

Obramba pred oksidativnim stresom na pragu 21. stoletja

Prosti radikali, naši vecni sopotniki

V casu, ko je pred mnogo leti umrl moj oče za rakom, za proste radikale še slišal nisem. A so bili tam in spodbudili njegovo bolezen. Pa ne le njegovo. Ko srečam znanca, ki se sprehodi mimo naše hiše s počasnimi koraki in z od kapi omrtviceno roko, vem da je tudi on žrtev prostih radikalov. Siva brada in gube na mojem obrazu so gotov dokaz uspešnosti prostih radikalov v meni. Toda prosti radikali niso le vir slabih novic. V življenje prinašajo tudi srečo. Brez njih ne bi bilo moje hčere in nobenega otroka sveta, saj prav oni spodbudijo delitev celic in nastanek novega življenja. In ko zrem v modrino neba, ki se zrcali v njenih očeh, mi kdaj pa kdaj misel uide tudi k prostim radikalom, ki se ob vsakem pogledu tvorijo v naših očeh in nam omogocajo, da vidimo lepoto okoli sebe. Prosti radikali so naši vecni sopotniki, ki omogocajo življenje, a njihova neukrocena »radoživost« povzroca boleznin smrt. Da bi bolje razumeli, kako je na pragu 21. stoletja sožitje z njimi lahko dovolj varno, si v tem prispevku oglejmo pobliže, kako nastajajo in delujejo.

Prosti radikali

Prosti radikali so zelo aktivni delci materije: so atomi, ioni in molekule ali njihovi deli, ki imajo na vsaj enem od energijskih nivojev elektronov en sam elektron brez para,¹ je definicija obicajnih vrst prostih radikalov (S.Ribaric).

Vsa stvarnost je sestavljena iz molekul, le-te pa iz atomov, ki jih med seboj povezujejo kemijske vezi. Te so po navadi sestavljene iz para elektronov, saj vsak atom »posodi« svojemu »partnerskemu« atomu en svoj elektron. Ta par elektronov poslej »služi« obema atomoma. Prostim radikalom obicajno manjka en elektron. Lahko pa jima manjkata celo dva ali vec elektronov, ali pa imajo kak elektron (brez para) prevec (Halliwell).²

Ker so energetsko neuravnovešeni, so prosti radikali reaktivni in kratkega obstoja. Iščejo manjkajoce elektrone ali jih (ce jih je prevec) poskušajo oddati in s tem silijo okolje k spreminjanju, k »aktivnosti«. To ni vedno slabo. Prav življenje je proces vecne aktivnosti in nenehnega spreminjanja. Prosti radikali imajo v njem pomembno pozitivno vlogo, saj so spodbujevalci mnogih življenjskih procesov. A ker so tako »neukrotljivi«, potrebujejo živa bitja posebno zaščito pred njimi. Prosti radikali namrec neizbežno povzročajo škodo, saj noben organizem ni uspel napraviti popolne zaščite pred njimi. Boleznin smrti so posledica prostih radikalov. V tem sestavku bomo usmerili pozornost le na škodo, ki jo povzročajo in obrambo pred njo, saj je to bistven problem našega bivanja.

Celicna presnova

Znano je, da prosti radikali vdirajo v naše telo od zunaj. V tem je nekaj resnice. V enem gramu cigaretne katrana je na primer 100.000 bilijonov prostih radikalov.³ Mnogo vec pa jih nastaja v celicah, ne da bi mi storili kaj napak. Posledica so normalnega procesa presnove, v katerem se proizvaja energija.

¹ Ribaric, Samo: Izbrana poglavja iz patološke fiziologije, 1996, str. 25, 27.

² »Prosti radikal, je vsaka zvrst (species), ki vsebuje enega ali vec elektronov brez para in je sposobna obstajati samostojno.« Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 23.

³ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 585.

