδεις προσταγλανδίνες που συζευγνύονται με τις αντιδραστικές θειόλες των τροποποιημένων με ROS πεπτιδίων και πρωτεϊνών και έτσι μειώνουν τη σηματοδότηση NF-κΒ με τη μεσολάβηση ROS (53). Από την άλλη πλευρά, το ενδογενές στρες έχει ενδοκυτταρική προέλευση. Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει το ρόλο των πολιτισμικών κυττάρων, αλλάζοντας τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης διαφορετικών γονιδίων και τη σταθερότητα του DNA τους. Οι μεταβολικές διεργασίες πυροδοτούν διαφορετικούς τύπους ROS, που είναι σε θέση, εάν υπάρχουν σε ανεπαρκή επίπεδα, να οξειδώσουν το DNA και να προκαλέσουν διάφορες βλάβες, όπως θραύσματα και ελλείψεις δίκλωνου DNA, που συχνά απαντώνται σε ανθρώπινους όγκους. Επιπλέον, υπάρχουν μη ενζυματικές αντιδράσεις, όπως η μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα που περιλαμβάνει οξειδάση NADPH, XOR, μη συζευγμένο ενδοθηλιακό NOS, ένζυμα κυτοχρώματος P450, λιποξυγενάση και COX (54).

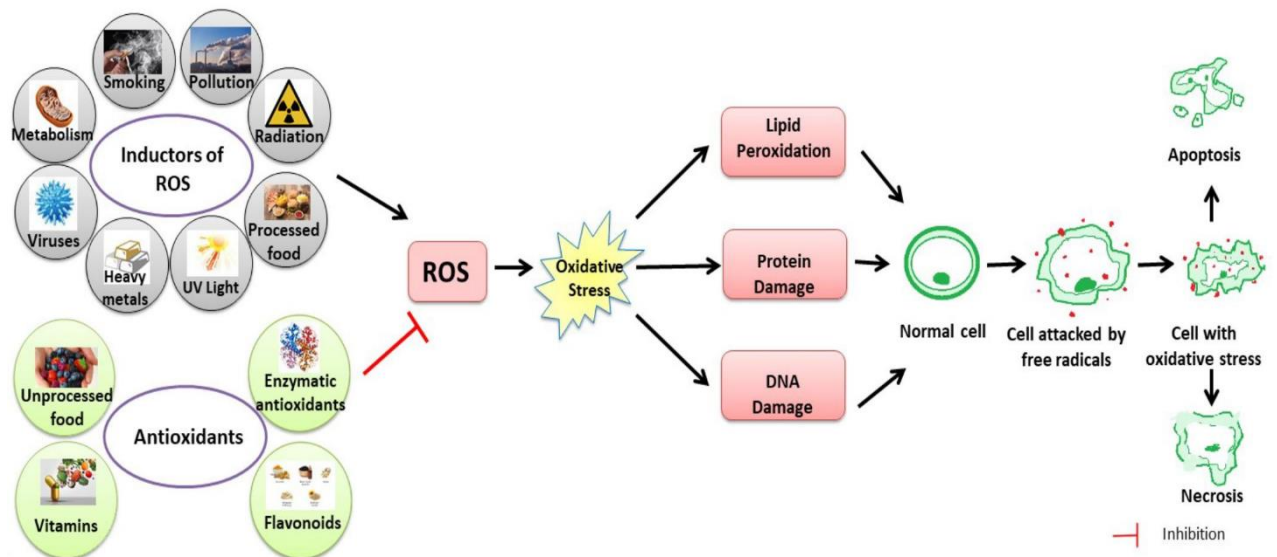
Ο κυτταρικός οξειδωτικός μεταβολισμός παράγει ελεύθερες ρίζες και οργανικά υπεροξειδία ως παραπροϊόντα κατά τη μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω κυτταρικών μιτοχονδρίων από μέταλλο οξειδωσης μεταβολιτών και οξειδοαναγωγασών (55).

Επιπλέον, το μονοξειδίο του αζώτου παράγεται σε υποξικές συνθήκες σε μια αναπνευστική αλυσιδωτή αντίδραση και το RNS μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών, όπως αντιδραστικές αλδεΐδες, μηλονοδιαλδεΐδη (MDA). Οι ROS μπορούν να αλλάξουν την κατάσταση οξειδοαναγωγής του κυττάρου και, επομένως, να στείλει ένα σήμα. Ωστόσο, μια ανισορροπία σε αυτόν τον προστατευτικό μηχανισμό μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη σε κυτταρικά μόρια, όπως το DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο από νεκρωτικές και αποπτωτικές διεργασίες (55). Η διεγερμένη παραγωγή ROS περιγράφηκε για πρώτη φορά σε φαγοκυτταρικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων ουδετερόφιλων και μακροφάγων, κατά τη διάρκεια της φαγοκυττάρωσης ή διέγερσης με μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων μέσω της ενεργοποίησης της οξειδάσης NADPH. Αυτό ονομάστηκε «η αναπνευστική έκρηξη» λόγω παροδικής κατανάλωσης οξυγόνου (56). Η αναπνευστική έκρηξη των ουδετερόφιλων, καθώς και η αποκοκκίωσή τους, αποτελούν μια αμυντική απόκριση στη βλάβη του ιστού του ξενιστή, είτε προκαλείται από μηχανικά (μυϊκή βλάβη κατά την άσκηση, θερμικό στρες), χημικά ή μολυσματικά ερεθίσματα (56).

Σήμερα, η παραγωγή ROS έχει επίσης παρατηρηθεί σε μια ποικιλία κυττάρων εκτός των φαγοκυττάρων και η εμπλοκή τους στη φυσιολογική σηματοδότηση είναι καλά τεκμηριωμένη (57).

1.5 Τα αντιοξειδωτικά

Τα αντιοξειδωτικά διασπών τις ριζικές αλυσιδωτές αντιδράσεις, αποτρέποντας τη βλάβη που σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες (58).



Εικόνα 2. Σχηματική εικόνα της σχέσης μεταξύ ROS, οξειδωτικού στρες και των επιπτώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό

(Πηγή: 36)

Ο ρόλος τους απαιτεί να δρουν τόσο σε υδρόφιλα όσο και σε υδρόφοβα κυτταρικά περιβάλλοντα, επομένως η χημική τους δομή είναι αρκετά ετερογενής. Υπάρχουν ενζυματικά και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά, αλλά, από διατροφική άποψη, μπορεί να γίνει μια πιο κατατοπιστική ταξινόμηση μεταξύ ενδογενών και εξωγενών τάξεων. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει όλα τα αντιοξειδωτικά που μπορούν να συνθέσουν τα κύτταρα από μικρότερα δομικά στοιχεία. Αντίστοιχα, όλα τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά είναι ενδογενή, καθώς και ορισμένα μη ενζυματικά (δηλαδή, αντιοξειδωτικά θειόλες και συνένζυμο Q10). Αντίθετα, τα εξωγενή αντιοξειδωτικά πρέπει να προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής, αφού η σύνθεσή τους είναι αδύνατη στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την τελευταία κατηγορία, καθώς αυτό είναι το πιο απρόβλεπτο συστατικό στην κυτταρική οξειδοαναγωγική ισορροπία (36).

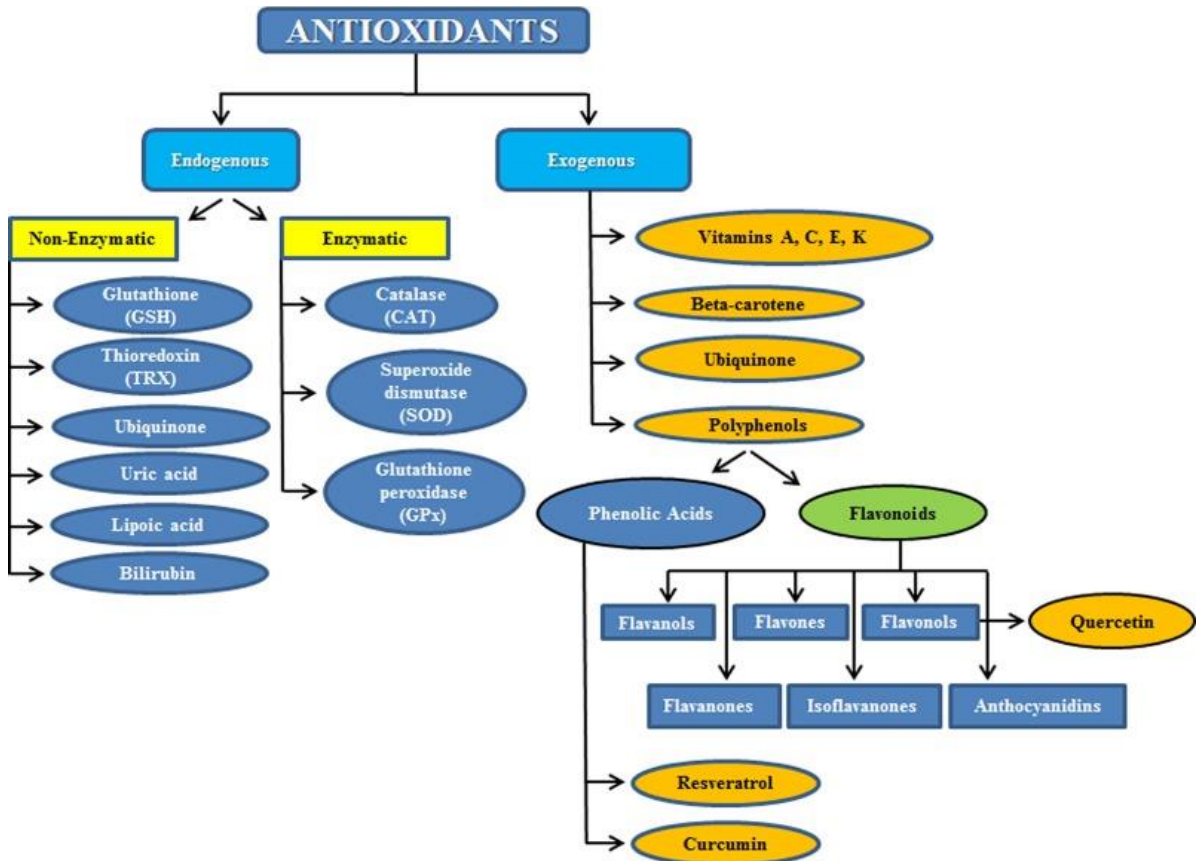
Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τη διαλυτότητά τους: υδατοδιαλυτά και λιποδιαλυτά. Τα υδατοδιαλυτά αντιοξειδωτικά απορροφώνται καλύτερα από τον οργανισμό γιατί τα λαχανικά και τα φρούτα που περιέχουν τέτοια αντιοξειδωτικά περιέχουν και νερό. Από την άλλη πλευρά, αποβάλλονται γρήγορα από τον οργανισμό μέσω των ούρων. Στα υδατοδιαλυτά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνονται οι πολυφαινόλες, αλλά και η βιταμίνη C. Λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά, λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά είναι αυτά που απορροφώνται παρουσία λιπών. Επομένως, ελλείψει λιπών,

το σώμα δεν μπορεί να απορροφήσει και να χρησιμοποιήσει αυτά τα αντιοξειδωτικά. Είναι σημαντικό, ωστόσο, να σημειωθεί ότι δεν αφαιρούνται εύκολα από τον οργανισμό και μπορούν να συσσωρευτούν με την πάροδο του χρόνου, ξεπερνώντας το υγιές επίπεδο. Η βιταμίνη Ε είναι ένα παράδειγμα λιποδιαλυτού αντιοξειδωτικού (59).

Η χρήση αντιοξειδωτικών για την πρόληψη ορισμένων ασθενειών είναι αμφιλεγόμενη. Σε μια ομάδα υψηλού κινδύνου όπως οι καπνιστές, οι υψηλές δόσεις βήτα-καροτίνης αύξησαν το ποσοστό καρκίνου του πνεύμονα, καθώς οι υψηλές δόσεις βήτα-καροτίνης σε συνδυασμό με υψηλή τάση οξυγόνου λόγω του καπνίσματος έχουν ως αποτέλεσμα μια προ οξειδωτική δράση και μια αντιοξειδωτική δράση όταν η τάση του οξυγόνου δεν είναι υψηλή. Σε ομάδες λιγότερο υψηλού κινδύνου, η χρήση βιταμίνης Ε φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων. Ωστόσο, ενώ η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε βιταμίνη Ε μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε μεσήλικες έως ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες, η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε φαίνεται επίσης να οδηγεί σε αύξηση της συνολικής θνησιμότητας, καρδιακής ανεπάρκειας και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η American Heart Association συνιστά επομένως την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε αντιοξειδωτικές βιταμίνες και άλλα θρεπτικά συστατικά, αλλά δεν συνιστά τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων. Σε άλλες ασθένειες, όπως το Αλτσχάιμερ, τα στοιχεία σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε είναι επίσης μικτά. Δεδομένου ότι οι διατροφικές πηγές περιέχουν ένα ευρύτερο φάσμα καροτενοειδών και βιταμίνης Ε τοκοφερολών και τοκοτριενολών από ολόκληρα τρόφιμα, οι εκ των υστέρων επιδημιολογικές μελέτες μπορεί να έχουν διαφορετικά συμπεράσματα από τα τεχνητά πειράματα που χρησιμοποιούν μεμονωμένες ενώσεις. Το φάρμακο νιτρόνης NXY-059 της AstraZeneca που δεσμεύει τη ρίζα δείχνει κάποια αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του εγκεφαλικού επεισοδίου (60-64).

Το οξειδωτικό στρες (όπως διατυπώθηκε στη θεωρία της γήρανσης για τις ελεύθερες ρίζες του Denham Harman) θεωρείται επίσης ότι συμβάλλει στη διαδικασία γήρανσης. Αν και υπάρχουν καλά στοιχεία που υποστηρίζουν αυτήν την ιδέα σε οργανισμούς όπως η *Drosophila melanogaster* και ο *Caenorhabditis elegans*, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί επίσης να προάγει το προσδόκιμο ζωής του *Caenorhabditis elegans* προκαλώντας μια δευτερογενή απόκριση σε αρχικά αυξηθήκαν τα επίπεδα των αντιδρώντων ειδών οξυγόνου. Πρόσφατα επιδημιολογικά ευρήματα υποστηρίζουν τη διαδικασία της αύξησης μιτοχονδρίων, ωστόσο μια μετα-ανάλυση του 2007 υποδεικνύει

μελέτες με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας (τυχαιοποίηση, τύφλωση, παρακολούθηση) διαπιστώνουν ότι ορισμένα δημοφιλή αντιοξειδωτικά συμπληρώματα (βιταμίνη Α, βήτα καροτίνη και βιταμίνη Ε) μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας (αν και μελέτες πιο επιρρεπείς σε μεροληψία ανέφεραν το αντίστροφο) (65-68).



Εικόνα 3. Υποδιαίρεση μεταξύ ενδογενών και εξωγενών αντιοξειδωτικών

(Πηγή: 69)

1.6 Πρόληψη

Είναι αδύνατο να αποφευχθεί εντελώς η έκθεση στις ελεύθερες ρίζες και το οξειδωτικό στρες. Ωστόσο, υπάρχουν πράγματα που μπορείτε να γίνετε για να ελαχιστοποιηθούν οι επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες στο σώμα. Το σημαντικότερο είναι να αυξηθούν τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών και να μειωθεί ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών (3).

Μια μέθοδος πρόληψης του οξειδωτικού στρες είναι να η επαρκής κατανάλωση αντιοξειδωτικών στη διατροφή. Η κατανάλωση πέντε μερίδων την ημέρα από μια ποικιλία

φρούτων και λαχανικών είναι ο καλύτερος τρόπος για να παρέχεται στον οργανισμό όσα χρειάζεται για να παράγει αντιοξειδωτικά. Παραδείγματα φρούτων και λαχανικών περιλαμβάνουν: μούρα, κεράσια, εσπεριδοειδή, δαμάσκηνα, μπρόκολο, καρότα, ντομάτες, ελιές. Άλλα παραδείγματα διατροφικών πηγών αντιοξειδωτικών περιλαμβάνουν: ψάρια και ξηρούς καρπούς, βιταμίνη E, βιταμίνη C, κουρκουμάς, πράσινο τσάι, μελατονίνη, κρεμμύδι, σκόρδο, κανέλα. Άλλες επιλογές υγιεινού τρόπου ζωής μπορούν επίσης να αποτρέψουν ή να μειώσουν το οξειδωτικό στρες. Ακολουθούν ορισμένες επιλογές τρόπου ζωής που βοηθούν (70):

- Μια τακτική, μέτρια ρουτίνα άσκησης. Αυτό έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα φυσικών αντιοξειδωτικών και μειωμένη βλάβη που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες. Η τακτική άσκηση έχει συνδεθεί με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, λιγότερες επιπτώσεις της γήρανσης και μειωμένο κίνδυνο καρκίνου και ασθενειών.
- Αποφυγή καπνίσματος και έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα.
- Προσοχή στα χημικά. Αυτό περιλαμβάνει χημικά καθαρισμού, αποφυγή άσκοπης έκθεσης σε ακτινοβολία και γνώση άλλων πηγών έκθεσης σε χημικά, όπως φυτοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα ή στην κηπουρική.
- Περιβαλλοντική συνείδηση. Οι φιλικές προς το περιβάλλον πρωτοβουλίες συμβάλλουν στη μείωση της παραγωγής ελεύθερων ριζών.
- Αντηλιακό. Το αντηλιακό αποτρέπει τη βλάβη στο δέρμα από το υπεριώδες φως.
- Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ.
- Επαρκής ύπνος. Ο άφθονος ύπνος είναι πολύ σημαντικός για τη διατήρηση της ισορροπίας σε όλα τα συστήματα του σώματος. Η λειτουργία του εγκεφάλου, η παραγωγή ορμονών, η ισορροπία αντιοξειδωτικών και ελεύθερων ριζών και πολλά άλλα πράγματα επηρεάζονται από τον ύπνο.
- Αποφυγή υπερκατανάλωσης τροφής. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερκατανάλωση τροφής και η συνεχής κατανάλωση φαγητού διατηρούν το σώμα σε κατάσταση οξειδωτικού στρες πιο συχνά από ό,τι εάν καταναλώνονται σε κατάλληλα διαστήματα και καταναλώνονται μικρές ή μέτριες μερίδες.

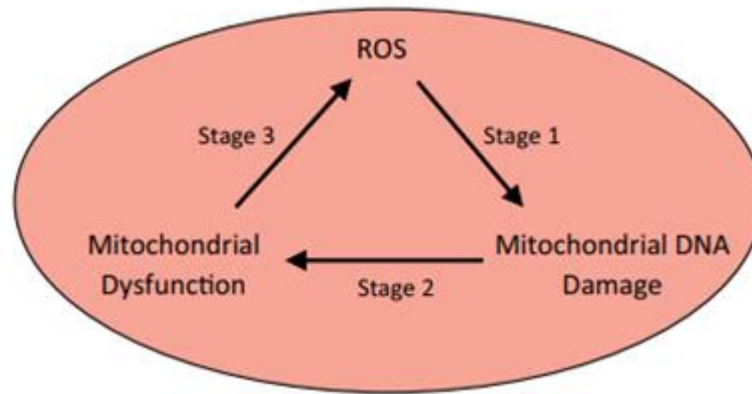
Κεφάλαιο 2 - Οξειδωτικό Στρες και Αισθητικά Προβλήματα

2.1 Η μιτοχονδριακή θεωρία των ελεύθερων ριζών της γήρανσης

Η γήρανση περιγράφει την προοδευτική λειτουργική έκπτωση ενός οργανισμού με την πάροδο του χρόνου, που οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, όπως οι καρκίνοι, και τελικά στο θάνατο του οργανισμού. Παρά το τεράστιο ρεπερτόριο μελετών γήρανσης που έγιναν τον περασμένο αιώνα, οι ακριβείς αιτίες της γήρανσης παραμένουν άγνωστες. Πολλές θεωρίες για το πώς και γιατί γεννάμε έχουν προταθεί τον περασμένο αιώνα, με την πιο ελπιδοφόρα θεωρία που προτάθηκε πριν από σχεδόν 60 χρόνια από τον Denham Harman, η οποία ήταν η Θεωρία Γήρανσης Ελευθέρων Ριζών. Αυτή η θεωρία πρότεινε ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να επηρεάσουν και να είναι πιθανώς η αιτία της διαδικασίας γήρανσης των ζώων. Προτάθηκε ότι οι ROS μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στις βιολογικές δομές που οδηγούν σε σταδιακή μείωση της κυτταρικής και ιστικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου με αποτέλεσμα τη γήρανση. Καθώς τα μιτοχόνδρια είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της πλειονότητας των ROS, αυτή η θεωρία βελτιώθηκε αργότερα στη Μιτοχονδριακή Θεωρία της Γήρανσης Ελευθέρων Ριζών το 1972, η οποία πρότεινε ότι τα μιτοχόνδρια παίζουν βασικό ρόλο στη διαδικασία γήρανσης και παραμένει μια από τις πιο ευρέως αποδεκτές θεωρίες γήρανσης μέχρι σήμερα. Προς υποστήριξη αυτής της θεωρίας, έχει παρατηρηθεί ότι τα περιστέρια ζουν κατά μέσο όρο εννέα φορές περισσότερο από τους αρουραίους, παρά τις παρόμοιες μάζες και μεταβολικούς ρυθμούς. Τα περιστέρια βρέθηκαν να έχουν πολύ χαμηλότερο ρυθμό παραγωγής H_2O_2 , κάτι που θα μπορούσε να υποδεικνύει ότι ένα χαμηλότερο επίπεδο της παραγωγής ROS έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Επιπλέον, η οξειδωτική βλάβη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται με την ηλικία στον ανθρώπινο καρδιακό ιστό και τα μακρόβια ζώα έχουν γενικά χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικής βλάβης mtDNA. Τα υψηλά επίπεδα μεταλλάξεων mtDNA έχουν επίσης αποδειχθεί ότι προκαλούνται από την άποψη της γήρανσης, για τα οποία ποντίκια με επιταχυνόμενη συσσώρευση μεταλλάξεων mtDNA (μέσω μεταλλαγμένης πολυμεράσης mtDNA) έχει αποδειχθεί ότι έχουν αυξημένη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, μειωμένη μακροζωία και επιταχυνόμενη εμφάνιση φαινομένων γήρανσης (71).

Στο πλαίσιο της Μιτοχονδριακής Θεωρίας της Γήρανσης Ελεύθερων Ριζών, έχει προταθεί μια άλλη θεωρία με τίτλο «Η Θεωρία του Φαύλου Κύκλου της Γήρανσης». Αυτή η θεωρία προτείνει ότι η παραγωγή ROS από το μιτοχονδριακό ETC μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο mtDNA που βρίσκεται σε κοντινή απόσταση. Το MtDNA κωδικοποιεί την πλειονότητα των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, άρα σφάλματα στο mtDNA μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα δυσλειτουργικές μιτοχονδριακές υπομονάδες. Στη συνέχεια πιστεύεται ότι τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια συμβάλλουν στην περαιτέρω διαρροή ROS λόγω της αναποτελεσματικότητάς τους, η οποία θα μπορούσε στη συνέχεια να επιδεινώσει τη βλάβη του mtDNA σε ένα συνεχιζόμενο φαύλο κύκλο. Οι ROS μπορούν επίσης να προκαλέσουν βλάβη στο nDNA με αποτέλεσμα την αλλοιωμένη έκφραση των μιτοχονδριακών υπομονάδων του συμπλέγματος II, καθώς και άλλων μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τον πυρήνα. Επιπλέον, οι ROS μπορεί να έχουν πιο επιζήμια αποτελέσματα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αντιοξειδωτικών που εντοπίζονται με την ηλικία (72-, 73).

Είναι πιθανό ότι η Θεωρία του Φαύλου Κύκλου δεν είναι η μόνη αιτία της γήρανσης και αντίθετα συμβάλλει στη γήρανση, καθώς οι φαινότυποι γήρανσης έχουν αποδειχθεί ότι συμβαίνουν χωρίς ορισμένες πτυχές του κύκλου να λαμβάνουν χώρα, όπως η παραγωγή ROS. Αυτό θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι κάθε στάδιο του φαύλου κύκλου μπορεί να συμβάλει στη διαδικασία της γήρανσης, αλλά δεν οδηγεί απαραίτητα σε έναν συνεχιζόμενο φαύλο κύκλο. Για παράδειγμα, θα μπορούσε να είναι ότι δεν προκαλούν όλες οι μεταλλάξεις του mtDNA που έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του μιτοχονδρίου, ωστόσο αυτές οι μεταλλάξεις θα μπορούσαν να είναι επιζήμιες από άλλους μηχανισμούς και να συμβάλουν στη γήρανση χωρίς έναν φαύλο κύκλο βλάβης. Σύμφωνα με αυτό, οι μεταλλάξεις του mtDNA είναι ικανές να προκαλέσουν ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία ανεξάρτητα από την παραγωγή ROS (72, 74, 75).



Εικόνα 4. Η Θεωρία του Φαύλου Κύκλου της Γήρανσης

(Πηγή: 71)

Ο ακριβής ρόλος της βλάβης των ROS, του mtDNA και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στη διαδικασία της γήρανσης παραμένει άγνωστος και αν αλληλεπιδρούν σε έναν φαύλο κύκλο αυξανόμενης βλάβης μένει να φανεί. Ωστόσο, τα μιτοχόνδρια εξακολουθούν να είναι πολύ πιθανό να διαδραματίσουν ρόλο στη διαδικασία γήρανσης, ακόμη και αν όχι απαραίτητα μέσω ενός φαύλου κύκλου βλάβης (76).

Ανάλογα με τα παραπάνω, έχει προταθεί μια «Θεωρία του Γκριζαρίσματος των Ελεύθερων Ριζών» για να χαρακτηρίσει τη διαδικασία γήρανσης που λαμβάνει χώρα στα μαλλιά (77). Τα τριχοθυλάκια είναι μοναδικά στο ότι η ανάπτυξη χαρακτηρίζεται από τρία στάδια: ανάπτυξη και μελανογένεση του στελέχους της τρίχας, σύνθεση της χρωστικής μελανίνης μέσα σε μικρά οργανίδια μελανοσώματος, φάση της αναγέννησης. Η απόπτωση των μελανοκυττάρων εμφανίζεται δεύτερη κατά τη διάρκεια της φάσης του καταγόνου, ακολουθούμενη από την τελογενή φάση ηρεμίας. Καθώς τα μαλλιά γερνούν, η μείωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η καταλάση, και η αύξηση των ROS, ιδιαίτερα του H_2O_2 , έχει βρεθεί ότι υποδηλώνει ανισορροπία οξειδοαναγωγής και αύξηση του οξειδωτικού στρες, αλλά η ακριβής παθοφυσιολογία παραμένει άγνωστη. Επιπλέον, η παραγωγή ROS συμβαίνει φυσικά κατά την παραγωγή μελανίνης. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί γήρανσης της τρίχας περιλαμβάνουν πυρηνική βλάβη και βλάβη mtDNA με κοινή διαγραφή DNA 4977-bp του θεμιτοχονδρίου να παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε γκριζα θυλάκια τρίχας, μειωμένους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς άμυνας και απώλεια ενζύμων μελανοσώματος. Τελικά, αυτό μειώνει τη σύνθεση μελανίνης προκαλώντας απώλεια του χρώματος των μαλλιών. Επιπλέον, η γήρανση των μαλλιών δείχνει επίσης μειωμένες αντι-

αποπτωτικές πρωτεΐνες όπως το Bcl-2 που φαινοτυπικά εκδηλώνεται ως αραίωση μαλλιών και τελική απώλεια (αλωπεκία). Δεδομένων των ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων της γήρανσης τόσο στα μαλλιά όσο και στο δέρμα, η καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων διαδικασιών γήρανσης και του ρόλου του οξειδωτικού στρες απαιτείται για να βοηθήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που θα μπορούσαν να μετριάσουν τις φαινοτυπικές εκδηλώσεις της γήρανσης (77, 78).

2.2 Επιρροή οξειδωτικού στρες στα αισθητικά προβλήματα

Το τριχωτό της κεφαλής χαρακτηρίζεται από μια συνήθως υψηλή πυκνότητα τερματικής τριχοφυΐας με πολυάριθμους σμηγματογόνους αδένες που συμβάλλουν σε ένα συγκεκριμένο μικροπεριβάλλον με σημαντικές διαφορές από το υπόλοιπο δέρμα. Το τριχωτό της κεφαλής είναι ένα πλούσιο περιβάλλον για μικρόβια. Οικολογικά, οι σμηγματογόνες περιοχές έχουν μεγαλύτερο πλούτο ειδών από τις ξηρές, με επιπτώσεις τόσο στη φυσιολογία του δέρματος όσο και στις παθολογικές καταστάσεις. Η κατάσταση της ίνας της τρίχας πρέπει να θεωρείται ως αποτέλεσμα ενός συνδυασμού προφυτρωτικών και μεταφυτρωτικών παραγόντων. Πηγές οξειδωτικού στρες με αντίκτυπο στις προαναφυτικές ίνες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: οξειδωτικός μεταβολισμός, κάπνισμα, UVR, φλεγμονή από μικροβιακή, ρυπογόνο ή ερεθιστική προέλευση και οξειδωμένα λιπίδια του τριχωτού της κεφαλής. Πηγές οξειδωτικού στρες με αντίκτυπο στις μεταφυτρωτικές ίνες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: πάλι UVR και χημικές προσβολές από οξειδωτικές χρωστικές και ρύπους μαλλιών (4).

Ο Naito και οι συνεργάτες του (79) ανέλυσαν την επίδραση των υπεροξειδίων των λιπιδίων στους θύλακες των τριχών ποντικού και παρατήρησαν ότι η τοπική εφαρμογή υδροϋπεροξειδίων της λινολεΐνης, ενός από τα υπεροξείδια των λιπιδίων, οδηγεί στην πρόωμη έναρξη της φάσης καταγόνου στους κύκλους των τριχών του ποντικού. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι τα υπεροξείδια των λιπιδίων προκάλεσαν απόπτωση των κυττάρων των τριχοθυλακίων. Προκάλεσαν επίσης απόπτωση σε ανθρώπινα επιδερμικά κερατινοκύτταρα ρυθμίζοντας προς τα πάνω γονίδια που σχετίζονται με την απόπτωση. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα υπεροξείδια των λιπιδίων, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ελεύθερες ρίζες, επάγουν την απόπτωση των κυττάρων των τριχοθυλακίων, και αυτό ακολουθείται από πρόωμη έναρξη της φάσης καταγόνου (79).

Δεδομένου ότι η υπεροξειδωση των λιπιδίων με τη μεσολάβηση ελεύθερων ριζών έχει εμπλακεί σε ανθρώπινες ασθένειες, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι για τη μέτρηση των προϊόντων υπεροξειδωσης λιπιδίων ως πιθανούς βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται για την εξέταση της υγείας, τη διάγνωση παθολογικών διεργασιών και την αξιολόγηση των επιδράσεων φαρμάκων και καλλυντικών. Δεδομένου ότι το προϊόν υπεροξειδωσης λιπιδίων μπορεί να μετρηθεί πιο ποσοτικά από τις οξειδωτικά τροποποιημένες πρωτεΐνες και το DNA, τα επίπεδα των προϊόντων οξειδωσης λιπιδίων έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά ως βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες και έχουν μετρηθεί εκτενώς για υγιή άτομα και ασθενείς ασθενείς. Συγκεκριμένα, τα υδροξείδια λιπιδίων όπως τα υδροξυοκταδεκαδιενοϊκά οξέα (HODE) συνιστώνται ως αξιόπιστοι δείκτες όπως μετρώνται με υγρή χρωματογραφία και φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS). Ουσιαστικά στοιχεία δείχνουν τη συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου αυτών των βιοδεικτών και της ανάπτυξης παθήσεων (80).

Η πιτυρίδα και η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα και τελικά η αλωπεκία αντιπροσωπεύουν παθολογικές καταστάσεις στις οποίες ανιχνεύεται πολύ συχνά το οξειδωτικό στρες (81).

Η ανδρογενετική αλωπεκία είναι η μόνη συχνότερη αιτία τριχόπτωσης σε άνδρες και γυναίκες που παραδοσιακά θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει μια γενετικά καθορισμένη, προκαλούμενη από ανδρογόνα και εξαρτώμενη από την ηλικία προοδευτική απώλεια μαλλιών με διαφορές εξαρτώμενες από το φύλο στη συχνότητα, το πρότυπο και τη σοβαρότητα. Εν τω μεταξύ, ένας εναλλακτικός ορισμός εξελίσσεται για μια γενετικά καθορισμένη, ειδική για όργανο (θυλάκιο τρίχας) διαδικασία πρόωρης γήρανσης με αυξημένη ευαισθησία σε εσωτερικούς και εξωτερικούς παράγοντες: ορμονικούς, περιβαλλοντικούς, φλεγμονώδεις, αγγειακούς και διαιτητικούς (4).

Ο Bahta και οι συνεργάτες του (82) καλλιέργησαν κύτταρα δερματικών τριχοθηλάκων (DPC) από φαλακρό και μη φαλακρό τριχωτό της κεφαλής και απέδειξαν ότι τα φαλακρά DPC αναπτύσσονται πιο αργά *in vitro* από τα μη φαλακρά DPC. Η απώλεια της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των φαλακρών DPC συσχετίστηκε με αλλαγές στη μορφολογία των κυττάρων, έκφραση της σχετιζόμενης με τη γήρανση βήτα-γαλακτοσιδάσης, μειωμένη έκφραση του πολλαπλασιαζόμενου πυρηνικού αντιγόνου και Bmi-1, αύξηση του p16(INK4a)/pRb και πυρηνική έκφραση δεικτών οξειδωτικό στρες και βλάβες στο DNA συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης θερμικού σοκ-27, της καταλάσης

υπεροξειδικής δισμουτάσης, της μεταλλαγμένης κινάσης με αταξία-τελαγγειεκτασία (ATM) και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με το ATM και το Rad3. Το εύρημα της πρόωρης γήρανσης του φαλακρού DPC in vitro σε συνδυασμό με την έκφραση δεικτών οξειδωτικού στρες και βλάβης του DNA υποδηλώνει ότι τα φαλακρά DPC είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στο περιβαλλοντικό στρες (82).

Ο Upton και οι συνεργάτες του (83) διερεύνησαν περαιτέρω τις επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στη φαλάκρα και τα DPC του ινιακού τριχωτού της κεφαλής. Τα DPC που ταιριάζουν με τον ασθενή από το φαλακρό και το ινιακό τριχωτό της κεφαλής καλλιεργήθηκαν σε ατμοσφαιρικό (21%) ή φυσιολογικό (2%) O₂. Στο 21% O₂, τα DPC εμφάνισαν πεπλατυσμένη μορφολογία και σημαντική μείωση στην κινητικότητα, διπλασιασμό πληθυσμού, αυξημένα επίπεδα ενεργών ειδών οξυγόνου και δραστηριότητα β-Gal που σχετίζεται με τη γήρανση και αυξημένη έκφραση του p16(INK4a) και του pRB. Τα φαλακρά DPC εκκρίνουν υψηλότερα επίπεδα των αρνητικών ρυθμιστών τριχοφυΐας TGF βήτα 1 και 2 ως απόκριση στο H₂O₂ αλλά όχι στο οξειδωτικό στρες που σχετίζεται με την κυτταρική καλλιέργεια. Τα φαλακρά DPC είχαν υψηλότερα επίπεδα καταλάσης και ολικής γλουταθειόνης, αλλά φάνηκε να είναι λιγότερο ικανά να χειριστούν το οξειδωτικό στρες σε σύγκριση με τα ινιακά DPC. Αυτά τα in vitro ευρήματα υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρχει ρόλος για το οξειδωτικό στρες στην παθογένεση της ανδρογενετικής αλωπεκίας, σε σχέση τόσο με τη γήρανση των κυττάρων όσο και με τη μετανάστευση, αλλά και την έκκριση γνωστών ανασταλτικών παραγόντων τριχοθυλακίων, προσφέροντας ταυτόχρονα νέες ευκαιρίες για τη θεραπεία της ανδρογενετικής αλωπεκία πέρα από τη μινοξιδίλη και τους αναστολείς της 5α-ρεδοουκτάσης (83).

Τέλος, ο Matsumura και οι συνεργάτες του (84) αποκάλυψαν ότι οι θύλακες των τριχών των θηλαστικών μικραίνουν και συχνά εξαφανίζονται από το δέρμα κατά τη διάρκεια της γήρανσης μέσω της ελαττωματικής ανανέωσης των βλαστοκυττάρων των τριχοθυλακίων με τον ίδιο τρόπο που η συντήρηση των βλαστοκυττάρων των μελανοκυττάρων γίνεται ατελής με τη γήρανση. Η παραγωγή μαλλιών τροφοδοτείται από βλαστοκύτταρα, τα οποία περνούν μεταξύ κυκλικών περιόδων ανάπαυσης και δραστηριότητας. Τα γερασμένα βλαστοκύτταρα των τριχοθυλακίων εμφανίζουν ενισχυμένες φάσεις ανάπαυσης και συντομευμένες φάσεις ανάπτυξης και καθυστερούν ως απόκριση σε συνθήματα αναγέννησης ιστών. Τελικά, τα γερασμένα βλαστοκύτταρα του θύλακα της τρίχας είναι ανεπαρκή στην έναρξη του πολλαπλασιασμού και παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα αυτοανανέωσης κατά την

εκτεταμένη χρήση. Η σχετιζόμενη με τη γήρανση απώλεια της έκφρασης των δεικτών βλαστοκυττάρων του θύλακα της τρίχας ξεκινά πολύ πριν τα τριχοθυλάκια βραχυνθούν. Περαιτέρω, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η γήρανση των βλαστοκυττάρων του τριχοθυλακίου προέκυψε από την πρωτεόλυση του κολλαγόνου τύπου XVII (COL17A1/BP180) με έκφραση πρωτεάσης ως απόκριση στη βλάβη του DNA στα βλαστοκύτταρα και τη δέσμευσή τους για επιδερμική διαφοροποίηση. Αυτό επιτρέπει τη διαεπιδερμική εξάλειψη των κατεστραμμένων βλαστοκυττάρων καθώς αποβάλλουν κερατοκυτταρικά κύτταρα από την επιφάνεια του δέρματος (84).

2.2.1 Η επίδραση της περιβαλλοντικής ρύπανσης, του ηλιακού φωτός και της διατροφής στο δέρμα

Το ανθρώπινο δέρμα εκτίθεται συνεχώς σε ROS που παράγονται από έναν συνδυασμό εγγενών και εξωγενών πηγών. Το δέρμα χρησιμεύει ως διεπαφή μεταξύ του σώματος και του εξωτερικού περιβάλλοντος και βρίσκεται σε συνεχή επαφή με εξωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες όπως η UVR και οι ρύποι του περιβάλλοντος. Η έκθεση σε αυτούς τους εξωγενείς παράγοντες έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην παραγωγή ROS και στη δημιουργία οξειδωτικού στρες. Η προκύπτουσα οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από το ROS από αυτές τις πηγές μπορεί να βλάψει τη δομή και τη λειτουργία του δέρματος, οδηγώντας στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της εξωτερικής δερματικής γήρανσης (85).

Η ηλιακή ακτινοβολία αποτελείται από UVR, ορατό φως και υπέρυθρο με σχετική συνεισφορά 6%, 40% και 54%, αντίστοιχα. Οι μορφές UVR μπορούν να υποδιαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το μήκος κύματος: UVA (320–400 nm), UVB (280–320 nm) και UVC (100–280 nm). Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ο πρωταρχικός περιβαλλοντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της εξωτερικής γήρανσης του δέρματος. Η υπερβολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικές, γενετικές και μοριακές αλλαγές στο δέρμα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε επιτάχυνση της γήρανσης του δέρματος, γνωστή και ως φωτογήρανση. Ο ρυθμός γήρανσης του δέρματος που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της συχνότητας, της έντασης και της διάρκειας της έκθεσης και της φυσικής προστασίας από τη μελάγχρωση του δέρματος. Τόσο η UVA όσο και η UVB έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στη γήρανση που

προκαλείται από την UVR. Ωστόσο, λόγω της ικανότητάς της να διεισδύει βαθύτερα στο χόριο, η UVA έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί δυσανάλογα μεγαλύτερη βλάβη. Η έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι γνωστό ότι διεγείρει τη φωτοχημική παραγωγή ROS, η οποία περιλαμβάνει ανιόντα υπεροξειδίου και υπεροξείδιο του υδρογόνου (86, 87).