Temeljna potreba vsake celice je potreba po energiji. Celice sesalcev jo pridobijo s pomočjo izgorevanja užite hrane. Telo v prebavi hrano najprej razgradi na sestavne dele. Ti pronicajo skozi stene tankega crevesa v kri, od tam pa po žilah in nato po limfi do vsake od naših celic. V njej jih organi celice (organele) po potrebi še predelajo in razporedijo za različne potrebe. Glavna skrb celice je zagotoviti »surovine« za proizvodnjo celicne energije. Za to je najprimernejša glukoza, saj se pri njenem izgorevanju v celicnem kurišču tvori najmanj prostih radikalov. Zato so se celice v evoluciji usposobile, da vse vrste hranil, ki jih lahko uporabi za tvorbo energije, najprej predela v glukozo, slednje nato v še bolj »gorljivo« snov – ATP (adenozin trifosfat). Prav v proizvodnji ATP se žal tvori tudi največ prostih radikalov. Proces poteka v celicnih organih, imenovanih mitohondriji.

Mitohondriji so po svoji zasnovi relativno enostavni. Sestavljeni so iz dveh prekatov (prostorov). Notranji prostor (matrix) loci od obrobne t. im. notranja opna, od drugih delov celice pa ga locuje zunanja opna. Kot vse celicne membrane sta tudi ti sestavljeni iz maščob. Zlasti v notranji membrani je vgrajenih več skupin beljakovin (encimov in njihovih sklopov), ki so zadolžene za pretvorbo glukoze v ATP in tudi za proizvodnjo toplotne energije. Procesi v njih so zasnovani na uporabi kisika. Kar 85%- do 90% kisika, ki ga potrebuje celica, porabijo prav mitohondriji.⁴ Upravljeno jih lahko imenujemo pljuca celic, dogajanje v njih pa celicno dihanje. Obenem so to tudi celicna »energetska centrala«, saj kar 80% ATP, ki ga tvorijo celice sesalcev, proizvedejo prav oni (Halliwell, Gutteridge).⁵

Proces proizvodnje ATP poteka v dveh glavnih fazah: Crebsovega cikla in elektronske transportne verige. V Crebsov cikel vstopa glukoza (tam se predela v »polprodukt« NADH), iz elektronske transportne verige pa končni produkt ATP.

Preprosto receno, se vsa zgodba pleče okoli atomov vodika in njegovih elektronov. Vodik, pridobljen na začetku iz glukoze, vstopi v elektronsko transportno verigo (v tej fazi že kot del spojine NADH). Ta je zaporedje petih sklopov postopkov, ki je sposoben vodikova jedra – protone (iz NADH) lociti od elektronov in jih poriniti skozi membrano v prostor med zunanjo in notranjo membrano, vodikovi elektroni pa ostajajo v notranjosti mitohondrija (v matriksu). V procesu se postopoma nakopijo vse več protonov v tekočini med opnami, vedno več elektronov pa ostaja v notranjosti, zaradi česar se povečuje energetska napetost med obema stranema opne (ker je na eni strani opne tekočina vse bolj kisla zaradi veliko H⁺, na drugi pa vse bolj bazična zaradi presežka elektronov). Postopek je podoben postopnemu napenjanju loka. Iz koraka v korak v elektronski transportni verigi se povečuje razlika med bazičnostjo in kislostjo na obeh straneh opne. Ko je napetost dovolj velika, je energije dovolj, da se iz ADP (adenozin difosfat) s sproščeno energijo tvori ATP – končna oblika življenjskega goriva.⁶

ATP nato večinoma zapusti mitohondrij. Uporabljajo ga vsi organi celic za pogonsko energijo svojih življenjskih procesov. Kako pomemben je ATP za naše delovanje, pove tudi dejstvo, da si telo ne more privoščiti bistvenega zmanjšanja ravni ATP-ja. Če se namreč njegova količina zmanjša le za 0,5 % pod normalo, postanemo zelo utrujeni in niso sposobni za nikakršno delo več (P. Flanagan).⁷