Αν και οι ROS παράγονται συνεχώς στο δέρμα και εμπλέκονται σε φυσιολογικές διεργασίες, υπάρχουν συσσωρευμένες ενδείξεις για τις επιβλαβείς επιπτώσεις των υψηλών συγκεντρώσεων ROS μετά την έκθεση σε UVR. Τα αντιοξειδωτικά παράγονται από το δέρμα για να εξουδετερώσουν τις βλαβερές συνέπειες των ROS. Ωστόσο, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ROS που δημιουργούνται μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσουν ανισορροπία στα κυτταρικά συστήματα αντιοξειδωτικής άμυνας, οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες. Η UVB μπορεί επίσης να απορροφηθεί άμεσα από το DNA, οδηγώντας σε άμεση πρόκληση βλάβης στα κύτταρα. Το μιτοχονδριακό DNA είναι ιδιαίτερα ευάλωτο σε βλάβες μετά από έκθεση σε UVR καθώς τα μιτοχόνδρια έχουν περιορισμένους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Μια πρόσφατη μελέτη που εξετάζει το φάσμα δράσης της επαγόμενης από την UVR μιτοχονδριακή βλάβη έδειξε ότι το μιτοχονδριακό DNA είναι πιο ευάλωτο σε βλάβες σε μήκη κύματος UVR >320 nm σε σύγκριση με το πυρηνικό DNA. Η βλάβη στο μιτοχονδριακό DNA μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που μπορεί στη συνέχεια να αυξήσει την παραγωγή ROS. Αυτό οδηγεί σε έναν συνεχιζόμενο φαύλο κύκλο όπου η δημιουργία ROS μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω βλάβη του μιτοχονδριακού DNA. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι αλλαγές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την υγεία του δέρματος και να οδηγήσουν σε δερματικές παθήσεις. Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι επομένως σε θέση να αυξήσει το οξειδωτικό στρες τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο, είτε με ισχυρή διέγερση του ROS είτε με άμεση βλάβη του DNA. Αυτή η αύξηση του οξειδωτικού στρες μπορεί να βλάψει τις κυτταρικές λειτουργίες, οδηγώντας στις φαινοτυπικές εκδηλώσεις της εξωτερικής γήρανσης του δέρματος (86-88).

Παράλληλα, η ρύπανση του περιβάλλοντος αυξάνεται σημαντικά παγκοσμίως και ο αντίκτυπος των ρύπων στην ανθρώπινη υγεία αποτελεί αυξανόμενη ανησυχία. Η πλειονότητα των ρύπων του περιβάλλοντος προέρχεται από ανθρωπογενείς πηγές, όπως οι εκπομπές από μηχανοκίνητα οχήματα, η καύση ορυκτών καυσίμων, οι δασικές πυρκαγιές

και οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις. Αυτός ο συνδυασμός πηγών παράγει ένα πολύπλοκο μείγμα τοξικών ρύπων, συμπεριλαμβανομένων σωματιδίων και αερίων όπως το διοξείδιο του αζώτου και το όζον. Αν και υπάρχει συγκριτικά λιγότερη έρευνα που διερευνά τις δερματικές επιδράσεις των περιβαλλοντικών ρύπων, υπάρχει αυξανόμενη αναγνώριση των δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία του δέρματος. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε ρύπους του περιβάλλοντος συνδέεται με την ανάπτυξη των σημείων της εξωτερικής γήρανσης του δέρματος. Μια μελέτη που διεξήχθη στη Γερμανία εξέτασε τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε ρύπους του περιβάλλοντος και της γήρανσης του δέρματος σε καυκάσιες γυναίκες. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η χρόνια έκθεση σε σωματίδια συσχετίστηκε σημαντικά με σημάδια εξωτερικής γήρανσης, ιδιαίτερα με χρωστικές κηλίδες και πιο έντονες ρινοπαραρριχτικές πτυχές. Η δημιουργία ROS και η επαγωγή οξειδωτικού στρες εμπλέκονται ως ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους τα σωματίδια ασκούν τις επιβλαβείς επιπτώσεις τους. Τα σωματίδια με διάμετρο $<0,1 \mu\text{m}$ ορίζονται ως εξαιρετικά λεπτά σωματίδια και σχετίζονται με τις εκπομπές καυσαερίων των οχημάτων. Τα εξαιρετικά λεπτά σωματίδια είναι ιδιαίτερα επιβλαβή λόγω της ικανότητάς τους να διεισδύουν στους ιστούς πιο εύκολα και να εντοπίζονται στα μιτοχόνδρια. Μόλις απορροφηθούν, τα εξαιρετικά λεπτά σωματίδια είναι σε θέση να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή βλάβη. Το όζον στο επίπεδο του εδάφους, ένα κύριο συστατικό της αιθαλομίχλης, είναι ένας εξαιρετικά αντιδραστικός περιβαλλοντικός ρύπος που είναι ικανός να προκαλέσει οξειδωτικό στρες στους δερματικούς ιστούς. Το όζον προκαλεί τις επιβλαβείς επιδράσεις του μέσω αντιδράσεων ελεύθερων ριζών που επιτυγχάνονται είτε απευθείας με οξείδωση βιομορίων για τη δημιουργία ROS είτε με παραγωγή κυτταροτοξικών μη ριζικών μορίων (89, 90).

Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η έκθεση στο όζον οδηγεί σε σημάδια οξειδωτικού στρες, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικής εξάντλησης των δερματικών αντιοξειδωτικών. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η τοπική εφαρμογή των αντιοξειδωτικών βιταμίνης C και E μπορεί να αποτρέψει το σχηματισμό προϊόντων οξείδωσης, μειώνοντας έτσι την οξειδωτική βλάβη στο δέρμα που προκαλείται από το περιβάλλον. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η εφαρμογή αντιοξειδωτικών μιγμάτων μείωσε σημαντικά το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το όζον στα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα. Αυτά τα ευρήματα συμβάλλουν στα αυξανόμενα στοιχεία που καταδεικνύουν ότι η περιβαλλοντική ρύπανση έχει επιζήμια επίδραση στην υγεία του δέρματος και μπορεί να οδηγήσει στη γήρανση του δέρματος (91, 92).

Πρόσφατα υπήρξε σημαντικό ενδιαφέρον για τις επιδράσεις της διατροφής στο οξειδωτικό στρες, καθώς η διατροφή είναι μια σημαντική πηγή εξωγενώς προερχόμενων αντιοξειδωτικών. Στρατηγικές όπως η διατροφή και τα εξωγενή αντιοξειδωτικά συμπληρώματα μπορεί να έχουν δυνητικό ρόλο στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες που προκαλείται ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών παραγόντων. Η εξαιρετικά αντιοξειδωτική μεσογειακή διατροφή, που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένη μακροζωία και μειωμένο κίνδυνο ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση της μεσογειακής διατροφής μπορεί να αποτρέψει την κυτταρική γήρανση στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα, μια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες και επιταχυνόμενη κυτταρική γήρανση. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη δευτερογενής σε μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες, το οποίο συμβάλλει στον νευροεκφυλισμό. Οι καροτενοειδής ουσίες, που βρίσκονται στα φρούτα και τα λαχανικά, καθώς και οι βιταμίνες A, C και E, λέγεται ότι είναι οι πιο προστατευτικές και συσχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα οξειδωτικού στρες. Μια μελέτη που εξέτασε την επίδραση των παραγόντων του τρόπου ζωής στο επίπεδο των καροτενοειδών αντιοξειδωτικών βήτα-καροτίνης και λυκοπενίου διαπίστωσε ότι τα επίπεδα αντιοξειδωτικών στο δέρμα αυξήθηκαν σημαντικά με τη διατροφική κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε καροτενοειδή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διατροφική συμπλήρωση αντιοξειδωτικών μπορεί να παρέχει αποτελεσματική προστασία από την εξωτερική γήρανση του δέρματος (93-95).

Οι περιβαλλοντικοί επαγωγείς των ROS, όπως η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση των αντιοξειδωτικών και αύξηση των επιπέδων οξειδωτικού στρες. Υπάρχουν αναδυόμενες ενδείξεις ότι τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα μπορεί να είναι σε θέση να προστατεύσουν το ανθρώπινο δέρμα από τις βλάβες UVR. Μια μελέτη που συνέκρινε τις επιδράσεις των εντοπιζόμενων από τα μιτοχόνδρια αντιοξειδωτικών με τα κυτταρικά αντιοξειδωτικά διαπίστωσε ότι ο σίδηρος, ένα αντιοξειδωτικό που εντοπίζεται κατά προτίμηση στα μιτοχόνδρια, ήταν σε θέση να προσφέρει πλήρη προστασία έναντι των μιτοχονδριακών βλαβών που προκαλούνται από την UVA και το H₂O₂. Είναι ενδιαφέρον ότι το προστατευτικό eH επίδραση του σιδήρου

βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη από μια σειρά κυτταρικών αντιοξειδωτικών που ερευνήθηκαν, τα οποία περιελάμβαναν τη ρεσβερατρόλη και την κουρκουμίνη. Μια μελέτη έδειξε ότι το λυκοπένιο, ένα καροτενοειδές αντιοξειδωτικό που βρίσκεται στα κόκκινα φρούτα και λαχανικά, είναι σε θέση να προστατεύει το ανθρώπινο δέρμα από επιδράσεις που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, εν μέρει με τη μεσολάβηση του οξειδωτικού στρες, όπως το δερματικό ερύθημα και η βλάβη του μιτοχονδριακού DNA. Επιπλέον, η συμπλήρωση συσχετίστηκε με μείωση της έκφρασης της μεταλλοπρωτεΐνης 1 (MMP-1) της μήτρας που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία, ενός κολλαγονολυτικού ενζύμου που δρα ως βασικός ρυθμιστής στη φωτογήρανση. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα από του στόματος συμπληρώματα που περιέχουν σύμπλεγμα θρεπτικών συστατικών ντομάτας πλούσιο σε λυκοπένιο και λουτεΐνη ήταν σε θέση να προστατεύσουν το ανθρώπινο δέρμα από την ακτινοβολία UVB/A και UVA1, αναστέλλοντας την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται σε δερματικές βλάβες που προκαλούνται από την UVR. Η πρόσληψη λυκοπενίου και λουτεΐνης συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένη έκφραση της MMP-1 και της αίμης οξυγενάσης-1, ενός ευαίσθητου δείκτη οξειδωτικού στρες. Τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες δείχνουν ότι τα συμπληρώματα διατροφής με καροτενοειδή αντιοξειδωτικά θα μπορούσαν ενδεχομένως να προστατεύσουν από τις οξείες και δυνητικά μακροπρόθεσμες πτυχές της φωτογήρανσης (96-99).

Παρά τις επιστημονικές αυτές μελέτες που παρέχουν στοιχεία ότι η συμπλήρωση αντιοξειδωτικών θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά οφέλη, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενες παρατηρήσεις. Μια μελέτη που εξέτασε τη δια βίου συμπλήρωση βιταμίνης E σε ποντίκια δεν έδειξε συνολική βελτίωση στη διάρκεια ζωής. Προς υποστήριξη αυτού, μια μελέτη ερεύνησε την επίδραση της υπερ- ή υποέκφρασης ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων που ρυθμίζουν τα αντιοξειδωτικά ένζυμα και διαπίστωσε ότι μόνο ένα είχε επίδραση στη διάρκεια ζωής. Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα απέτυχαν να αποδείξουν μια ευεργετική επίδραση με μια δοκιμή που συνέκρινε την τακτική χρήση αντηλιακού με συμπλήρωμα καροτενοειδών, δείχνοντας ότι η βήτα-καροτίνη δεν είχε συνολική επίδραση στη γήρανση του δέρματος. Μια ανασκόπηση που εξέτασε την επίδραση των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων στη θνησιμότητα βρήκε ότι η συμπλήρωση με βήτα-καροτίνη, βιταμίνη E και βιταμίνη A μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα. Είναι σαφές από αυτές τις μελέτες ότι η σχέση μεταξύ της συμπλήρωσης αντιοξειδωτικών και της γήρανσης είναι πολύπλοκη και ελλιπώς κατανοητή. Επομένως, η προσπάθεια εξάλειψης των ROS με αντιοξειδωτικά συμπληρώματα μπορεί να διαταράξει την ομοιόσταση των ROS με δυνητικά

επιβλαβείς παρενέργειες. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και δοκιμές για να αποσαφηνιστεί πλήρως η ισορροπία μεταξύ ROS και αντιοξειδωτικών και πώς η διατροφή και η συμπλήρωση αντιοξειδωτικών μπορεί να επηρεάσουν αυτήν την ισορροπία (100-104).

Κεφάλαιο 3 - Άσκηση και Οξειδωτικό Στρες

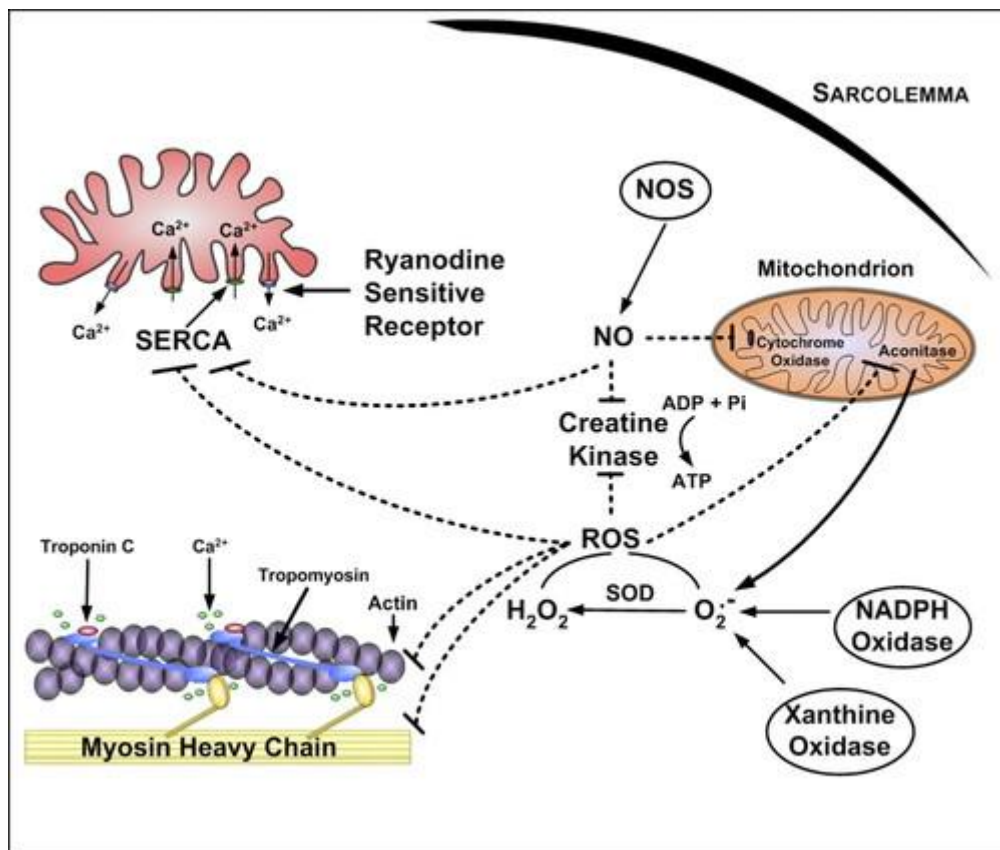
3.1 Επιρροή άσκησης στην παραγωγή οξειδωτικού στρες

Τα θετικά οφέλη για την υγεία που απορρέουν από τη σωματική δραστηριότητα είναι καλά τεκμηριωμένα. Μόλις 30 λεπτά άσκησης μέτριας έντασης την ημέρα μειώνουν τον ρυθμό εμφάνισης διαφόρων μη μεταδοτικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και της αθηροσκλήρωσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι, παρά την ασαφή εξήγηση, υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα που παραδόξως υπονοούν ότι ένας πολύ υψηλός όγκος ενεργειακής δαπάνης σχετίζεται με μείωση της καρδιαγγειακής υγείας. Αν και η αερόβια άσκηση έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις αντιοξειδωτικές άμυνες (και επομένως παρέχει προστατευτική δράση έναντι του οξειδωτικού στρες), μια αύξηση του οξειδωτικού στρες που προέρχεται από πολύ μεγάλο όγκο αερόβιας άσκησης μπορεί να συμβάλει στην πρόοδο της αρτηριακής σκλήρυνσης (αθηροσκλήρωση) μέσω της οξειδωτικής τροποποίησης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) εντός του αρτηριακού τοιχώματος (105, 106).

Η παραγωγή ROS που προκαλείται από την άσκηση συνοδεύεται από αύξηση της πρόσληψης οξυγόνου και πιστεύεται ότι οφείλεται σε «διαρροή» ηλεκτρονίων στο σημείο παραγωγής ενέργειας και η αυξημένη μεταβολική διαδικασία της άσκησης επιδεινώνει αυτό το αποτέλεσμα. Δεύτερον, το ανοσοποιητικό σύστημα σχηματίζει επίσης σημαντικές ποσότητες ROS, οι οποίες ενεργοποιούνται ως απόκριση σε μυϊκό τραυματισμό που προκαλείται από την άσκηση. Έχοντας φτάσει στο σημείο του τραυματισμού και της μόλυνσης, συγκεντρώνονται κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ένα πρόβλημα με αυτή τη διαδικασία είναι ότι ορισμένα ανοσοκύτταρα έχουν χαμηλή ικανότητα να διακρίνουν μεταξύ ξένων αντιγόνων και αντιγόνων ξενιστή, επομένως, εάν οι διαδικασίες επιλογής στόχου δεν ελέγχονται αυστηρά, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού μπορεί να απελευθερώσουν τους τοξικούς τους παράγοντες σε φυσιολογικούς ιστούς ξενιστή με αποτέλεσμα περαιτέρω ανάπτυξη του οξειδωτικού στρες (5).

Η σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και των αρνητικών αποτελεσμάτων για την υγεία πηγάζει από τον οξειδωτικό μετασχηματισμό της παγιδευμένης LDL και ο μηχανισμός πιστεύεται ότι είναι ίδιος στην ηρεμία όπως και στην άσκηση. Ωστόσο, το μέγεθος της

οξειδωσης της LDL αυξάνεται με την άσκηση. Το οξειδωτικό στρες και η επακόλουθη οξείδωση της LDL θεωρείται σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην έκπτωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι οξείες περιόδους άσκησης μπορούν να αυξήσουν τους δείκτες οξείδωσης της LDL. Ως εκ τούτου, είναι εύλογο ότι πολύ υψηλοί όγκοι ενεργειακών δαπανών μπορεί να προάγουν την εξέλιξη της αθηρογένεσης μέσω της αύξησης της παραγωγής ελεύθερων ριζών, του οξειδωτικού στρες και της οξείδωσης της LDL (5).