Nastanek prostih radikalov

Postopek, ki sem ga opisal, je tak, kot poteka v normalnih, nemotenih razmerah. Ni kancerogenih snovi, zrak je čist, ni psihicnega stresa, hrana kot spodobi... pa kljub temu v mitohondrijih nastaja množica prostih radikalov. Šibka točka sistema so prve faze v transportni verigi (med I in III beljakovinskimi kompleksom). Ob medsebojnem podajanju sproščenih elektronov jih nekaj redno ubeži kontroli; te poberejo molekule kisika, ki je zelo dober oksidant (»jemalec«

⁴ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 8.

⁵ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 3.

⁶ Postopek v elektronski transportni verigi, v kateri se fosforna spojina ADP obogati s še eno fosfatno skupino ATP, se zato imenuje tudi oksidativna fosforilacija.

⁷ Flanagan, P.; Flanagan, G.C.: ATP The Currency of Life. - <http://www.likexchange.com>, januar 1998

elektronov). Tako se molekula kisika (O_2), obogatena z dodatnim elektronom, spremeni v prosti radikal, imenovan superoksidni anion ali superoksidni radikal ($O_2^{\cdot -}$). To je, kot bi lahko rekli, izvorni prosti radikal, saj se iz njega običajno razvije množica drugih, mnogo bolj nevarnih.

Nevarnost radikalov merimo po njihovi življenjski dobi. Čim krajša je, tem bolj so reaktivni in strupeni. Življenjska doba superoksidnega radikala je nekaj tisočink sekunde. To ni veliko, a nekateri prosti radikali so že mnogo manj obstojni in zato nevarnejši. V normalnih pogojih celica superoksidne radikale nevtralizira (zanje specializirani antioksidant je SOD – superoksid dismutaza) in jih spremeni v vodikov peroksid (H_2O_2). Tudi to snov uvrščamo med reaktivne kisikove zvrsti (RKZ) in celici lahko povzroci škodo, vendar ni prosti radikal. Njegova življenjska doba je celo nekaj minut, kar daje organizmu precej časa, da ga nevtralizira in spremeni v še manj nevarno snov. Zato neposredno ni tako nevaren kot druge reaktivne kisikove zvrsti. Tudi vodikov peroksid ima svoje specializirane antioksidante (glutation peroksidazo – GPx in katalazo).

Ceprav bi lahko vodikov peroksid uvrstili med naše »pohlevnejše« sovražnike, pa je dejansko prav on trojanski konj škode, ki jo povzročajo prosti radikali. Ker je dokaj obstojen ima dovolj časa, da preide iz mitohondrija v notranjost celice (citosol) in v druge celicne organe (med drugim celo v celicno jedro). Tudi tam ga celica lahko brez težav nevtralizira in ga pretvori v še manj nevarne snovi. Velikokrat pa se zgodi, da na tej poti sreča snovi, ki razvnamejo njegovo razdiralno moc. Razne rakotvorne snovi, nitriti v pitni vodi, nikotin, alkohol, najpogosteje pa železo, baker in druge kovine, ki jih sicer telo potrebuje za normalno delovanje, sprevržejo vodikov peroksid v izjemno razdiralne hidroksilne radikale. Železo ali baker, ki smo ju užili preveč, ali pa je naše telo prešibko, da bi ju obvladalo z normalnimi encimskimi reakcijami (pri prenosu krvi, v elektronski transportni verigi...), spodbudi pretvorbo vodikovega peroksida (Fentonova reakcija) v hidroksilni radikal (OH^{\cdot}). Njegova življenjska doba je le nekaj milijonink sekunde. To je tako kratko obdobje, da celica nima časa, da bi poslala na mesto njegovega nastanka antioksidantsko pomoč. Če je v neposredni bližini nastalega hidroksilnega radikala ustrezen antioksidant, ga uspe nevtralizirati. Če pa je celica antioksidantsko revna, se hidroksilni radikali (teh je veliko vrst)⁸ »zažrejo« v molekule v svoji neposredni bližini. Škoda je tu.