Εικόνα 5. Απεικόνιση υποτιθέμενων ευαίσθητων στην οξειδοαναγωγή στόχων στους σκελετικούς μυς που μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή δύναμης

(Πηγή: 107)

Η σχέση μεταξύ της άσκησης και του οξειδωτικού στρες έχει εξεταστεί σε πολλές μελέτες που κυμαίνονται από οξείες σύντομες συνεδρίες άσκησης έως τρίαθλο μεγάλων αποστάσεων (εκείνες που έχουν διάρκεια άνω των 4 ωρών). Η πρώτη έρευνα σχετικά με το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση έδειξε μια αύξηση που ήταν

τετραπλάσια της τιμής ηρεμίας σε υγιή άρρενα άτομα που έκαναν ποδήλατο με αυξήσεις στην ένταση που αντιστοιχούν σε 45%, 60% και 75% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_2 Max). Μια εξήγηση που δίνεται για αυτό είναι ότι οι αντιοξειδωτικές άμυνες επαρκούν για να ανταποκριθούν σε αύξηση της παραγωγής ROS κατά τη διάρκεια άσκησης χαμηλής έντασης, αλλά καθώς αυξάνεται η ένταση της άσκησης, αυτές οι άμυνες ξεπερνιούνται με αποτέλεσμα σημαντικό οξειδωτικό στρες. Αυτό υποστηρίζεται από έρευνα που δείχνει τα αποτελέσματα που προέρχονται από ένα τρίαθλο αντοχής υψηλής έντασης έναντι ενός τρίαθλου μεγάλων αποστάσεων/χαμηλότερης έντασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση του οξειδωτικού στρες και αντίστοιχη μείωση των αντιοξειδωτικών στο υψηλής έντασης μικρότερης διάρκειας τρίαθλο σε σύγκριση με το τρίαθλο μεγάλων αποστάσεων/χαμηλής έντασης όπου τα αντιοξειδωτικά μειώθηκαν αλλά δεν υπήρχε σημαντική επίδραση στο οξειδωτικό στρες (108).

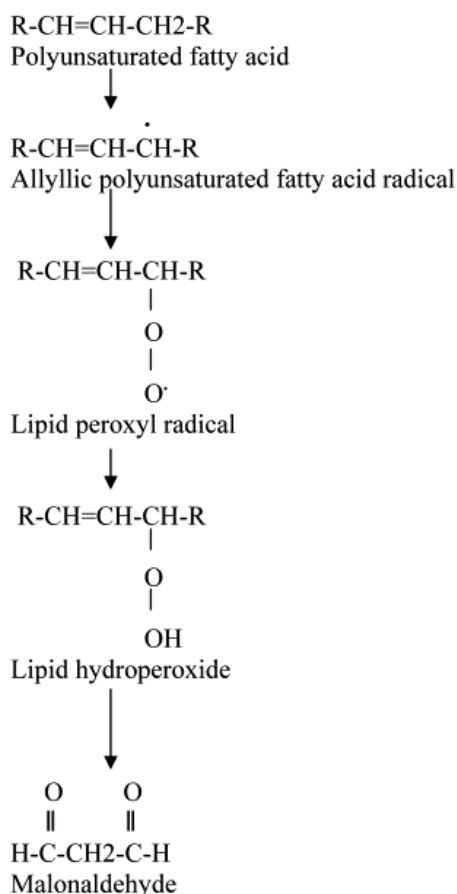
Κατά τη διάρκεια της άσκησης, η ζήτηση οξυγόνου αυξάνεται, ιδιαίτερα στους σκελετικούς μυς, προκαλώντας μια δραματική αλλαγή στη ροή του αίματος σε διάφορα όργανα. Επιπλέον, η μυϊκή βλάβη που προκαλείται από την άσκηση προάγει τη διήθηση φαγοκυττάρων (δηλαδή ουδετερόφιλων και μακροφάγων) στο σημείο του τραυματισμού. Αυτές οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την οξεία άσκηση αυξάνουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών, οδηγώντας σε οξειδωτική βλάβη στα βιομόρια. Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση που σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών έχει μελετηθεί για 40 χρόνια, από τότε που αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Dillard και τους συνεργάτες του (109). Οι πρόσφατες εξελίξεις στις βιοχημικές και μοριακές βιολογικές τεχνικές επέτρεψαν την παρατήρηση γεγονότων σε κυτταρικό επίπεδο και έχουν δείξει όλο και περισσότερο ότι οι ελεύθερες ρίζες παίζουν τουλάχιστον κάποιο ρόλο στις φυσιολογικές προσαρμογές μετά την άσκηση. Επομένως, οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από την άσκηση θεωρείται ότι έχουν θετικές και αρνητικές φυσιολογικές επιδράσεις (110, 111).

Το 1978, ο Dillard και οι συνεργάτες του, έβαλαν τα άτομα να εκτελέσουν μια άσκηση κύκλου 60 λεπτών με εργόμετρο με μέγιστη ένταση 50% VO_2 και ανέφεραν αυξημένα επίπεδα εκπνεόμενου πεντανίου, ενός δείκτη υπεροξειδωσης λιπιδίων. Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη μελέτη σε ανθρώπους ή ζώα που πρότεινε ότι η άσκηση αυξάνει το οξειδωτικό στρες (109). Στη συνέχεια, ο Lovlin και οι συνεργάτες του (112) μελέτησαν έξι νεαρούς άνδρες που εκτέλεσαν μια άσκηση αυξητικού φορτίου σε ένα εργόμετρο κύκλου μέχρι την

εξάντληση και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα στο αίμα των αντιδραστικών ουσιών θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), ενός άλλου δείκτη υπεροξειδωσης λιπιδίων, αυξήθηκαν. Σε μια μελέτη από τον Gohil και τους συνεργάτες του(113), στην οποία οκτώ άριστα εκπαιδευμένοι νεαροί άνδρες εκτέλεσαν κυκλική άσκηση εργόμετρου για 90 λεπτά σε μέγιστη ένταση 65% VO₂, τα επίπεδα της GSH, ενός μη ενζυματικού αντιοξειδωτικού, μειώθηκαν, ενώ τα επίπεδα GSSG αντίστροφα αυξήθηκε.

Αυτές οι μελέτες που διεξήχθησαν στα τέλη της δεκαετίας του 1970 έως τη δεκαετία του 1980 δημιούργησαν μια σειρά από άλλες μελέτες σχετικά με το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση. Μέχρι σήμερα, έχει υπάρξει πληθώρα αναφορών για τις επιπτώσεις της οξείας αερόβιας άσκησης στους δείκτες οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών των μελετών διεξήχθη σε υγιείς νεαρούς άνδρες και τα άτομα σε κάθε μελέτη φαίνονται διαφορετικά ως προς την κατάσταση προπόνησης. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι άσκησης που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες είναι οι ασκήσεις κυκλικού εργόμετρου ή διαδρόμου, στις οποίες τα άτομα συνήθως ασκούν τη μέγιστη ή υπομέγιστη άσκηση σε ένα ελεγχόμενο από το κλίμα εργαστήριο για 10-90 λεπτά. Ορισμένες μελέτες διερεύνησαν τα αποτελέσματα των εκκεντρικών ασκήσεων συστολής, όπως οι ασκήσεις κατάβασης. Το αίμα ήταν μακράν το πιο συχνά αναλυόμενο δείγμα. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μελετών εξέτασε άλλα βιολογικά δείγματα, όπως εκπνεόμενο αέρα, σκελετικούς μύες ή ούρα. Οι αξιολογήσεις οξειδωτικού στρες που χρησιμοποιούν αυτά τα βιολογικά δείγματα συχνά μετρούν τα προϊόντα οξειδωσης λιπιδίων, πρωτεϊνών και DNA (δηλαδή MDA, PC και 8-OHdG), καθώς και τα επίπεδα αντιοξειδωτικών και την ισορροπία οξειδοαναγωγής στους ιστούς (114).

Οι μετρήσεις της υπεροξειδωσης των λιπιδίων περιλαμβάνουν το ληγμένο πεντάνιο, τις μηλονοδιαλδεύδες (MDA), τα υδροϋπεροξειδία λιπιδίων, τις ισοπροστάνες και τα συζευγμένα διένια. Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει το MDA ως μέτρο του οξειδωτικού στρες που επιβάλλεται από την άσκηση. Όταν δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες, μπορούν να επιτεθούν στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στην κυτταρική μεμβράνη οδηγώντας σε μια αλυσίδα χημικών αντιδράσεων που ονομάζεται υπεροξειδωση λιπιδίων. Καθώς το λιπαρό οξύ διασπάται, σχηματίζονται αέρια υδρογονάνθρακες (αιθάνιο ή πεντάνιο) και αλδεύδες (115).



Εικόνα 6. Βήματα υπεροξειδωσης λιπιδίων

(Πηγή: 115)

Μελέτες που έγιναν από τη δεκαετία του 1990 ανέφεραν ότι η οξεία αερόβια άσκηση αυξάνει τα επίπεδα δεικτών οξειδωτικής βλάβης των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA. Ομοίως, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η οξεία αερόβια άσκηση επηρεάζει τα επίπεδα αντιοξειδωτικών και την ισορροπία οξειδοαναγωγής. Ωστόσο, τα άμεσα στοιχεία που δείχνουν ότι η οξεία αερόβια άσκηση αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες και άλλα αντιοξειδωτικά είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Έτσι, η οξεία αερόβια άσκηση θεωρείται ότι προκαλεί οξειδωτικό στρες στους οργανισμούς. Ωστόσο, σε έναν ορισμένο αριθμό μελετών, η άσκηση παρατηρήθηκε ότι επηρεάζει μόνο ορισμένους δείκτες οξειδωτικού στρες ή καθόλου (116-122).

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση μπορεί να προκληθεί από αερόβια άσκηση, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αλλά έχει επίσης προταθεί ότι προκαλείται από αναερόβια άσκηση. Ο Marzatico και οι συνεργάτες του (123) έβαλαν έξι νεαρούς άρρενες αθλητές να εκτελούν έξι σετ 150 μέτρων σπριντ και ανέφεραν αύξηση στα επίπεδα MDA

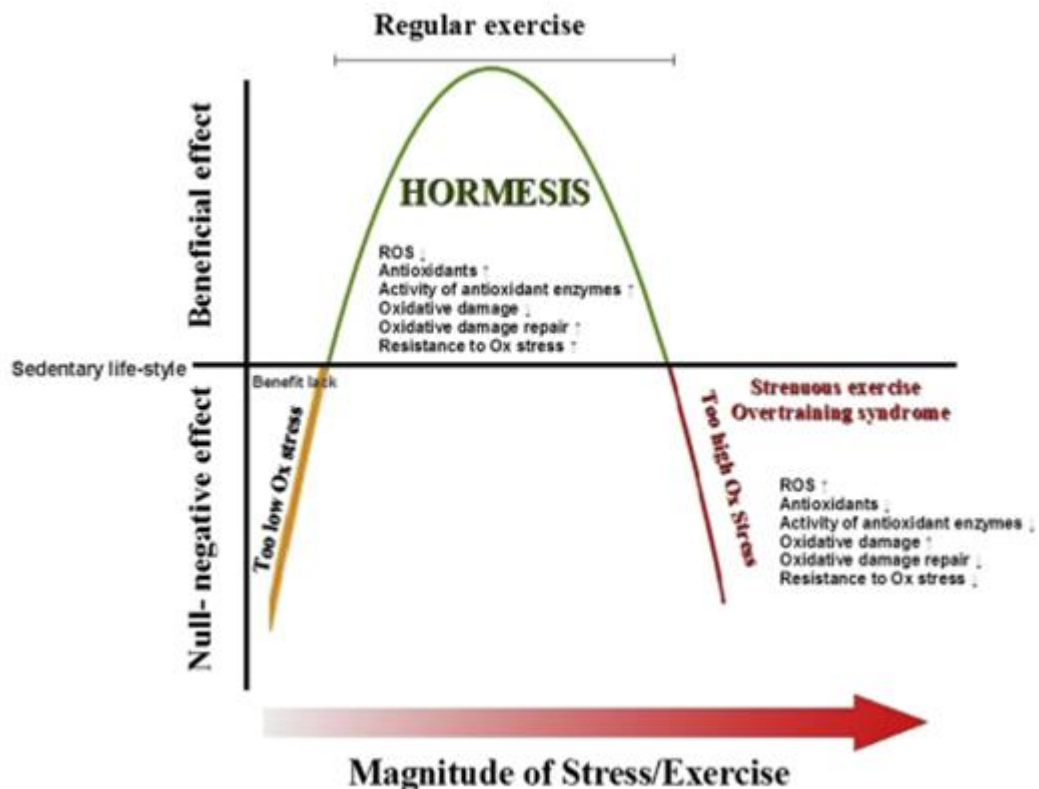
στο αίμα [35]. Σε δύο ξεχωριστές μελέτες το 2003, ο Groussard και οι συνεργάτες του, έβαλαν επτά και οκτώ νεαρά άτομα να εκτελούν άσκηση με πετάλι πλήρους ισχύος 30 δευτερολέπτων (το τεστ Wingate) και στη συνέχεια ανίχνευσαν αύξηση στα επίπεδα ελεύθερων ριζών στο αίμα (124, 125). Αυτές οι μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι η δραστηριότητα SOD στα ερυθροκύτταρα και τα επίπεδα ουρικού οξέος, βιταμίνης C, βιταμίνης E και βήτα-καροτίνης στο αίμα αυξάνονται ή μειώνονται σημαντικά μετά την άσκηση. Αρκετά άλλα άρθρα έχουν επίσης δείξει ότι το τεστ Wingate προκαλεί αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες (126, 127).

Εκτός από αυτές τις μελέτες που χρησιμοποιούν ασκήσεις σπριντ, άλλες μελέτες έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις των ασκήσεων αντίστασης σε όλο το σώμα (εκπαίδευση μυϊκών ομάδων σε όλο το σώμα χρησιμοποιώντας πολλαπλούς τύπους ασκήσεων αντίστασης) στους δείκτες οξειδωτικού στρες. Σε μια μελέτη στην οποία 12 άριστα εκπαιδευμένοι νεαροί άνδρες πραγματοποίησαν τρία σετ οκτώ τύπων ασκήσεων αντίστασης με μέγιστο φορτίο 10 επαναλήψεων, ο McBride και οι συνεργάτες του (128) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα MDA στο αίμα αυξήθηκαν. Αυτό είναι ένα από τα πολλά στοιχεία που καταδεικνύουν ότι οι ασκήσεις αντίστασης σε όλο το σώμα αλλάζουν τα επίπεδα των δεικτών οξειδωτικού στρες στο αίμα. Επιπλέον, οι ασκήσεις τοπικής αντίστασης (που ορίζονται εδώ ως ασκήσεις που εκπαιδεύουν μια συγκεκριμένη μυϊκή ομάδα χρησιμοποιώντας έναν μόνο τύπο άσκησης αντίστασης) αλλάζουν επίσης τα επίπεδα στο αίμα των δεικτών οξειδωτικού στρες. Ενώ όλες αυτές οι μελέτες αξιολόγησαν το οξειδωτικό στρες στο αίμα, αρκετές άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν βιοψίες μυών για να επιβεβαιώσουν ότι οι ασκήσεις τοπικής αντίστασης αυξάνουν το οξειδωτικό στρες στους σκελετικούς μύες (114).

Από την άλλη πλευρά, άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι οι ασκήσεις αντίστασης δεν επηρεάζουν τα επίπεδα οξειδωτικού στρες στο αίμα (129, 130). Ωστόσο, μια μελέτη μεμονωμένων αλλαγών στις αποκρίσεις του οξειδωτικού στρες στην έκκεντρη άσκηση ανέφερε μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων μετά από οξεία έκκεντρη άσκηση επέκτασης γόνατος, ακόμη και σε άτομα με την ίδια κατάσταση προπόνησης (131). Αυτή η μελέτη έδειξε περαιτέρω ότι σε περίπου ένα στα τρία άτομα, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση ήταν είτε απροσδόκητο είτε αμελητέο (ποσοστό ανταπόκρισης 5% ή χαμηλότερο). Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει εύλογα ότι οι ασυνέπειες μεταξύ των μελετών στα αποτελέσματα τόσο για αναερόβιες όσο και για αερόβιες ασκήσεις μπορούν

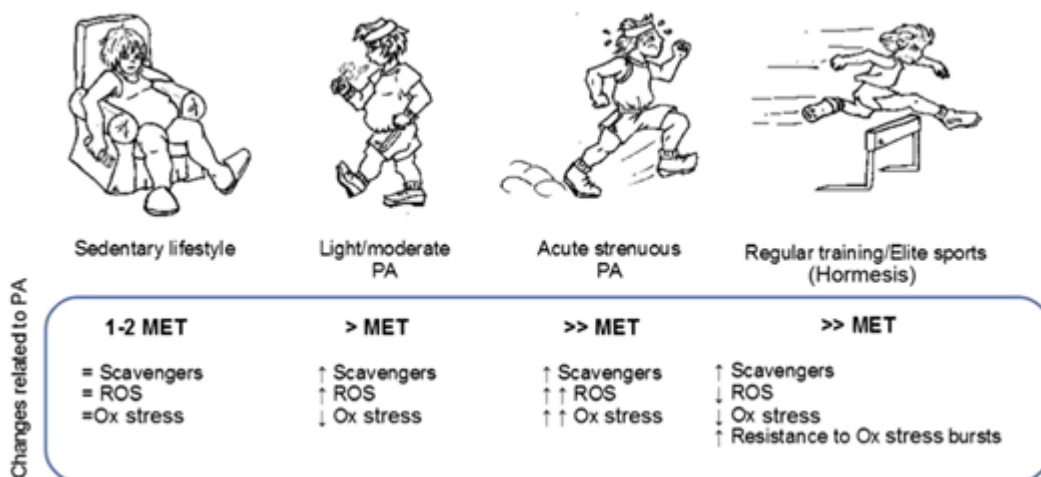
να αποδοθούν όχι μόνο στην κατάσταση της προπόνησης αλλά και σε μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση.

Συνοπτικά, η έρευνα έχει δείξει ότι γενικά, οι οξείες περιόδους άσκησης αντοχής σε μέτρια έως υψηλή ένταση αυξάνουν το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών συμβαίνει μόνο όταν η άσκηση είναι εξαντλητική (5, 120).



Εικόνα 7. Όρμηση και άσκηση

(Πηγή: 132)



Εικόνα 8. Επιδράσεις της άσκησης στο οξειδωτικό στρες (MET=αναλογία μεταβολικού ρυθμού εργασίας προς τυπικό μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, Ox=οξειδωτικό στρες, PA=σωματική δραστηριότητα, ROS= αντιδραστικά είδη οξυγόνου)

(Πηγή: 132)

3.2 Καθοριστικοί παράγοντες του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση και πηγές παραγωγής ελεύθερων ριζών

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση, θεωρείται ότι επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το φορτίο άσκησης. Το 2003 ο Quindry και οι συνεργάτες του, έβαλαν νεαρούς άνδρες να εκτελούν ασκήσεις διαφορετικής έντασης για την ίδια διάρκεια και διαπίστωσαν ότι η παραγωγή ουδετερόφιλων υπεροξειδίου, που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη ως δείκτης οξειδωτικού στρες, αυξήθηκε μόνο σε εντάσεις πάνω από το όριο γαλακτικού οξέος (LT). Επιπλέον, αν και τα άτομα σε αυτή τη μελέτη εκτέλεσαν άσκηση σε δύο διαφορετικές εντάσεις για δύο διαφορετικές διάρκειες, οι οποίες κατανάλωναν τον ίδιο συνολικό αριθμό θερμίδων (4 ή 60 λεπτά σε εντάσεις LT + 10% ή LT - 10%, αντίστοιχα), αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες εμφανίστηκαν μόνο με ασκήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε ένταση LT + 10% (133). Αυτό υποδηλώνει ότι η ένταση της άσκησης έχει μεγαλύτερη επίδραση στις αλλαγές στις αποκρίσεις του οξειδωτικού στρες του αίματος παρά στη συνολική θερμιδική δαπάνη. Πράγματι, πολυάριθμες μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έχουν προτείνει ότι οι αποκρίσεις του οξειδωτικού στρες αλλάζουν με τρόπο που εξαρτάται από την ένταση της άσκησης (134).