Oksidativni stres

Oksidativni stres je škoda, ki jo povzročajo prosti radikali. Obstoj prostih radikalov še ne pomeni, da bo v celici nastala škoda, zaradi njihovega delovanja. Oksidativni stres nastaja le zaradi učinkov tistih prostih radikalov, ki jih antioksidanti ne nevtralizirajo.

V celici so tri skupine (makro) molekul, na katerih naredijo prosti radikali največ škode: to so beljakovine, DNK in maščobe.

Hidroksilni radikali, zaradi katerih nastaja največ oksidativnega stresa, napadejo vsako snov, ki je v njihovi neposredni bližini v trenutku njihovega nastanka. Ker so beljakovine (poleg vode) najbolj pogosta snov v celicah, so najpogostejša tarca napadov prostih radikalov, vendar na njih povzročena škoda ni še usodna.⁹ Zelo nevarne so poškodbe maščob (peroksidacija maščob), bistvenih sestavin vseh celicnih open. Ko prosti radikal poškoduje molekulo maščobe, se namrec sproži verižna reakcija: ob njeni oksidaciji se tvorijo novi prosti radikali; ti napadejo sosednje molekule maščob v celicni opni, pri čemer se tvorijo novi in novi radikali. Lahko bi rekli, da se sproži »požar« maščob v celicah, ki poškoduje vse, kar najde na svoji poti – tudi beljakovine in DNK. Prav napad na DNK v celicnem jedru pa je za celico slejkoprej usoden.¹⁰ Zapisi, ki jih nosi DNK, usmerjajo delovanje vseh funkcij v celici, med drugimi tudi proizvodnjo beljakovin, ki so zadolžene za popravilo škod, ki jih povzročijo prosti radikali. Z njimi celice lahko dolgo dokaj uspešno kljubujejo napadom prostih radikalov, na zadnje pa se nabere toliko škod, da DNK in druge sestavine celice ne morejo več normalno regenerirati. To se scasoma neizbežno tudi zgodi in celica propade oz. degenerira.

⁸ Hidroksilni radikal ni edini radikal, ki nastaja iz peroksida. Prikazali smo le glavni in najpogostejši tok dogodkov. Nabor hidroksilnih radikalov je zelo pester (dušikovi, klorovi...). Vecinoma so zelo nevarni.

⁹ Cheeseman, K. H.; Slater, T. F.: An introduction to free radical biochemistry; in Cheeseman, K. H.; Slater, T. F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. str. 448.

¹⁰ Tudi zanjo je najbolj nevaren napad hidroksilnih radikalov. (Dreosti, Ivor E.: Free Radical Pathology and the Genome; in Dreosti, Ivor E. (editor): Trace Elements, Micronutrients, and Free Radicals (1991), Chapter 7, str. 156.)

Delo, ki ga mora opraviti celica zaradi prostih radikalov je tolikšno, da si ga komaj predstavljamo. Pri povsem normalnem metabolizmu nastane v celici vsako uro po 30.000 molekul vodikovega peroksida (R.A. Floyd)¹¹. Te lahko v precejšnji meri nevtralizira, a zaradi polutantov, prehodnih kovin in drugih snovi, se vodikov peroksid utegne spremeniti v zelo strupene hidroksilne radikale. Tem pa se celica težko postavi po robu. Škodo lahko napravijo na različnih koncih celice. Ugotovljeno je, da npr. DNK vsake naše celice utрпи vsako uro v povprečju 4200 poškodb (Holley, A. E.; Cheeseman, K. H.)¹². Celica mora torej imeti kar se da »pridne roke«, da popravi čim več te škode.

V našem telesu je okoli 270.000 milijard celic (R.Meyers).¹³ V vsaki od njih poteka v mitohondrih celicno dihanje in nastaja ATP. V vsaki od njih, pa naj gre za celice v jetrih, možganih, srcu ali na koncu prsta, neizbežno nastajajo prosti radikali in oksidativni stres. V sleherni se scasoma kopicijo škode, ki jih povzroca oksidativni stres:¹⁴ Zato z leti vsaka naša celica, vsak naš organ izgublja svojo mladostno »prožnost«: malo slabše slišimo, slabše vidimo, smo malo počasnejši v svojem gibanju in nekoliko manj okretni v mislih... To nas seveda ne veseli, a dokler uspevamo poskrbeti sami zase, je jesen življenja lahko lepa.

Bolj kot staranje nas obremenjujejo bolezni. Danes je le malo ljudi, ki umrejo zaradi starosti; umiramo zaradi posledic kroničnih in degenerativnih bolezni, ki so že razširjene celo med mladimi. Tudi pri nastanku bolezni ima oksidativni stres pomembno vlogo. Žal se je medicinska literatura zacela odlocneje ukvarjati z vlogo prostih radikalov pri posameznih obolenjih šele po letu 1993¹⁵, od tedaj se je število medicinskih publikacij s tega področja strmo naraščalo. Konec devetdesetih let je strokovna literatura omenjala že več kot 100 bolezni, pri katerih naj bi pri nastanku ali napredovanju sodelovali tudi prosti radikali.¹⁶ Med njimi so tudi *bolezni srca in ožilja*¹⁷ in *rak*¹⁸, ki sta v razvitem svetu vzrok smrti skoraj 2/3 prebivalcev. Druge pogosto omenjene bolezni, povezane z oksidativnim stresom pa so: *sladkorna bolezen*¹⁹, *ishemija*²⁰, *revmatoidni artritis*²¹, *kronična vnetja*

¹¹ R.A. Floyd, Measurement of oxidative stress in vivo. In the Oxygen paradox; Cleup University Press, Padova, 1995 pp 89-103.

¹² Holley, A. E.; Cheeseman, K. H.: Measuring free radical reactions in vivo; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; Bbritish Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3., str. 502; Nastanek vodikovega peroksida in njegovih metabolitov povzroci 2×10^4 oksidativnih poškodb na molekulah DNK (B.N. Ames, M. Shigenaga, M.T. Hagen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 17, 7915-22.).

¹³ Meyers, Ron: Superživila za trajno zdravje. – Ljubljana: Miro Goms (samozaložba), 2005, str. 10.

¹⁴ Slednji ni edini dejavnik, ki vpliva na staranje celic, je pa eden od zelo pomembnih (Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 789-803.).

¹⁵ Cheeseman, K.H.; Slater, T.F.: Free Radicals in Medicine. - British Medical Bulletin (1993), Vol 49, No.3.

¹⁶ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 617.

¹⁷ Flitter, W. D.: Free radicals and myocardial reperfusion injury; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; Bbritish Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 545-555.; Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 625-638. ; Esterbauer, H.; Wäg, G.; Puhl, H.: Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; Bbritish Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 566-576; Gey, K. F.: Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; Bbritish Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 679-699.

¹⁸ Guyton, K. Z.; Kensler, T. W.: Oxidative meachims in carcinogenesis; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; Bbritish Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 523-544.; Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 687-712; Gey, K. F.: Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; Bbritish Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 679-699.

¹⁹ Wolff, S. P.: Diabetes mellitus and free radicals; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; Bbritish Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 642-652.; Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 639-645.

²⁰ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 645-660.

prebavil in crevesja²² ter druga vnetja²³, obolenja jeter²⁴, ledvic²⁵, pljuč in dihalnega trakta²⁶, cistična fibroza²⁷, virusna obolenja²⁸, poškodbe mišic,²⁹ prezgodnje staranje,³⁰ bolezni nedonošenčkov,³¹ motnje in poškodbe možganov in živčnega sistema³², *neuro degenerativna obolenja kot so Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen, ALS, multipla skleroza in druge.*³³

Kako zmanjšati oksidativni stres

V obrambo pred prostimi radikali v širšem smislu sodi tudi popraviljanje škode, ki jo povzročajo na celicah in organih. S tem se v tem prispevku ne bomo ukvarjali, saj je to v prvi vrsti naloga medicine. Kot ucitelja cloveških virov me zanima, kako ukrepati še preden škoda nastane.