Ωστόσο, σε μια μελέτη το 2007, στην οποία νεαροί άνδρες και γυναίκες εκτέλεσαν μια άσκηση κυκλικού εργομέτρου για 30, 60 ή 120 λεπτά σε σταθερή ένταση (70% VO₂ max), ο Bloomer και οι συνεργάτες του (135) ανέφεραν ότι οι δείκτες οξειδωτικού στρες στο αίμα αυξήθηκαν περισσότερο στην άσκηση των 120 λεπτών. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Με μια ματιά, αυτά τα ευρήματα φαίνεται να έρχονται σε αντίθεση με αυτά του Quindry και των συνεργατών του (133). Ωστόσο, η άσκηση προκαλεί οξειδωτικό στρες μόνο όταν η ένταση υπερβαίνει ένα συγκεκριμένο όριο. Έτσι, είναι κατανοητό ότι το οξειδωτικό στρες αυξάνεται με την παράταση της διάρκειας της άσκησης μόνο όταν πληρούνται οι παραπάνω προϋποθέσεις. Ωστόσο, ο φυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο η αυξημένη ένταση ή η παρατεταμένη διάρκεια της άσκησης αυξάνει το οξειδωτικό στρες παραμένει άγνωστος. Η συνεχιζόμενη έρευνα επιδιώκει να προσδιορίσει αυτόν τον μηχανισμό με βάση τις διαφορές στις οδούς παραγωγής των ROS και των ελεύθερων ριζών, καθώς και στις διαφορές στις αποκρίσεις των συστημάτων αντιοξειδωτικής άμυνας στην άσκηση (114).

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, το οξειδωτικό στρες προκαλείται από μια διαταραχή της ισορροπίας οξειδοαναγωγής. Ως εκ τούτου, οι μελέτες διεξάγονται από την προοπτική της προαγωγής της οξειδωτικής με την άσκηση και από την άποψη της αντιοξειδωτικής. Μια προηγούμενη μελέτη ανέφερε ότι μια δίαιτα χρόνια ανεπαρκής σε αντιοξειδωτικά επιδεινώνει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση, ενώ άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα αναστέλλουν το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση. Με άλλα λόγια, η έλλειψη αντιοξειδωτικών που προκαλείται από παράγοντες όπως η μη ισορροπημένη διατροφή μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες κατά τη διάρκεια της άσκησης, ενώ η λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων μπορεί να αναστείλει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση. Ως εκ τούτου, για ένα ιδανικό πείραμα, όλα τα άτομα θα πρέπει να τίθενται σε πανομοιότυπες δίαιτες εκ των προτέρων και θα πρέπει να τους απαγορεύεται η λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων (114).

Είναι επίσης σημαντικό τα *in vivo* επίπεδα αντιοξειδωτικών να μπορούν να βελτιωθούν όχι μόνο μέσω της πρόσληψης εξωγενών αντιοξειδωτικών αλλά και μέσω της άσκησης. Πολλές μελέτες σε ζώα έχουν αναφέρει ότι η προπόνηση με άσκηση αντοχής αυξάνει τα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων στους σκελετικούς μύες σε κατάσταση ηρεμίας. Η προπόνηση άσκησης αντοχής έχει επίσης προταθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων

κατά την ηρεμία στο αίμα, την καρδιά και το ήπαρ. Αυτά τα φαινόμενα προσαρμογής θεωρείται επίσης ότι επηρεάζονται από τη θέση των σκελετικών μυών, τον τύπο των μυϊκών ινών, την ένταση και τη διάρκεια της προπόνησης και τη γήρανση (136-138).

Έτσι, η τακτική άσκηση μπορεί να επηρεάσει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση αυξάνοντας τα επίπεδα αντιοξειδωτικών. Στην πραγματικότητα, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η μακροχρόνια προπόνηση μειώνει το οξειδωτικό στρες μετά από οξεία άσκηση. Επομένως, κατά τη διεξαγωγή ενός πειράματος, ο πειραματιστής πρέπει να έχει ακριβή γνώση της κατάστασης εκπαίδευσης των ανθρώπων ή των ζώων. Ένα φαινόμενο προσαρμογής που ονομάζεται «φαινόμενο επαναλαμβανόμενου αγώνα» εμφανίζεται στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από εκκεντρική άσκηση συστολής, ακόμη και μετά από μία μόνο περίοδο. Επομένως, οι επαναλήψεις ασκήσεων που βλάπτουν τους μυς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μέτρα όπως σταθερά διαστήματα προπόνησης (139).

Επομένως, η ένταση και η διάρκεια της άσκησης, η διατροφική πρόσληψη και η κατάσταση προπόνησης είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση. Εκτός από αυτούς τους παράγοντες, η γήρανση, η αφυδάτωση, η υποξία και το φύλο έχουν επίσης προταθεί ότι δυνητικά επηρεάζουν το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση (114). Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη έχει προτείνει ότι τα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε κατάσταση ηρεμίας επηρεάζουν τον βαθμό του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση (131). Ωστόσο, τα στοιχεία είναι περιορισμένα σχετικά με τις επιδράσεις αυτών των παραγόντων στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση και τον μηχανισμό πίσω από αυτές τις επιδράσεις, γεγονός που δικαιολογεί περαιτέρω μελέτες.

Μια πρόωπη μελέτη (από τη δεκαετία του 1970) που διερεύνησε την πηγή ROS και την παραγωγή ελεύθερων ριζών έδειξε ότι το 2-5% του οξυγόνου που καταναλώνεται στα μιτοχόνδρια σε ηρεμία μετατρέπεται σε υπεροξείδια μέσω της αναγωγής ενός ηλεκτρονίου (140). Κατά τη διάρκεια της άσκησης, η κατανάλωση οξυγόνου στους ενεργούς μύες είναι έως και 100 φορές υψηλότερη από ό,τι σε κατάσταση ηρεμίας. Έτσι, η κύρια πηγή παραγωγής ROS και ελεύθερων ριζών υποτέθηκε ότι είναι τα μιτοχόνδρια. Ωστόσο, μια μεταγενέστερη μελέτη έδωσε μια αντιφατική ερμηνεία, ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα μιτοχόνδρια των σκελετικών μυών δεν είναι η κύρια πηγή παραγωγής ROS και ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της άσκησης (141, 142).

Οξειδωτικά ένζυμα όπως η οξειδάση της νικοτιναμίδης δινουκλεοτιδικής φωσφορικής αδενίνης (NADPH) και η οξειδάση της ξανθίνης (XO) θεωρούνται ότι εμπλέκονται στην παραγωγή ROS και ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της άσκησης. Η οξειδάση NADPH εντοπίζεται στην περιτονία, στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, στα T-σωληνάρια και στους σκελετικούς μύες και πιστεύεται ότι αυξάνει την παραγωγή υπεροξειδίων απελευθερώνοντας ηλεκτρόνια. Αντίθετα, η XO εντοπίζεται στην πλασματική μεμβράνη των σκελετικών μυών και πιστεύεται ότι παράγει υπεροξείδια μετατρέποντας την υποξανθίνη σε ξανθίνη και ουρικό οξύ. Στη βασική έρευνα που χρησιμοποιούσε την οξειδάση NADPH και τους αναστολείς XO (δηλαδή, αποκυνίνη ή αλλοπουρινόλη), η παραγωγή υπεροξειδίων και οι αυξήσεις στα προϊόντα οξείδωσης στους σκελετικούς μύες αναστέλλονταν κατά τη διάρκεια της άσκησης. Αν και έχουν προταθεί αρκετές πιθανές θέσεις παραγωγής ROS και ελεύθερων ριζών στους σκελετικούς μύς κατά τη διάρκεια της άσκησης, η κύρια πηγή παραγωγής δεν έχει προσδιοριστεί οριστικά. Επιπλέον, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση μπορεί να προκληθεί και σε άλλους ιστούς, υποδηλώνοντας ότι ιστοί εκτός από τους σκελετικούς μύες θα πρέπει επίσης να εξετάζονται ως πιθανές πηγές παραγωγής ROS και ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της άσκησης (114).

Η μυϊκή βλάβη που προκαλείται από την άσκηση που προκαλείται από ασκήσεις κατάβασης και αντίστασης, είναι γνωστό ότι προκαλεί μια σειρά από φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον κατεστραμμένο μυϊκό ιστό, προάγοντας έτσι τη διήθηση φαγοκυττάρων όπως τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα (143). Τα φαγοκύτταρα που διεισδύουν στον μυϊκό ιστό διαδραματίζουν απαραίτητο ρόλο στην επισκευή και την αναγέννηση των ιστών, όπως η αποικοδόμηση πρωτεϊνών και η εξάλειψη των κυτταρικών υπολειμμάτων, και θεωρείται ότι απελευθερώνουν σημαντική ποσότητα ROS και ελεύθερων ριζών στη διαδικασία απόκρισης. Αν και αυτός ο μηχανισμός παραγωγής δεν έχει ακόμη πλήρως προσδιοριστεί, έχει αποδειχθεί ότι ενέχει δυνητικά την αναπνευστική έκρηξη που συμβαίνει όταν ξεκινά η φαγοκυττάρωση. Ο Tidball (144) έδειξε ότι η παραγωγή υπεροξειδίου αυξάνεται από την οξειδάση NADPH κατά τη διάρκεια μιας αναπνευστικής έκρηξης, ότι τα υπεροξείδια που παράγονται με αυτόν τον τρόπο μετατρέπονται αμέσως σε υπεροξείδιο του υδρογόνου από το SOD και ότι αυτό το υπεροξείδιο του υδρογόνου μετατρέπεται σε ισχυρά οξειδωτικά όπως ρίζες υδροξυλίου και υποχλωριώδες οξύ.

Έτσι, έχει αποδειχθεί ότι η μυϊκή βλάβη που προκαλείται από την άσκηση προκαλεί διαφορετικές χρονικές αλλαγές στις γενικές αποκρίσεις του οξειδωτικού στρες, κυρίως λόγω της παραγωγής ROS και ελεύθερων ριζών με επίκεντρο τα φαγοκύτταρα. Αρκετές προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα επίπεδα ελεύθερων ριζών στο αίμα και στους σκελετικούς μύες αυξάνονται αμέσως σε ασκήσεις χωρίς μυϊκή βλάβη, κάτι που έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την άσκηση έκκεντρης σύσπασης, στην οποία αυξάνεται τα επίπεδα ελεύθερων ριζών σε αίμα δεν παρατηρείται παρά μόνο 72 ώρες αργότερα. Οι αποκρίσεις οξειδωτικού στρες στην εκκεντρική άσκηση συστολής αναφέρεται ότι είναι υψηλότερες σε άτομα με ευαίσθητες αποκρίσεις στους δείκτες μυϊκής βλάβης (δηλαδή, κινάση κρεατίνης ορού). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια ορισμένη καθυστέρηση μεταξύ της άσκησης έκκεντρης συστολής και της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών, σε σύγκριση με εκείνη για την άσκηση που επικεντρώνεται στην ομόκεντρη σύσπαση (145).

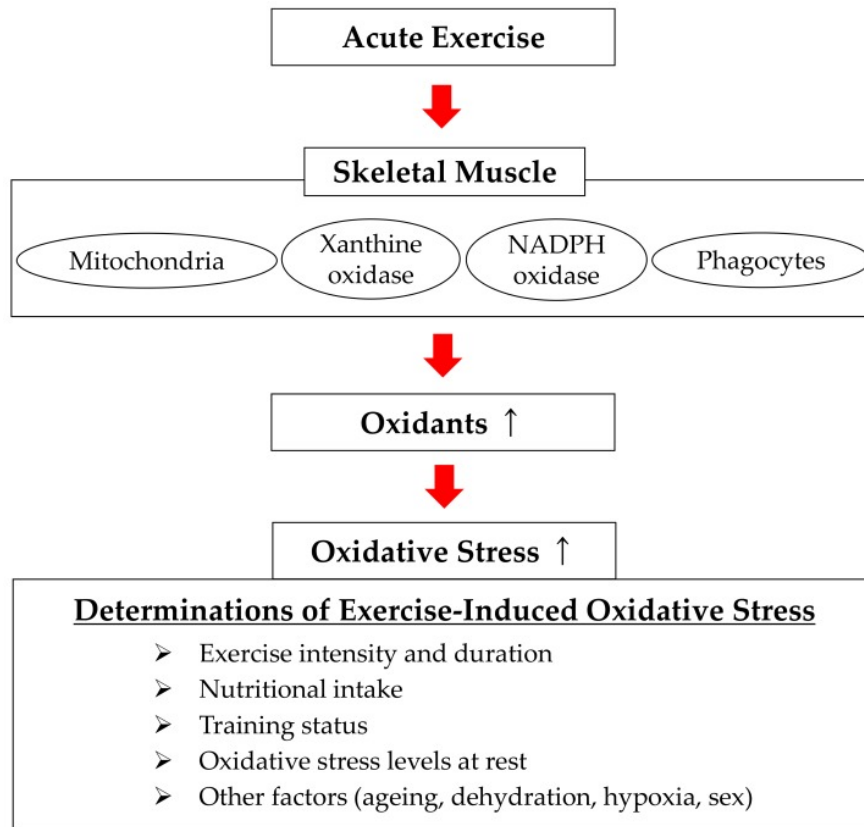
Μελέτες που διερευνούν τις επιδράσεις των διαφορών στους τύπους μυϊκής συστολής σε δείκτες οξειδωτικού στρες (δηλαδή, προϊόντα οξείδωσης και επίπεδα αντιοξειδωτικών) συνέκριναν την αλλαγή της χρονικής πορείας λαμβάνοντας δείγματα πολλές φορές μετά την άσκηση. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, που διεξήχθησαν από την ίδια ομάδα μελέτης, έδειξαν ότι οι αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες στο αίμα που σχετίζονται με την άσκηση με επίκεντρο την ομόκεντρη σύσπαση φτάνουν στο μέγιστο μεταξύ 0 και 4 ωρών μετά την άσκηση, ενώ η πλειονότητα αυτών των δεικτών επιστρέφει στις βασικές τιμές 6 ώρες μετά την άσκηση. Από την άλλη πλευρά, στην άσκηση έκκεντρης συστολής, οι τιμές των δεικτών κορυφώνονται στις 48-96 ώρες μετά την άσκηση και σταδιακά επιστρέφουν στις βασικές τιμές έως 7 ημέρες μετά την άσκηση (146).

Λίγες μελέτες έχουν παρατηρήσει μακροπρόθεσμες αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες μέχρι να επιστρέψουν στις βασικές τιμές. Ωστόσο, αν και ο αριθμός των μετρήσεων που έγιναν ήταν περιορισμένος, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι ασκήσεις που επικεντρώνονται στην ομόκεντρη συστολή αυξάνουν τις τιμές του δείκτη οξειδωτικού στρες σε σχετικά πρώιμο στάδιο (από αμέσως μετά έως αρκετές ώρες αργότερα), ενώ στην άσκηση έκκεντρης συστολής, οι αυξήσεις στις τιμές του δείκτη οξειδωτικού στρες καθυστερούν (114).

Επιπρόσθετα, ο παράγοντας 2 που σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα ερυθροειδές 2 (Nrf2) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που θεωρείται κύριος ρυθμιστής της αντιοξειδωτικής άμυνας, διευκολύνοντας περισσότερο από 200 κυτταροπροστατευτικά

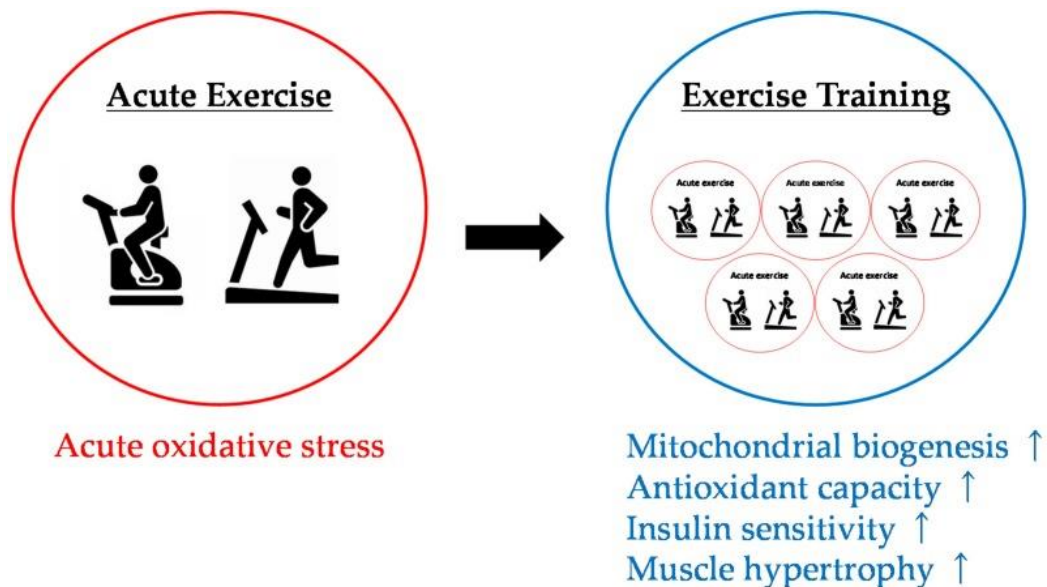
γονίδια ως απόκριση στο οξειδωτικό στρες (147). Ο σχηματισμός ROS που προκαλείται από την άσκηση μπορεί να ενεργοποιήσει το Nrf2 που πιθανώς συμβαίνει μέσω της οξείδωσης των υπολειμμάτων κυστεΐνης. Μία μόνο περίοδος άσκησης έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει την έκφραση του γονιδίου Nrf2 σε ποντίκια άγριου τύπου (148). Ωστόσο, αυτή η μελέτη διεξήχθη χρησιμοποιώντας οξείες ασκήσεις που δεν είναι αρκετά μεγάλες για να προβλέψουν εάν η άσκηση μπορεί να αυξήσει την έκφραση του γονιδίου Nrf2 ή όχι. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησε ότι η οξεία άσκηση αύξησε τα επίπεδα πρωτεΐνης Nrf2 στο αίμα σε νέους και ηλικιωμένους άνδρες (149). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το Nrf2 αυξήθηκε σε μέτριες ασκήσεις σε διάδρομο (150), υποδηλώνοντας ότι η φυσική κατάσταση παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του επιπέδου Nrf2. Ωστόσο, μια αύξηση της σηματοδότησης Nrf2 εξαρτάται από τη διάρκεια της άσκησης (149). Για παράδειγμα, οι ασκήσεις σε διάδρομο σε <1 ώρα δεν προκάλεσαν καμία αλλαγή στο επίπεδο Nrf2 στα ζώα (151). Αντίθετα, όταν η διάρκεια αυξάνεται, είναι προφανές ότι το επίπεδο Nrf2 αυξάνεται στον σκελετικό μυϊκό ιστό (151, 152). Πρόσφατες έρευνες ανέφεραν ότι ο τρόπος άσκησης, η ένταση και η διάρκεια μπορούν να επηρεάσουν τον κύκλο του Nrf2 in vivo όπως επηρεάζοντας τη συχνότητα εισαγωγής/εξαγωγής του Nrf2 μέσα και έξω από τον πυρήνα (134, 153).

Συνοψίζοντας, μια ταξινόμηση των οξέων ασκήσεων σύμφωνα με τον τύπο μυϊκής συστολής δείχνει ότι ενώ το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται σε σχετικά πρώιμο στάδιο σε ασκήσεις που επικεντρώνονται στην ομόκεντρη σύσπαση, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση έκκεντρης συστολής εμφανίζεται μετά από μια ορισμένη καθυστέρηση. Στην πραγματικότητα, η οριστική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο τύπων ασκήσεων είναι δύσκολη επειδή η άσκηση που επικεντρώνεται στην ομόκεντρη σύσπαση μπορεί επίσης να προκαλέσει μυϊκή βλάβη ανάλογα με τις συνθήκες της άσκησης. Ωστόσο, ο τύπος της μυϊκής συστολής κατά τη διάρκεια της άσκησης μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην απόκριση του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση, και ως εκ τούτου πρέπει να σημειωθεί κατά τη διεξαγωγή ενός πειράματος (154).



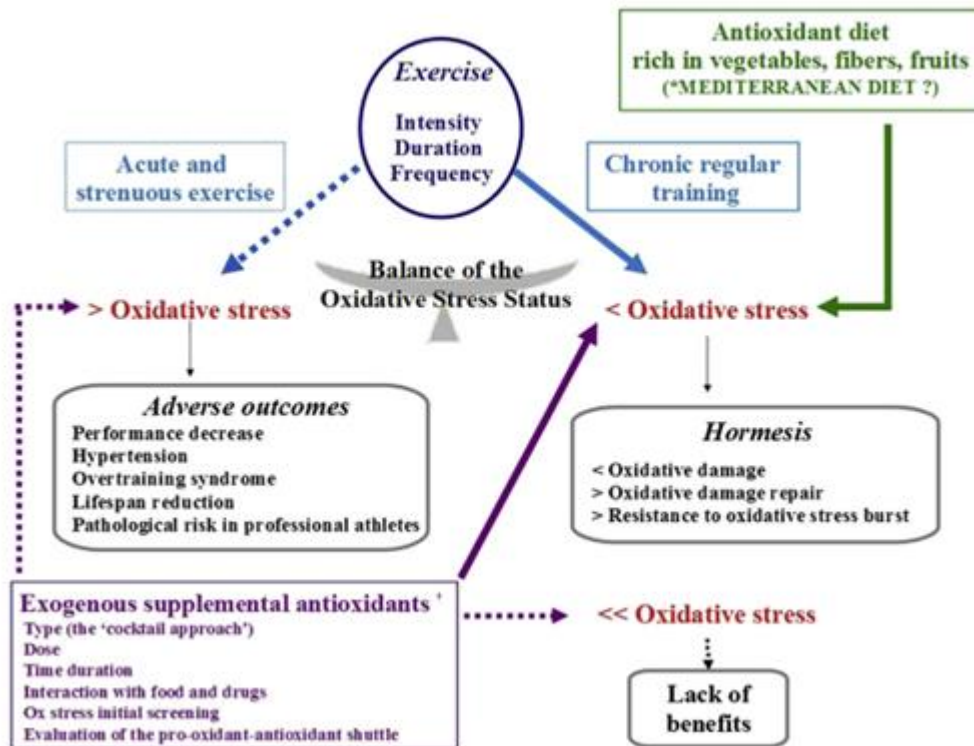
Εικόνα 9. Καθοριστικοί παράγοντες του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση και πηγές παραγωγής ελεύθερων ριζών

(Πηγή: 114)



Εικόνα 10. Αντιδραστικά είδη και φυσιολογικές προσαρμογές στην προπόνηση αντοχής

(Πηγή: 114)



Εικόνα 11. Ολοκληρωμένα αποτελέσματα άσκησης, αντιοξειδωτικής διατροφής και εξωγενών αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων στην κατάσταση και την υγεία του οξειδωτικού στρες

(Πηγή: 132)

3.3 Η άσκηση ως αντιοξειδωτικό

Η άσκηση ορίζεται ως οποιαδήποτε σωματική κίνηση που παράγεται από τους σκελετικούς μύες που έχει ως αποτέλεσμα την κατανάλωση ενέργειας, η οποία μπορεί να είναι αδόμητη, μπορεί να είναι μια καθημερινή δραστηριότητα, προκαθορισμένη, σκόπιμη και επαναλαμβανόμενη δραστηριότητα, αθλήματα βάσης και ανταγωνιστικά και μια τακτική σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης όπως περπάτημα, ποδήλατο ή αθλήματα που αποφέρει σημαντικά οφέλη για την υγεία (155).

Προκειμένου να εξουδετερωθούν οι αρνητικές επιπτώσεις και η τοξικότητα του οξειδωτικού στρες στην υγεία, τα άτομα σε οποιαδήποτε ηλικία, με ιδιαίτερη προσοχή στη γήρανση, μπορούν να επωφεληθούν από τη συνεχή, επομένως επαναλαμβανόμενη με την πάροδο του χρόνου, σωματική δραστηριότητα που μπορεί να μετριάσει τις βλαβερές συνέπειες που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες. Ωστόσο, αν και τα αντιδρώντα είδη συνδέονται με επιβλαβή

βιολογικά γεγονότα, είναι απαραίτητα για την κυτταρική ανάπτυξη και τη βέλτιστη λειτουργία. Πράγματι, τα κύτταρα έχουν εξελίξει στρατηγικές για να χρησιμοποιούν αντιδραστικά είδη ως βιολογικά ερεθίσματα. Δρουν ως υποκυτταρικοί αγγελιοφόροι σε σημαντικές διαδικασίες μοριακής σηματοδότησης και ρυθμίζουν την ενεργοποίηση ενζύμων και γονιδίων. Τα ROS εμπλέκονται στην ανοσοαπόκριση των κυττάρων και στην αποτοξίνωση των φαρμάκων, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για αγγειοδιαστολή, βέλτιστη μυϊκή σύσπαση και έναρξη απόπτωσης. Επιπλέον, συσσωρευμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα ROS δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της άσκησης και ρυθμίζουν το επίπεδο της μυϊκής συστολής. Η μέτρια συμπλήρωση ROS προκαλεί αύξηση στη δύναμη. Ωστόσο, η σχετική αύξηση της παραγωγής ROS που συμβαίνει κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης συμβάλλει στην ανάπτυξη οξείας μυϊκής κόπωσης (156).

Η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει την αντιοξειδωτική άμυνα και μειώνει τα επίπεδα υπεροξειδωσής των λιπιδίων τόσο σε ενήλικες όσο και σε ηλικιωμένα άτομα. Τα ηλικιωμένα σωματικά ενεργά άτομα παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δραστηριότητα και επίπεδα υπεροξειδωσής λιπιδίων παρόμοια με τα νεαρά άτομα που κάνουν καθιστική ζωή, τονίζοντας τη σημασία της τακτικής σωματικής δραστηριότητας για την επιβράδυνση της διαδικασίας βλάβης που σχετίζεται με τη γήρανση (157).

Η μέτρια άσκηση και ο ενεργός τρόπος ζωής έχουν αποδειχθεί χρήσιμα όχι μόνο στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες, αλλά και στην πρωτογενή και δευτερογενή προστασία από καρδιαγγειακές διαταραχές, διαβήτη τύπου II, μεταβολικό σύνδρομο και νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος Alzheimer. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης αντικατοπτρίζονται και στην απελευθέρωση μυοκινών. Αυτά τα μόρια ασκούν αυτο-, παρα- και/ή ενδοκρινικές επιδράσεις και περιλαμβάνουν κυτοκίνες, ιντερλευκίνες όπως η IL-6 και άλλα πεπτίδια που παράγονται, εκφράζονται και απελευθερώνονται από τις μυϊκές ίνες και έχουν ρόλο στην προστασία από ασθένειες που σχετίζονται με χαμηλή φλεγμονή βαθμού όπως η αθηροσκλήρωση (158, 159).

Ο βαθμός στον οποίο τα αντιδρώντα είδη είναι χρήσιμα ή επιβλαβή εξαρτάται από τη διάρκεια της άσκησης, την ένταση, την κατάσταση φυσικής κατάστασης και τη διατροφική κατάσταση του ατόμου (160).

Τα εργαλεία αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού αποτελούνται από αντιοξειδωτικά ένζυμα (υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση και υπεροξειδάση γλουταθειόνης κ.λπ.) και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά (Συνένζυμο Q10, γλουταθειόνη, ουρικό οξύ, λιποϊκό οξύ,

χολερυθρίνη κ.λπ.). Η δημιουργία ROS που προκαλείται από την άσκηση έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα ενζυματικών αντιοξειδωτικών, τα οποία στη συνέχεια οδηγούν σε αυξημένη αντίσταση σε οξειδωτικές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης μιας μεγάλης ποικιλίας ασθενειών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, των επίκτητων νευροεκφυλιστικών διαταραχών (Αλτσχάιμερ και νόσο του Πάρκινσον), του άσθματος, του διαβήτη και μιτοχονδριακών μυοπαθειών. Το CoQ10, γνωστό και ως ουβικινόνη, είναι ένα λιποδιαλυτό μόριο που υπάρχει στα περισσότερα ευκαρυωτικά κύτταρα, κυρίως στα μιτοχόνδρια. Αποτελεί συστατικό της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και παίζει ρόλο στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας. Η ουμπικινόλη, δρα ως σημαντικό αντιοξειδωτικό στον οργανισμό. Το CoQ10 συντίθεται ενδογενώς και η διαιτητική πρόσληψή του είναι περιορισμένη (69).

Έχει αναφερθεί ότι η έντονη άσκηση, που αναφέρεται ως τουλάχιστον τριάντα λεπτά έντονης και κοντά στο όριο συσταλτικής δραστηριότητας των μυών, αυξάνει την παραγωγή οξειδωτικών στους μυς, περιορίζοντας την απόδοση. Η χρόνια έκθεση σε υψηλά επίπεδα ROS μπορεί να γίνει τοξική, εξαντλώντας το ενζυματικό και μη ενζυματικό αντιοξειδωτικό σύστημα και οδηγώντας σε εξασθενημένη κυτταρική λειτουργία, βλάβη μακρομορίων, απόπτωση και νέκρωση. Επομένως, η υπερβολική σωματική άσκηση είναι επιζήμια για τα μη εκπαιδευμένα άτομα, αλλά η προοδευτική προπόνηση επιτρέπει στα κύτταρα να αποτοξινώσουν πιο εύκολα μια μεγαλύτερη ποσότητα ROS. Η σωματική δραστηριότητα θα μπορούσε να είναι επιζήμια όταν προκαλεί αλλοιωμένη ορμονική δραστηριότητα, αλλαγές στον ρυθμό ύπνου-εγρήγορης, στην όρεξη, αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό. Πράγματι, όσοι είναι υπερβολικά προπονημένοι συχνά βρίσκουν αύξηση στους παλμούς της καρδιάς τους ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας, δυσκολεύονται να αποκοιμηθούν, είναι νευρικοί ή/και καταθλιπτικοί, μπορεί να είναι υποτασικοί και έχουν λιγότερο αποτελεσματικό ανοσοποιητικό σύστημα (161).

Έτσι, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ότι τα άτομα που συμμετέχουν σε τακτική άσκηση, λόγω προσαρμοστικής απόκρισης, επιδεικνύουν υψηλότερα επίπεδα μιτοχονδριακού περιεχομένου και συσσωρεύουν χαμηλότερα επίπεδα ROS στη δεδομένη ένταση από εκείνα που δεν είναι εκπαιδευμένα, η λογική είναι ότι τόσο ο νεότερος όσο και ο ηλικιωμένος πληθυσμός μπορούν να επωφεληθούν από μια συνεχή σωματική δραστηριότητα για να ευνοήσουν μια πιο γρήγορη ανάκτηση της οξειδωσης που προκαλείται από έντονες

περιόδους άσκησης, που συχνά αναφέρονται σε ένα μέγιστο αερόβιο τεστ, και έτσι να προστατεύσουν το σώμα από τις οξειδωτικές βλάβες (69).

3.4 Άσκηση και αισθητικά προβλήματα

Αν χρησιμοποιηθεί κατάλληλα, η σωματική άσκηση είναι το καλύτερο μέσο που διατίθεται επί του παρόντος για την καθυστέρηση και την πρόληψη των συνεπειών της γήρανσης, καθώς και για τη βελτίωση της υγείας και της ευεξίας. Ο στόχος είναι να προκληθεί η βέλτιστη διέγερση (προπόνηση) προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη προσαρμογή, αλλά χωρίς υπερδιέγερση. Στους όρους της φυσιολογίας της άσκησης, ο στόχος είναι η προπόνηση στο μέγιστο αλλά όχι η υπερπροπόνηση. Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να εξατομικεύεται σωστά η άσκηση και να παρακολουθείται η λειτουργική προσαρμογή. Αυτό θα επιτρέψει να γίνονται προσαρμογές ανάλογα με την ιατρική και φυσιολογική κατάσταση του ατόμου κάθε στιγμή. Οι σωματικές δραστηριότητες που αναπτύσσουν καρδιοαναπνευστική ικανότητα βρίσκονται στην καρδιά οποιουδήποτε προγράμματος άσκησης. Αυτές οι δραστηριότητες έχουν σχεδιαστεί για να βελτιώσουν τόσο την ικανότητα όσο και την αποτελεσματικότητα των καρδιαγγειακών και μεταβολικών συστημάτων. Βοηθούν επίσης στον έλεγχο και τη μείωση του σωματικού λίπους. Τα αποτελέσματα της αερόβιας άσκησης, π.χ. το περπάτημα, είναι πολύ θετικά, ειδικά για την καρδιαγγειακή υγεία. Αυτές οι βελτιώσεις είναι ανεξάρτητες από τη φυλή, το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος (162).

Οι Ryosuke, Yoshie και Hiromi (163) διαπίστωσαν ότι η άσκηση σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας - όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα δραστηριότητας, τόσο υψηλότερη είναι η ενυδάτωση. Δεν βρέθηκε διαφορά στη διαεπιδερμική απώλεια νερού. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τακτική άσκηση μπορεί να αποτρέψει την ξηροδερμία. Τα ευρήματα μπορεί να είναι χρήσιμα για την πρόληψη και τη θεραπεία της ξηροδερμίας και την προώθηση των πλεονεκτημάτων της άσκησης.

Επιπλέον, ο Nakagawa και οι συνεργάτες του (164) διαπίστωσαν ότι η μέτρια έως υψηλή άσκηση βελτιώνει σημαντικά την ελαστικότητα του δέρματος.

Μια προοπτική μελέτη το 2008 αξιολόγησε την επίδραση της άσκησης στην ακμή. Τα άτομα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: μια ομάδα ελέγχου χωρίς ενδείξεις φυσικής δραστηριότητας,

μια ομάδα που έκανε σωματική δραστηριότητα πέντε φορές την εβδομάδα και έκανε ντους μέσα σε μία ώρα μετά την άσκηση και μια ομάδα που ασκούσαν πέντε φορές την εβδομάδα και έκαναν ντους μετά από τέσσερις ώρες μετά την άσκηση. Τα αποτελέσματα δεν αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές, αλλά υπήρχε μεγαλύτερη τάση για αυξημένες βλάβες στις δύο ομάδες με τη σωματική δραστηριότητα (165).

Παράλληλα, η σωματική δραστηριότητα έχει θετική επίδραση στη θεραπεία της κυτταρίτιδας με πολλούς τρόπους, ειδικά το κολύμπι: διεγείρει την κυκλοφορία και προάγει την οξυγόνωση των ιστών, αυξάνει το μεταβολισμό και μειώνει τη μάζα του λίπους καίγοντας θερμίδες, βελτιώνει τον μυϊκό τόνο, προάγει τη λεμφική παροχέτευση και βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος. Μια μικτή προπόνηση που αποτελείται από αερόβια δραστηριότητα, κολύμπι και μυϊκή ενίσχυση μέσω της χρήσης σύγχρονων μηχανημάτων και μασάζ φαίνεται να είναι η καλύτερη προσέγγιση για τη μείωση της κυτταρίτιδας. Η χαμηλής έντασης αερόβια δραστηριότητα ενδείκνυται για την ενεργοποίηση της κυκλοφορίας του αίματος και την αύξηση της λιπόλυσης για ενεργειακούς σκοπούς. Από αυτή την άποψη, το γρήγορο περπάτημα αντιπροσωπεύει την πιο κατάλληλη δραστηριότητα, καθώς η φυσική κίνηση του βήματος διεγείρει τη φλεβική συστολή, ευνοώντας την κυκλοφορία στα κάτω άκρα. Μελέτες που διεξήχθησαν σε 38 γυναίκες που έκαναν συνδυασμένο πρόγραμμα κολύμβησης και μασάζ έδειξαν μείωση του υποδόριου λίπους, των πτυχών και των περιφερειών του δέρματος, του βάρους και του βαθμού κυτταρίτιδας (166).

Μια μελέτη που δείχνει ποντίκια που υποβάλλονται σε σωματική δραστηριότητα έχει δείξει ότι η υπερβολική σωματική δραστηριότητα επιδεινώνει τη δερματίτιδα, ενώ η ήπια σωματική δραστηριότητα τείνει να τη βελτιώνει. Η άσκηση σχετίζεται με αύξηση των δεικτών οξειδωτικού στρες, αλλά η ήπια έως μέτρια φυσική δραστηριότητα φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα αυξάνοντας τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ένζυμα μέσω της μείωσης των δεικτών οξειδωτικού στρες (167).

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση του εκζέματος. Μια μελέτη οκτώ χωρών στον Ειρηνικό έδειξε ότι η καθιστική ζωή είναι ένα από τα στοιχεία που μπορούν να προκαλέσουν την έκφραση του εκζέματος (168). Μια δεύτερη μελέτη σε Λιβανέζους εφήβους είπε ότι η τακτική δραστηριότητα μπορεί να έχει θετική επίδραση στο έκζεμα (169). Υπήρξαν επίσης

δύο άλλες σημαντικές μελέτες που έχουν δείξει ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα μπορεί να ωφελήσει τα άτομα με έκζεμα (170, 171).

Πολλές μελέτες δείχνουν ότι αθλήματα όπως το μπάσκετ, το cross-country, η ξιφασκία, το ποδόσφαιρο, το ράγκμπι, το βόλεϊ, η άρση βαρών και η πάλη μπορούν να προκαλέσουν δερματικές λοιμώξεις από *S. aureus*. Σε αθλήματα επαφής όπως στο μπάσκετ, το ποδόσφαιρο, το ράγκμπι και την πάλη, η επαφή δέρμα με δέρμα μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις. Στην πραγματικότητα, οι μελέτες αναφέρουν ότι το 22% των παλαιστών και το 20% των παικτών μπάσκετ έχουν δερματικές παθήσεις (172).

Μια μελέτη σε μια μεγάλη και ετερογενή ομάδα ανθρώπων έδειξε ότι η έντονη δραστηριότητα ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τον κίνδυνο ψωρίασης. Η αύξηση των ωρών σωματικής δραστηριότητας μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ψωρίασης. Αποδείχθηκε ότι 105 λεπτά τρέξιμο ή 180 λεπτά κολυμβητής παίζοντας τένις μείωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης ψωρίασης κατά 25 έως 30%. Ανάμεσα σε ατομικές δραστηριότητες, ακόμα και αερόβιες ασκήσεις ή ρυθμική γυμναστική έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ψωρίασης. Μια άλλη δράση της τακτικής σωματικής δραστηριότητας είναι η μείωση της παχυσαρκίας, της φλεγμονής (ένα συστατικό που παίζει βασικό ρόλο στην ψωρίαση) και των διαφόρων στοιχείων που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο (173).

Ταυτόχρονα, η κνίδωση που προκαλείται από την άσκηση ονομάζεται επίσης χολινεργική κνίδωση και ο πραγματικός μηχανισμός αυτού του τύπου κυψελών είναι ακόμα άγνωστος. Φαίνεται ότι οφείλεται σε αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ως αποτέλεσμα άσκησης, πυρετού, συναισθηματικού στρες ή ακόμα και μόνο ενός ζεστού μπάνιου. Εμφανίζεται περίπου έξι λεπτά μετά την έναρξη της σωματικής άσκησης και μπορεί να διαρκέσει πολύ περισσότερο από 20 λεπτά. Συχνά επηρεάζεται πρώτα το πάνω μέρος του σώματος και μετά όλα τα υπόλοιπα (174).

Επιπρόσθετα, η άσκηση μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη των μαλλιών γιατί αυξάνει τη ροή του αίματος και την κυκλοφορία σε όλο το σώμα. Η αύξηση της ροής του αίματος σημαίνει ότι περισσότερα θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο φτάνουν στο τριχωτό της κεφαλής. Οι άνθρωποι μπορούν να βοηθήσουν στη θρέψη των τριχοθυλακίων τους εκτελώντας 30 λεπτά καρδιαγγειακής άσκησης τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα (176).

Ωστόσο, ο Choi και οι συνεργάτες του (176) διαπίστωσαν ότι οι άνδρες με αλωπεκία ασκούνταν περισσότερο από τον κανονικό πληθυσμό. Επίσης το ποσοστό των ασθενών με αλωπεκία παρουσίασε αυξητική τάση καθώς αυξανόταν η συχνότητα άσκησης χαμηλής έντασης. Οι ερευνητές κατέληξαν εάν μπορούσε να υποθεθεί ότι η άσκηση θα μπορούσε να προκαλέσει αλωπεκία, το οξειδωτικό στρες που δημιουργείται κατά τη διάρκεια της άσκησης παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία. Το οξειδωτικό στρες αυξάνει την είσοδο της διυδροτεστοστερόνης στα δερματικά θηλώδη κύτταρα και τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS), που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, αυξάνουν τη συγκέντρωση και τη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης.