Osnovna logika obrambe je preprosta: zmanjšati je potrebno število prostih radikalov in/ali povecati antioksidantsko zaščito pred njimi.

Ukrepov, s katerimi to lahko dosežemo je zelo veliko, saj vse, kar pocnemo in doživimo, vpliva na ustvarjanje antioksidantov in prostih radikalov. Na pragu 21. stoletja pa, ko je stresa in onesnaževanja vec kot kdajkoli doslej, pa se je dobro usmeriti zlasti na najucinkovitejše med njimi. V zakladnici starih in novih obrambnih sredstev smo se tako osredotocili na tiste, ki imajo največji vpliv na življenjsko dobo živih bitij. Prav trajanje življenja je ociten kazalec ucinkovitosti in obrambnega postopka. V tem smislu smo jih locili v dve skupini:

- a) dejavniki, ki preprečujejo skrajševanje življenjske dobe
- b) dejavniki, ki povečujejo zgornjo mejo življenjske dobe

²¹ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 664-667.

²² Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 677-679.

²³ Winrow, V. R.; Winyard, P. G.; Morris, C. J.; Blake, D. R.: Free radicals in inflammation: second mediators of tissue destruction; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 506-522.; Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 661-664.; Redl, H.; Gasser, H.; Schlag, g.; Marzi, I.: Involvement of oxygen radicals in shock related cell injury; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 556-565.

²⁴ Poli, g.: Liver damage due to free radicals; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 604-620.

²⁵ Baud, L.; Ardaillou, R.: Involvement of reactive oxygen species in kidney damage; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 621-629.

²⁶ Ryrfeldt, Å.; Bannenberg, G.; Moldèus, P.: Free radicals and lung disease; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 588-603.; Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 679-684.

²⁷ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 685.

²⁸ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 761-766.

²⁹ Jackson, M. J.; O'Farrell, S.: Free radicals and muscle damage; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 630-641.

³⁰ Nohl, H.: Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 653-667.

³¹ Kelly, F. J.: Free radicals disorders of preterm infants; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 668-678.

³² Evans, P.H.: Free radicals in brain metabolism and pathology; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 577-587.; Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 721-735.

³³ Halliwell, Barry; Gutteridge, John M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2005, str. 736-759.

Za zdravo in dolgo življenje potrebujemo podporo obeh vrst dejavnikov. Prva skupina odpravlja negativnosti, ki so vir bolezni in nas prezgodaj izčrpajo. Na osnovi teh dejavnikov vec osebkov neke vrste doseže normalno življenjsko dobo in povprečna starost neke skupine se podaljša. Druga skupina dejavnikov pa spodbudite obrambne mehanizme pred prostimi radikali, ki jih obicajno ne aktiviramo. Gre za posebno učinkovite mehanizme, ki zato uspejo (ob drugih normalnih pogojih) celo podaljšati zgornjo mejo trajanja življenja.

Danes je onesnaževanje vecje kot nekoc. Če želimo živeti dolgo in zdravo, je v teh pogojih nujno aktivirati tudi te »ekstra« obrambne dejavnike, obenem pa ne zanemarjati dejavnikov prve skupine. Naj zato na kratko osvetlimo vsako od njiju.

Dejavniki, ki preprečujejo skrajševanje življenjske dobe

Vsak od nas v glavnem ve, kaj skrajšuje življenje: strupi, ki prihajajo »od zunaj« in pomanjkanje vitaminov in drugih esencialnih hranil v prehrani.

Z vidika celice je zunanji strup vsaka toksična snov, ki pride vanjo iz medcelicnega prostora. Zunanji vir toksicnosti so zato kajenje, strupi iz ozracja, konzervansi iz industrijske hrane, zaradi kuhanja unicena hraniva, pa tudi toksini iz debelega crevesa in ne nazadnje posledice psihicnega stresa (stresni hormoni oksidirajo in sprožijo nastajanje prostih radikalov). Sprostitev, pocitek, telesno gibanje v naravi, pitje vode, higiena debelega crevesa in telesa sploh, izogibanje sončni pripeki..., skratka življenje v skladu z naravo, zmanjšuje zunanje vire prostih radikalov. »Ni novega«, boste dejali, »a kako naj v tem onesnaženem svetu, ob dejstvu, da smo vecino dneva v službi... zagotovimo cim bolj naravno življenje«. Naše možnosti so tu omejene. Zato je potrebno obrambo pred prostimi radikali podpreti z antioksidantsko bogato hrano.

Veliko je medicinskih študij, opravljenih na živalih in ljudeh o pomenu vitaminov, med katerimi sta najboljša antioksidanta vitamin E in vitamin C. Ko so v preizkusih uporabljali loceno vsakega od njiju pa niso dobili prepričljivih dokazov v njihovi učinkovitosti, zlasti ko gre za sintetične antioksidante (Poljšak).³⁴ Hrana naj vsebuje naravne vitamine ter dovolj rudnin, fito elementov in drugih snovi, brez katerih ni njihovega učinkovitega delovanja (Gey, Dianzani, Chow).³⁵ Le tako je telo sposobno ustvariti tudi tiste antioksidante, ki jih samo tvori (Golden, Ramdath).³⁶ Hrana naj bo torej cim bolj polnovredna in toplotno neobdelana. Sodobna znanost tako potrjuje nacela naravne higijene, ki zagovarja cim bolj surovo, svežo, biološko pridelano hrano.

A v 21. stoletju se resno postavlja vprašanje, kje tako hrano dobiti? Študije na jabolkih in paradizniku so na primer pokazale da se je od leta 1914 do 1992 vsebnost posameznih vitaminov in mineralov zmanjšala od 7% do 84% (Buhac).³⁷ Razširjeno je iskanje in uporaba prehransko zelo bogatih rastlin, kar je ob moderni »prazni« hrani nujno. Vendar ima tudi dopolnjevanje hrane z antioksidanti svoje meje učinkovitosti, zlasti v onesnaženem okolju.

Na Biotehnicni fakulteti Univerze v Ljubljani so eksperimentalno dokazali, da vitamina C in E, ki ju še kako potrebujemo, v kombinaciji z železom in bakrom ne varujeta vec pred prostimi radikali, pac pa zacneta delovati pro- oksidativno (Poljšak, Raspor et al).³⁸ Pa tudi že samo prevelike kolicine

³⁴ Poljšak, Borut; Erjavec, Marko; Likar, Kristina; Pandel Mikuš, Ruža: Uporaba vitaminskih in mineralnih pripravkov v prehrani. – Obzor Zdr N, 40 (2006), str. 8.

³⁵ , Dianzani, Mario Umberto: Dietary Prooxidants; in Dreosti, Ivor E. (editor): Trace Elements, Micronutrients, and Free Radicals (1991), Chapter 4; Chow, Ching K.: Vitamins and Related Dietary Antioxidants; in Dreosti, Ivor E. (editor): Trace Elements, Micronutrients, and Free Radicals (1991), Chapter 6; Gey, K. F.: Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease; in Cheeseman, K. H.; Slater, T.F. (editors): Free Radicals in Medicine; British Medical Bulletin (1993) Vol. 49, No 3. pp. 679-699.

³⁶ Golden, Michael H. N.; Ramdath, Dan D.; Golden, Barbara E.: Free Radicals and Malnutrition; in Dreosti, Ivor E. (editor): Trace Elements, Micronutrients, and Free Radicals (1991), Chapter 9 str. 203.