Συμπεράσματα

Το οξειδωτικό στρες και οι ελεύθερες ρίζες είναι γενικά γνωστό ότι είναι επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών καταδεικνύει ότι στην πραγματικότητα οι ελεύθερες ρίζες συμβάλλουν στην έναρξη και την εξέλιξη αρκετών παθολογιών, που κυμαίνονται από καρδιαγγειακή νόσο έως καρκίνο.

Τα αντιοξειδωτικά, ως κατηγορία ενώσεων ικανών να εξουδετερώσουν το οξειδωτικό στρες και να μετριάσουν τις επιπτώσεις του στην υγεία των ατόμων, κέρδισαν τεράστια προσοχή από τη βιοϊατρική ερευνητική κοινότητα, επειδή αυτές οι ενώσεις όχι μόνο έδειξαν καλό βαθμό αποτελεσματικότητας όσον αφορά την πρόληψη ή/και τη θεραπεία ασθενειών, αλλά επίσης λόγω της γενικής αντίληψης ότι είναι απαλλαγμένα από σημαντικές παρενέργειες. Εάν είναι αλήθεια ότι τα αντιοξειδωτικά μπορούν να είναι πολύ χρήσιμα στην πρόληψη, τη διαχείριση ή τη θεραπεία ανθρώπινων παθολογιών, είναι επίσης αλήθεια ότι δεν έχουν ανοσία στη δημιουργία δυσμενών επιπτώσεων.

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να μειωθεί προσεγγίζοντας έναν ισορροπημένο τρόπο ζωής. Η διατροφή παίζει κρίσιμο ρόλο και η καλύτερη θεραπεία κατά του οξειδωτικού στρες είναι τα αντιοξειδωτικά. Το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση δυνητικά σοβαρών καταστάσεων. Μακροπρόθεσμα, η αύξηση του επιπέδου των προοξειδωτικών παραγόντων μπορεί να προκαλέσει δομικά ελαττώματα στο μιτοχονδριακό DNA και αλλαγές στην ενζυμική λειτουργικότητα ή στις κυτταρικές δομές, με την εμφάνιση λειτουργικών, δομικών ανωμαλιών ή εκτροπών στη γονιδιακή έκφραση. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι εκτός από τα μεταβολικά προϊόντα, άλλοι εξωτερικοί παράγοντες μπορούν να έχουν προοξειδωτική δράση, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο τρόπος ζωής και η διατροφή μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του οξειδωτικού στρες.

Τα αντιοξειδωτικά είναι επίσης επιρρεπή στην οξείδωση, και ως εκ τούτου η χρήση τους ως τρόφιμα (ή συμπληρώματα) θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά επειδή οι αντιδράσεις οξείδωσης και αναγωγής δεν συμβαίνουν μεμονωμένα. Η πρόσληψη υψηλών δόσεων αντιοξειδωτικών τονίζεται όλο και περισσότερο καθώς υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για ορισμένες επιβλαβείς επιπτώσεις. Η μελέτη των χημικών συστατικών τους ως μελλοντικών προφυλακτικών και θεραπευτικών παραγόντων θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς είναι πιο αποτελεσματικά και ασφαλέστερα από τα ευρέως διαθέσιμα.

Εκτεταμένα στοιχεία δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τα ROS παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης του ανθρώπινου δέρματος. Η εξωτερική γήρανση του δέρματος οφείλεται σε μεγάλο βαθμό από περιβαλλοντικούς παράγοντες και εξωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες όπως η περιβαλλοντική ρύπανση με υπεριώδη ακτινοβολία, και οι παράγοντες του τρόπου ζωής έχει αποδειχθεί ότι διεγείρουν την παραγωγή ROS και προκαλούν οξειδωτικό στρες. Η οξειδωτική βλάβη από αυτές τις εξωγενείς πηγές μπορεί να βλάψει τη δομή και τη λειτουργία του δέρματος, οδηγώντας στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της εξωτερικής γήρανσης του δέρματος. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός της γήρανσης και από αυτό υπάρχουν συνεχείς ενδείξεις που υποστηρίζουν την πρόταση ότι τα μιτοχόνδρια εμπλέκονται ευρέως τόσο στη γήρανση όσο και στη γήρανση. Ωστόσο, η διαδικασία γήρανσης δεν είναι πλήρως κατανοητή και απαιτείται περαιτέρω εργασία για την κατανόηση των μοριακών διεργασιών που εμπλέκονται στη δερματική γήρανση. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει στην ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων για τη γήρανση του δέρματος.

Υπάρχει ήδη συναίνεση ότι η άσκηση αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών. Ωστόσο, οι ελεύθερες ρίζες είναι εξαιρετικά αντιδραστικές και έχουν εξαιρετικά σύντομο χρόνο ημιζωής, γεγονός που καθιστά δύσκολη την άμεση μέτρησή τους. Για το λόγο αυτό, προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει πολυάριθμους δείκτες οξειδωτικού στρες, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων οξείδωσης, ως δείκτες που αντανακλούν τις αυξήσεις στις ελεύθερες ρίζες. Αυτοί οι δείκτες οξειδωτικού στρες έχουν όλοι πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, γι' αυτό το οξειδωτικό στρες θα πρέπει να αξιολογηθεί με τη μέτρηση πολλαπλών δεικτών. Τελικά, αυτό καθιστά πιο δύσκολο να κατανοηθεί το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση. Επιπλέον, είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν οι αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες που σχετίζονται με την άσκηση αντιπροσωπεύουν πράγματι σημαντικές αποκλίσεις από τα βέλτιστα εύρη, από φυσιολογική άποψη. Ως εκ τούτου, μια μελλοντική μελέτη που θα προσδιορίζει βιοδείκτες με υψηλότερη ευαισθησία και εγκυρότητα είναι δικαιολογημένη. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να εξεταστεί η φυσιολογική σημασία του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση με καθιερωμένες τυπικές τιμές δεικτών οξειδωτικού στρες.

Επιπλέον, για πολλά χρόνια, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση ερμηνεύεται με έμφαση στους σκελετικούς μυς με βάση την υπόθεση ότι η παραγωγή ROS

και ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της άσκησης συμβαίνει κυρίως στους σκελετικούς μυς. Για παράδειγμα, αρκετές θέσεις παραγωγής ROS και ελεύθερων ριζών στους σκελετικούς μύες έχουν ταυτοποιηθεί με αναστολείς συγκεκριμένων ενζύμων (π.χ. αποκυνίνη και αλλοπουρινόλη) και in vitro πειράματα που μιμούνται την άσκηση. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μια αυξανόμενη κατανόηση ότι το ίδιο το αίμα, εκτός από τα όργανα συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών, είναι επίσης πηγή παραγωγής ελεύθερων ριζών. Αντίστοιχα, έχει αναφερθεί ότι ελεύθερες ρίζες μπορεί να παράγονται σε ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα. Επομένως, η τοποθεσία παραγωγής ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της άσκησης πρέπει να διερευνηθεί μέσω μιας ολοκληρωμένης προσέγγισης. Επιπλέον, οι θέσεις παραγωγής ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της άσκησης εικάζεται ότι επηρεάζονται από πειραματικές συνθήκες όπως ο τύπος άσκησης (δηλαδή ο τύπος μυϊκής συστολής), η ένταση και η διάρκεια.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η τακτική άσκηση με ελαφριά έως μέτρια ένταση θα μπορούσε σταδιακά να ενισχύσει τον ενδογενή αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό και να μειώσει το επίπεδο του οξειδωτικού στρες. Αντίθετα, η οξεία άσκηση και η άσκηση υψηλής έντασης οδηγούν σε αυξημένο επίπεδο οξειδωτικού στρες. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η τακτική αερόβια άσκηση μπορεί να ενεργοποιήσει το αντιοξειδωτικό σύστημα του σώματος, να ρυθμίσει προς τα πάνω τους ενδογενείς αντιοξειδωτικούς παράγοντες και να ενισχύσει τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων.

Τέλος, η μέτριας έντασης άσκηση μπορεί να βελτιώσει την ελαστικότητα και την ενυδάτωση του δέρματος, και να βελτιώσει την κυτταρίτιδα. Ωστόσο, η έντονη άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε δερματικά προβλήματα όπως η ακμή και η θυλακίτιδα.

Βιβλιογραφία

1. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J.* 2016;15(1):71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.
2. Cadet J, Ravanat JL, TavernaPorro M, Menoni H, Angelov D. Oxidatively generated complex DNA damage: tandem and clustered lesions. *Cancer Lett.* 2012;327(1-2):5-15. doi: 10.1016/j.canlet.2012.04.005.
3. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.
4. Trüeb RM. Oxidative stress and its impact on skin, scalp and hair. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43 (1):9-13. doi: 10.1111/ics.12736.
5. Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. Ultra-endurance exercise and oxidative damage : implications for cardiovascular health. *Sports Med.* 2006;36(5):429-41. doi: 10.2165/00007256-200636050-00005.
6. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord.* 2015;19(11):915-24.
7. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J.* 2007;401(1):1-11. doi: 10.1042/BJ20061131.
8. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol.* 2013;22(1):11-7. doi: 10.5607/en.2013.22.1.11.
9. Romá-Mateo C, Aguado C, García-Giménez JL, Ibáñez-Cabellos JS, Seco-Cervera M, Pallardó FV, Knecht E, Sanz P. Increased oxidative stress and impaired antioxidant response in Lafora disease. *Mol Neurobiol.* 2015;51(3):932-46. doi: 10.1007/s12035-014-8747-0.
10. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(11):1191-212. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00480-4.
11. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays.* 2004;26(5):533-42. doi: 10.1002/bies.20027.

12. Colis LC, Raychaudhury P, Basu AK. Mutational specificity of gamma-radiation-induced guanine-thymine and thymine-guanine intrastrand cross-links in mammalian cells and translesion synthesis past the guanine-thymine lesion by human DNA polymerase ϵ . *Biochemistry*. 2008;47(31):8070-9. doi: 10.1021/bi800529f.
13. Lelli JL Jr, Becks LL, Dabrowska MI, Hinshaw DB. ATP converts necrosis to apoptosis in oxidant-injured endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 1998;25(6):694-702. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00107-5.
14. Akazawa-Ogawa Y, Shichiri M, Nishio K, Yoshida Y, Niki E, Hagihara Y. Singlet-oxygen-derived products from linoleate activate Nrf2 signaling in skin cells. *Free Radic Biol Med*. 2015;79:164-75. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.004.
15. Riahi Y, Cohen G, Shamni O, Sasson S. Signaling and cytotoxic functions of 4-hydroxyalkenals. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(6):E879-86. doi: 10.1152/ajpendo.00508.2010.
16. Yoshida Y, Umeno A, Akazawa Y, Shichiri M, Murotomi K, Horie M. Chemistry of lipid peroxidation products and their use as biomarkers in early detection of diseases. *J Oleo Sci*. 2015;64(4):347-56. doi: 10.5650/jos.ess14281.
17. Vigor C, Bertrand-Michel J, Pinot E, Oger C, Vercauteren J, Le Faouder P, Galano JM, Lee JC, Durand T. Non-enzymatic lipid oxidation products in biological systems: assessment of the metabolites from polyunsaturated fatty acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;964:65-78. doi: 10.1016/j.jchromb.2014.04.042.
18. Waddington EI, Croft KD, Sienuarine K, Latham B, Puddey IB. Fatty acid oxidation products in human atherosclerotic plaque: an analysis of clinical and histopathological correlates. *Atherosclerosis*. 2003;167(1):111-20. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00391-x.
19. Cho KJ, Seo JM, Kim JH. Bioactive lipoyxygenase metabolites stimulation of NADPH oxidases and reactive oxygen species. *Mol Cells*. 2011;32(1):1-5. doi: 10.1007/s10059-011-1021-7.
20. Seaver LC, Imlay JA. Are respiratory enzymes the primary sources of intracellular hydrogen peroxide? *J Biol Chem*. 2004;279(47):48742-50. doi: 10.1074/jbc.M408754200.

21. Messner KR, Imlay JA. Mechanism of superoxide and hydrogen peroxide formation by fumarate reductase, succinate dehydrogenase, and aspartate oxidase. *J Biol Chem.* 2002;277(45):42563-71. doi: 10.1074/jbc.M204958200.
22. Imlay JA. Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Microbiol.* 2003;57:395-418. doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090938.
23. Hardin SC, Larue CT, Oh MH, Jain V, Huber SC. Coupling oxidative signals to protein phosphorylation via methionine oxidation in Arabidopsis. *Biochem J.* 2009;422(2):305-12. doi: 10.1042/BJ20090764.
24. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
25. 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(1-2):37-56. doi: 10.1023/b:mcbi.0000049134.69131.89.
26. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
27. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.* 2007;19(9):1807-19. doi: 10.1016/j.cellsig.2007.04.009.
28. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
29. Hollis F, Kanellopoulos AK, Bagni C. Mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorder: clinical features and perspectives. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;45:178-187. doi: 10.1016/j.conb.2017.05.018.
30. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, Esterbauer H, Binder CJ, Witztum JL, Lassmann H. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain.* 2011;134(7):1914-24. doi: 10.1093/brain/awr128.
31. Patel VP, Chu CT. Nuclear transport, oxidative stress, and neurodegeneration. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4(3):215-29.
32. Ramalingam M, Kim SJ. Reactive oxygen/nitrogen species and their functional correlations in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm* 2012;119(8):891-910. doi: 10.1007/s00702-011-0758-7.

33. Nijs J, Meeus M, De Meirleir K. Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: recent developments and therapeutic implications. *Man Ther.* 2006;11(3):187-91. doi: 10.1016/j.math.2006.03.008.
34. Domka K, Goral A, Firczuk M. cROSSing the Line: Between Beneficial and Harmful Effects of Reactive Oxygen Species in B-Cell Malignancies. *Front Immunol.* 2020;11:1538. doi: 10.3389/fimmu.2020.01538.
35. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. *Redox Rep.* 2011;16(1):1-7. doi: 10.1179/174329211X12968219310756.
36. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, Rajkovic J, Tsouh Fokou PV, Azzini E, Peluso I, Prakash Mishra A, Nigam M, El Rayess Y, Beyrouthy ME, Polito L, Iriti M, Martins N, Martorell M, Docea AO, Setzer WN, Calina D, Cho WC, Sharifi-Rad J. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:694. doi: 10.3389/fphys.2020.00694.
37. Antunes Dos Santos A, Ferrer B, Marques Gonçalves F, Tsatsakis AM, Renieri EA, Skalny AV, Farina M, Rocha JBT, Aschner M. Oxidative Stress in Methylmercury-Induced Cell Toxicity. *Toxics.* 2018;6(3):47. doi: 10.3390/toxics6030047.
38. Spitz DR and Hauer-Jensen M. *Ionizing Radiation-Induced Responses: Where Free Radical Chemistry Meets Redox Biology and Medicine.* Rochelle, NY: Mary Ann Liebert; 2014.
39. Marchitti SA, Chen Y, Thompson DC, Vasiliou V. Ultraviolet radiation: cellular antioxidant response and the role of ocular aldehyde dehydrogenase enzymes. *Eye Contact Lens.* 2011;37(4):206-13. doi: 10.1097/ICL.0b013e3182212642.
40. Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QM. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):29592-630. doi: 10.3390/ijms161226183.
41. Wu NN, Tian H, Chen P, Wang D, Ren J, Zhang Y. Physical Exercise and Selective Autophagy: Benefit and Risk on Cardiovascular Health. *Cells.* 2019;8(11):1436. doi: 10.3390/cells8111436.
42. Rodriguez R, Redman R. Balancing the generation and elimination of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(9):3175-6. doi: 10.1073/pnas.0500367102.

43. Curi R, Newsholme P, Marzuca-Nassr GN, Takahashi HK, Hirabara SM, Cruzat V, Krause M, de Bittencourt PI Jr. Regulatory principles in metabolism-then and now. *Biochem J.* 2016;473(13):1845-57. doi: 10.1042/BCJ20160103.
44. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol.* 2011;194(1):7-15. doi: 10.1083/jcb.201102095.
45. Papa S, Martino PL, Capitanio G, Gaballo A, De Rasmio D, Signorile A, Petruzzella V. The oxidative phosphorylation system in mammalian mitochondria. *Adv Exp Med Biol.* 2012;942:3-37. doi: 10.1007/978-94-007-2869-1_1.
46. Hu N, Ren J. Reactive oxygen species regulate myocardial mitochondria through post-translational modification. *React Ox Spec.* 2016;2: 264–271.
47. Hamanaka RB, Glasauer A, Hoover P, Yang S, Blatt H, Mullen AR, Getsios S, Gottardi CJ, DeBerardinis RJ, Lavker RM, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species promote epidermal differentiation and hair follicle development. *Sci Signal.* 2013;6(261):ra8. doi: 10.1126/scisignal.2003638.
48. Bartosz G. Reactive oxygen species: destroyers or messengers? *Biochem Pharmacol.* 2009;77(8):1303-15. doi: 10.1016/j.bcp.2008.11.009.
49. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2007;87(1):245-313. doi: 10.1152/physrev.00044.2005.
50. Ramsay RR. Electron carriers and energy conservation in mitochondrial respiration. *ChemTexts*, 2019; 5:1-9.
51. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
52. Kabe Y, Ando K, Hirao S, Yoshida M, Handa H. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(3-4):395-403. doi: 10.1089/ars.2005.7.395.
53. Homem de Bittencourt PI Jr, Curi R. Antiproliferative prostaglandins and the MRP/GS-X pump role in cancer immunosuppression and insight into new strategies in cancer gene therapy. *Biochem Pharmacol.* 2001;62(7):811-9. doi: 10.1016/s0006-2952(01)00738-9.
54. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell.* 2012;48(2):158-67. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025.

55. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797. doi: 10.1155/2016/7432797.
56. Peake J, Suzuki K. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. *Exerc Immunol Rev*. 2004;10:129-41.
57. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1245049. doi: 10.1155/2016/1245049.
58. Da Pozzo E, De Leo M, Faraone I, Milella L, Cavallini C, Piragine E, Testai L, Calderone V, Pistelli L, Braca A, Martini C. Antioxidant and Antisenescence Effects of Bergamot Juice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:9395804. doi: 10.1155/2018/9395804.
59. Lazzarino G, Listorti I, Bilotta G, Capozzolo T, Amorini AM, Longo S, Caruso G, Lazzarino G, Tavazzi B, Bilotta P. Water- and Fat-Soluble Antioxidants in Human Seminal Plasma and Serum of Fertile Males. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(4):96. doi: 10.3390/antiox8040096.
60. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des*. 2006;12(5):599-613. doi: 10.2174/138161206775474396.
61. Zhang P, Omaye ST. Antioxidant and prooxidant roles for beta-carotene, alpha-tocopherol and ascorbic acid in human lung cells. *Toxicol In Vitro*. 2001;15(1):13-24. doi: 10.1016/s0887-2333(00)00054-0.
62. Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am J Ther*. 2010;17(3):e56-65. doi: 10.1097/MJT.0b013e31819cdc9a.
63. Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*. 2005;39(12):2073-80. doi: 10.1345/aph.1E495.
64. Fong JJ, Rhoney DH. NXY-059: review of neuroprotective potential for acute stroke. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):461-71. doi: 10.1345/aph.1E636.
65. Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab*. 2007;6(4):280-93. doi: 10.1016/j.cmet.2007.08.011.

66. Sohal RS. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(1):37-44. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00856-0.
67. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res.* 2006;40(12):1230-8. doi: 10.1080/10715760600911303.
68. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297(8):842-57. doi: 10.1001/jama.297.8.842.
69. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, Neri LM. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget.* 2018;9(24):17181-17198. doi: 10.18632/oncotarget.24729.
70. Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2011;2011:194586. doi: 10.1155/2011/194586.
71. Kandola K, Bowman A, Birch-Machin MA. Oxidative stress--a key emerging impact factor in health, ageing, lifestyle and aesthetics. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(2):1-8. doi: 10.1111/ics.12287.
72. Velarde MC, Flynn JM, Day NU, Melov S, Campisi J. Mitochondrial oxidative stress caused by Sod2 deficiency promotes cellular senescence and aging phenotypes in the skin. *Aging.* 2012;4(1):3-12. doi: 10.18632/aging.100423.
73. Micallef M, Lexis L, Lewandowski P. Red wine consumption increases antioxidant status and decreases oxidative stress in the circulation of both young and old humans. *Nutr J.* 2007;6:27. doi: 10.1186/1475-2891-6-27.
74. Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, Rovio AT, Dufour E, Khvorostov I, Spelbrink JN, Wibom R, Jacobs HT, Larsson NG. Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(50):17993-8. doi: 10.1073/pnas.0508886102.
75. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012;2012:646354. doi: 10.1155/2012/646354.
76. Barja G. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(12):1420-45. doi: 10.1089/ars.2012.5148.
77. Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, Birch-Machin MA, Peters EM. Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in

- the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J.* 2006;20(9):1567-9. doi: 10.1096/fj.05-4039fje.
78. Wood JM, Decker H, Hartmann H, Chavan B, Rokos H, Spencer JD, Hasse S, Thornton MJ, Shalhaf M, Paus R, Schallreuter KU. Senile hair graying: H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair. *FASEB J.* 2009;23(7):2065-75. doi: 10.1096/fj.08-125435.
79. Naito A, Midorikawa T, Yoshino T, Ohdera M. Lipid peroxides induce early onset of catagen phase in murine hair cycles. *Int J Mol Med.* 2008;22(6):725-9.
80. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(2):809-17. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.03.020.
81. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol.* 2006;126(12):2565-75. doi: 10.1038/sj.jid.5700340.
82. Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philpott MP. Premature senescence of balding dermal papilla cells in vitro is associated with p16(INK4a) expression. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1088-94. doi: 10.1038/sj.jid.5701147.
83. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philpott MP. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1244-1252. doi: 10.1038/jid.2015.28.
84. Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J, Nishimura EK. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science.* 2016;351(6273):aad4395. doi: 10.1126/science.aad4395.
85. Naidoo K and Birch-Machin MK. Oxidative Stress and Ageing: The Influence of Environmental Pollution, Sunlight and Diet on Skin. *Cosmetics.* 2017; 4(1): 1-4.
86. Wlaschek M, Tantcheva-Poór I, Naderi L, Ma W, Schneider LA, Razi-Wolf Z, Schüller J, Scharffetter-Kochanek K. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63(1-3):41-51. doi: 10.1016/s1011-1344(01)00201-9.
87. Latimer JA, Lloyd JJ, Diffey BL, Matts PJ, Birch-Machin MA. Determination of the Action Spectrum of UVR-Induced Mitochondrial DNA Damage in Human Skin Cells. *J Invest Dermatol.* 2015;135(10):2512-2518. doi: 10.1038/jid.2015.194.
88. Birch-Machin MA, Swalwell H. How mitochondria record the effects of UV exposure and oxidative stress using human skin as a model tissue. *Mutagenesis.* 2010;25(2):101-7. doi: 10.1093/mutage/geb061.

89. Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, Seite S. Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *J Dermatol Sci.* 2014;76(3):163-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.008.
90. Koohgoli R, Hudson L, Naidoo K, Wilkinson S, Chavan B, Birch-Machin MA. Bad air gets under your skin. *Exp Dermatol.* 2017;26(5):384-387. doi: 10.1111/exd.13257.
91. Kim KE, Cho D, Park HJ. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sci.* 2016;152:126-34. doi: 10.1016/j.lfs.2016.03.039.
92. Mancebo SE, Wang SQ. Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2326-32. doi: 10.1111/jdv.13250.
93. Prinelli F, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Adorni F, Di Santo SG, Musicco M, Scarneas N, Correa Leite ML. Mediterranean diet and other lifestyle factors in relation to 20-year all-cause mortality: a cohort study in an Italian population. *Br J Nutr.* 2015;113(6):1003-11. doi: 10.1017/S0007114515000318.
94. Vasto S, Barera A, Rizzo C, Di Carlo M, Caruso C, Panotopoulos G. Mediterranean diet and longevity: an example of nutraceuticals? *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(5):735-8.
95. Chatzianagnostou K, Del Turco S, Pingitore A, Sabatino L, Vassalle C. The Mediterranean Lifestyle as a Non-Pharmacological and Natural Antioxidant for Healthy Aging. *Antioxidants.* 2015;4(4):719-36. doi: 10.3390/antiox4040719.
96. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, Manatunga AK, Shallenberger L, Jones L, Vaccarino V. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1364-70. doi: 10.3945/ajcn.2008.26528.
97. Marin C, Delgado-Lista J, Ramirez R, Carracedo J, Caballero J, Perez-Martinez P, Gutierrez-Mariscal FM, Garcia-Rios A, Delgado-Casado N, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Tinahones F, Malagon Mdel M, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. *Age (Dordr).* 2012;34(6):1309-16. doi: 10.1007/s11357-011-9305-6.
98. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis.* 2015;6(2):109-20. doi: 10.14336/AD.2014.0305.

99. Nuzzo D, Picone P, Baldassano S, Caruana L, Messina E, Marino Gammazza A, Cappello F, Mulè F, Di Carlo M. Insulin Resistance as Common Molecular Denominator Linking Obesity to Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12(8):723-35. doi: 10.2174/1567205012666150710115506.
100. Darvin ME, Patzelt A, Knorr F, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J. One-year study on the variation of carotenoid antioxidant substances in living human skin: influence of dietary supplementation and stress factors. *J Biomed Opt.* 2008;13(4):044028. doi: 10.1117/1.2952076.
101. Oyewole AO, Wilmot MC, Fowler M, Birch-Machin MA. Comparing the effects of mitochondrial targeted and localized antioxidants with cellular antioxidants in human skin cells exposed to UVA and hydrogen peroxide. *FASEB J.* 2014;28(1):485-94. doi: 10.1096/fj.13-237008.
102. Rizwan M, Rodriguez-Blanco I, Harbottle A, Birch-Machin MA, Watson RE, Rhodes LE. Tomato paste rich in lycopene protects against cutaneous photodamage in humans in vivo: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(1):154-62. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10057.x.
103. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: results from a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1231-1240. doi: 10.1111/bjd.15080.
104. Morley AA, Trainor KJ. Lack of an effect of vitamin E on lifespan of mice. *Biogerontology.* 2001;2(2):109-12. doi: 10.1023/a:1011589218219.
105. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(2):218-24.
106. Wetzstein CJ, Shern-Brewer RA, Santanam N, Green NR, White-Welkley JE, Parthasarathy S. Does acute exercise affect the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation? *Free Radic Biol Med.* 1998;24(4):679-82. doi: 10.1016/s0891-5849(97)00320-1.
107. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1243-76. doi: 10.1152/physrev.00031.2007.

108. Knez WL, Jenkins DG, Coombes JS. Oxidative stress in half and full Ironman triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(2):283-8. doi: 10.1249/01.mss.0000246999.09718.0c.
109. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;45(6):927-32. doi: 10.1152/jappl.1978.45.6.927.
110. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):126-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001.
111. Ji LL. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):142-52. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.031.
112. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1987;56(3):313-6. doi: 10.1007/BF00690898.
113. Gohil K, Viguie C, Stanley WC, Brooks GA, Packer L. Blood glutathione oxidation during human exercise. *J Appl Physiol.* 1988;64(1):115-9. doi: 10.1152/jappl.1988.64.1.115.
114. Kawamura T, Muraoka I. Exercise-Induced Oxidative Stress and the Effects of Antioxidant Intake from a Physiological Viewpoint. *Antioxidants.* 2018;7(9):119. doi: 10.3390/antiox7090119.
115. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology.* 2003;189(1-2):41-54. doi: 10.1016/s0300-483x(03)00151-3.
116. Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Barstow TJ. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(8):1036-9. doi: 10.1097/00005768-199708000-00008.
117. Michailidis Y, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Fatouros IG, Koutedakis Y, Papassotiriou I, Kouretas D. Sampling time is crucial for measurement of aerobic exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(7):1107-13. doi: 10.1249/01.mss.0b013e318053e7ba.
118. Alessio HM, Goldfarb AH, Cao G. Exercise-induced oxidative stress before and after vitamin C supplementation. *Int J Sport Nutr.* 1997;7(1):1-9. doi: 10.1123/ijns.7.1.1.

119. Morillas-Ruiz J, Zafrilla P, Almar M, Cuevas MJ, López FJ, Abellán P, Villegas JA, González-Gallego J. The effects of an antioxidant-supplemented beverage on exercise-induced oxidative stress: results from a placebo-controlled double-blind study in cyclists. *Eur J Appl Physiol.* 2005;95(5-6):543-9. doi: 10.1007/s00421-005-0017-4.
120. Sastre J, Asensi M, Gascó E, Pallardó FV, Ferrero JA, Furukawa T, Viña J. Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood: prevention by antioxidant administration. *Am J Physiol.* 1992;263(5):992-5. doi: 10.1152/ajpregu.1992.263.5.R992.
121. Sen CK, Atalay M, Hänninen O. Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *J Appl Physiol.* 1994;77(5):2177-87. doi: 10.1152/jappl.1994.77.5.2177.
122. Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(6):1098-105. doi: 10.1249/01.mss.0000222839.51144.3e.
123. Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della Valle G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1997;37(4):235-9.
124. Groussard C, Machefer G, Rannou F, Faure H, Zouhal H, Sergent O, Chevanne M, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Physical fitness and plasma non-enzymatic antioxidant status at rest and after a wingate test. *Can J Appl Physiol.* 2003;28(1):79-92. doi: 10.1139/h03-007.
125. Groussard C, Rannou-Bekono F, Machefer G, Chevanne M, Vincent S, Sergent O, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89(1):14-20. doi: 10.1007/s00421-002-0767-1.
126. Baker JS, Bailey DM, Hullin D, Young I, Davies B. Metabolic implications of resistive force selection for oxidative stress and markers of muscle damage during 30 s of high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(3):321-7. doi: 10.1007/s00421-004-1090-9.

127. Bloomer RJ, Smith WA. Oxidative stress in response to aerobic and anaerobic power testing: influence of exercise training and carnitine supplementation. *Res Sports Med.* 2009;17(1):1-16. doi: 10.1080/15438620802678289.
128. McBride JM, Kraemer WJ, Triplett-McBride T, Sebastianelli W. Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(1):67-72. doi: 10.1097/00005768-199801000-00010.
129. Bloomer RJ, Falvo MJ, Fry AC, Schilling BK, Smith WA, Moore CA. Oxidative stress response in trained men following repeated squats or sprints. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(8):1436-42. doi: 10.1249/01.mss.0000227408.91474.77.
130. Hoffman JR, Im J, Kang J, Maresh CM, Kraemer WJ, French D, Nioka S, Kime R, Rundell KW, Ratamess NA, Faigenbaum AD, Chance B. Comparison of low- and high-intensity resistance exercise on lipid peroxidation: role of muscle oxygenation. *J Strength Cond Res.* 2007;21(1):118-22. doi: 10.1519/00124278-200702000-00022.
131. Margaritelis NV, Kyparos A, Paschalis V, Theodorou AA, Panayiotou G, Zafeiridis A, Dipla K, Nikolaidis MG, Vrabas IS. Reductive stress after exercise: The issue of redox individuality. *Redox Biol.* 2014;2:520-8. doi: 10.1016/j.redox.2014.02.003.
132. Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition.* 2015;31(7-8):916-22. doi: 10.1016/j.nut.2015.02.005.
133. Quindry JC, Stone WL, King J, Broeder CE. The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(7):1139-45. doi: 10.1249/01.MSS.0000074568.82597.0B.
134. Lamprecht M, Greilberger JF, Schwabegger G, Hofmann P, Oettl K. Single bouts of exercise affect albumin redox state and carbonyl groups on plasma protein of trained men in a workload-dependent manner. *J Appl Physiol.* 2008;104(6):1611-7. doi: 10.1152/jappphysiol.01325.2007.
135. Bloomer RJ, Davis PG, Consitt LA, Wideman L. Plasma protein carbonyl response to increasing exercise duration in aerobically trained men and women. *Int J Sports Med.* 2007;28(1):21-5. doi: 10.1055/s-2006-924140.
136. Quintanilha AT, Packer L. Vitamin E, physical exercise and tissue oxidative damage. *Ciba Found Symp.* 1983;101:56-69. doi: 10.1002/9780470720820.ch5.

137. Hammeren J, Powers S, Lawler J, Criswell D, Martin D, Lowenthal D, Pollock M. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle oxidative and antioxidant enzyme activity in senescent rats. *Int J Sports Med.* 1992;13(5):412-6. doi: 10.1055/s-2007-1021290.
138. Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol.* 1994;267(22):439-45. doi: 10.1152/ajpregu.1994.267.2.R439.
139. McHugh MP, Connolly DA, Eston RG, Gleim GW. Exercise-induced muscle damage and potential mechanisms for the repeated bout effect. *Sports Med.* 1999;27(3):157-70. doi: 10.2165/00007256-199927030-00002.
140. Boveris A, Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J.* 1973;134(3):707-16. doi: 10.1042/bj1340707.
141. Sen CK. Glutathione homeostasis in response to exercise training and nutritional supplements. *Mol Cell Biochem.* 1999;196(1-2):31-42.
142. St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem.* 2002;277(47):44784-90. doi: 10.1074/jbc.M207217200.
143. Belcastro AN, Arthur GD, Albisser TA, Raj DA. Heart, liver, and skeletal muscle myeloperoxidase activity during exercise. *J Appl Physiol.* 1996;80(4):1331-5. doi: 10.1152/jappl.1996.80.4.1331.
144. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(2):345-53. doi: 10.1152/ajpregu.00454.2004.
145. Close GL, Ashton T, Cable T, Doran D, MacLaren DP. Eccentric exercise, isokinetic muscle torque and delayed onset muscle soreness: the role of reactive oxygen species. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(5-6):615-21. doi: 10.1007/s00421-003-1012-2.
146. Nikolaidis MG, Paschalis V, Giakas G, Fatouros IG, Koutedakis Y, Kouretas D, Jamurtas AZ. Decreased blood oxidative stress after repeated muscle-damaging exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(7):1080-9. doi: 10.1249/mss.0b013e31804ca10c.
147. Tebay LE, Robertson H, Durant ST, Vitale SR, Penning TM, Dinkova-Kostova AT, Hayes JD. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it

- attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med*. 2015;88(2):108-146. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
148. Merry TL, Ristow M. Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *J Physiol*. 2016;594(18):5195-207. doi: 10.1113/JP271957.
149. Done AJ, Gage MJ, Nieto NC, Traustadóttir T. Exercise-induced Nrf2-signaling is impaired in aging. *Free Radic Biol Med*. 2016;96:130-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.024.
150. Scott HA, Latham JR, Callister R, Pretto JJ, Baines K, Saltos N, Upham JW, Wood LG. Acute exercise is associated with reduced exhaled nitric oxide in physically inactive adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(6):470-9. doi: 10.1016/j.anai.2015.04.002.
151. Wang P, Li CG, Qi Z, Cui D, Ding S. Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2016;101(3):410-20. doi: 10.1113/EP085493.
152. Li T, He S, Liu S, Kong Z, Wang J, Zhang Y. Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle. *Free Radic Res*. 2015;49(10):1269-74. doi: 10.3109/10715762.2015.1066784.
153. Xue M, Momiji H, Rabbani N, Barker G, Bretschneider T, Shmygol A, Rand DA, Thornalley PJ. Frequency Modulated Translocational Oscillations of Nrf2 Mediate the Antioxidant Response Element Cytoprotective Transcriptional Response. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(7):613-29. doi: 10.1089/ars.2014.5962.
154. Howatson G, Milak A. Exercise-induced muscle damage following a bout of sport specific repeated sprints. *J Strength Cond Res*. 2009;23(8):2419-24. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181bac52e.
155. Condello G, Ling FC, Bianco A, Chastin S, Cardon G, Ciarapica D, Conte D, Cortis C, De Craemer M, Di Blasio A, Gjaka M, Hansen S, Holdsworth M, Iacoviello L, Izzicupo P, Jaeschke L, Leone L, Manoni L, Menescardi C, Migliaccio S, Nazare JA, Perchoux C, Pesce C, Pierik F, Pischon T, Polito A, Puggina A, Sannella A, Schlicht W, Schulz H, Simon C, Steinbrecher A, MacDonncha C, Capranica L; DEDIPAC consortium. Using concept mapping in the development of the EU-PAD framework (EUropean-Physical Activity Determinants across the life course): a DEDIPAC-study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1145. doi: 10.1186/s12889-016-3800-8.

156. Reid MB. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol.* 2001;90(2):724-31. doi: 10.1152/jappl.2001.90.2.724.
157. Bouzid MA, Filaire E, Matran R, Robin S, Fabre C. Lifelong Voluntary Exercise Modulates Age-Related Changes in Oxidative Stress. *Int J Sports Med.* 2018;39(1):21-28. doi: 10.1055/s-0043-119882.
158. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011;214(2):337-46. doi: 10.1242/jeb.048074.
159. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:941868. doi: 10.1155/2012/941868.
160. Margonis K, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Douroudos I, Chatzinikolaou A, Mitrakou A, Mastorakos G, Papassotiriou I, Taxildaris K, Kouretas D. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(6):901-10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.022.
161. Reid MB. Redox interventions to increase exercise performance. *J Physiol.* 2016;594(18):5125-33. doi: 10.1113/JP270653.
162. Kruk J, Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: possible role of physical activity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):561-8. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.561.
163. Ryosuke O, Yoshie S, Hiromi A. The association between activity levels and skin moisturising function in adults. *Dermatol Reports.* 2021;13(1):8811. doi: 10.4081/dr.2021.8811.
164. Nakagawa N, Shimizu N, Sugawara T, Sakai S. The relationship between habitual physical activity and skin mechanical properties. *Skin Res Technol.* 2021;27(3):353-357. doi: 10.1111/srt.12950.
165. Short RW, Agredano YZ, Choi JM, Kimball AB. A single-blinded, randomized pilot study to evaluate the effect of exercise-induced sweat on truncal acne. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(1):126-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00604.x.
166. Maznev I, Izov N, Nikolova M, Dimitrova A, Grigorova- Petrova K. Physical therapy and swimming influence on female type of adipose deposition and cellulite. *J Applied Sports Sci.* 2017; 1: 58–62.

167. Orita K, Hiramoto K, Inoue R, Sato EF, Kobayashi H, Ishii M, Inoue M. Strong exercise stress exacerbates dermatitis in atopic model mice, NC/Nga mice, while proper exercise reduces it. *Exp Dermatol.* 2010;19(12):1067-72. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01130.x.
168. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuau-Potoi N, Waqatakirewa L, Cheng S, Douwes J, Pearce N. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):799-806.
169. Al-Sahab B, Atoui M, Musharrafieh U, Zaitoun F, Ramadan F, Tamim H. Epidemiology of eczema among Lebanese adolescents. *Int J Public Health.* 2008;53(5):260-7. doi: 10.1007/s00038-008-7085-2.
170. Mitchell EA, Beasley R, Björkstén B, Crane J, García-Marcos L, Keil U; ISAAC Phase Three Study Group. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):73-84. doi: 10.1111/cea.12024.
171. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):721-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.023.
172. Adams BB. Skin infections in athletes. *Dermatol Nurs.* 2008;20(1):39-44.
173. Frankel HC, Han J, Li T, Qureshi AA. The association between physical activity and the risk of incident psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):918-24. doi: 10.1001/archdermatol.2012.943.
174. Di Nardo V, Conte A, Finelli F, Lotti T. Exercise and Skin. In: França K, Lotti T editors. *Advances in Integrative Dermatology.* New York: Wiley; 2019. pp. 367-377.
175. North Atlanta Hair Restoration [Internet]. Can Exercise Help Hair Growth? ;2019 [Ημερομηνία πρόσβασης 22/7/2022]. Available from <https://www.nahairrestoration.com/can-exercise-help-hair-growth/>
176. Choi J, Jun M, Lee S, Oh SS, Lee WS. The Association between Exercise and Androgenetic Alopecia: A Survey-Based Study. *Ann Dermatol.* 2017;29(4):513-516. doi: 10.5021/ad.2017.29.4.513.