³⁷ Poljšak, Borut; Erjavec, Marko; Likar, Kristina; Pandel Mikuš, Ruža: Uporaba vitaminskih in mineralnih pripravkov v prehrani. – Obzor Zdr N, 40 (2006), str. 8.

³⁸ Poljšak, Borut; Erjavec, Marko; Likar, Kristina; Pandel Mikuš, Ruža: Uporaba vitaminskih in mineralnih pripravkov v prehrani. – Obzor Zdr N, 40 (2006), str. 8.; Raspor, P.; Plesnicar, S.; Gazdag, Z., Pesti, M., Miklavcic, M., Lah B., Logar-Marinšek, Poljšak, B.: Prevention of intracellular oxidation in yeast: the role of

nekaterih vitaminov (vitamin C, SOD) so lahko vzrok, da zacnejo delovati kot oksidanti (Poljšak, Gredilla, Barja).³⁹

Skrb za čisto okolje in hrano, bogato s potrebnimi hranili, je življenjska nuja. A preizkusi z živalmi, ki so živele v higiensko neoporečnih razmerah in z idealno prehrano so pokazali, da ti dejavniki ne spodbudijo dovolj najmočnejših obrambnih potencialov in zato ne podaljšujejo življenjske dobe posameznikov.

Dejavniki, ki podaljšujejo zgornjo mejo življenjske dobe

Za preživetje v onesnaženem 21. stoletju so pomembne najnovejše raziskave o dejavnikih, ki nas najbolj zaščitijo pred prostimi radikali in zato podaljšujejo maksimalno življenjsko dobo. V to skupino dejavnikov uvrščamo post in (verjetno) povečevanje reduktivnosti (pitne) vode.

a) zmanjševanje kaloričnosti užite hrane

Omejevanje kalorične vrednosti prehrane je do sedaj edina nesporno ugotovljena metoda, ki povišuje tudi zgornjo starostno mejo in ne le povprečne (Gredilla, Barja)⁴⁰. Obstaja veliko eksperimentov na različnih vrstah živali, od enocelice do primatov, ki to potrjujejo (Mattson et al).⁴¹ Medtem ko z antioksidanti poskušamo nevtralizirati proste radikale po njihovem nastanku, pa s postom posežemo v sam koren problema - zavremo nastajanje prostih radikalov na samem začetku toka njihovega nastajanja v mitohondrijih (Mattson et al, Spindler et al, Gredilla, Barja)⁴², in zato tudi dejavniki, ki izvirne proste radikale spremenijo v še škodljivejše, nimajo velikega škodljivega učinka. Tu je bistvo učinkovitosti postenja.

Stradanje pa tudi okrepi lastno/endogeno antioksidantsko zaščito organizma in popravljalne mehanizme. Post je sicer stres, saj se ob zmanjšanju kalorij očitno poveča raven stresnih hormonov v organizmu (Mattson et al).⁴³ A drugače kot pri drugih vrstah stresov, pri katerih telo najprej doživi škodo (zaradi kake strupene snovi, ki povzroči proste radikale) in šele potem »požene« antioksidantsko obrambo, je post tako huda preživetvena nevarnost, da se v organizmu sproži vsesplošen alarm in začne porajati antioksidante in druge zaščitne snovi že preventivno - še preden telo napadejo prosti radikali. Tako doživimo korist ne le v času posta, ko je prostih radikalov bistveno manj, pač pa tudi po njem (ko spet nastajajo prosti radikali), ker imamo boljšo zaščito.

Najnovejše raziskave torej potrjujejo higienistično tezo o koristnosti postenja. Prinašajo pa tudi nova spoznanja, ki omogočajo, da stare tehnike postenja nadgradimo z novimi prijemi, ki so v novih pogojih priporočljivi, saj omogočajo večjo varnost ter manj stresa in napora.

vitamin E analogue, Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylkroman-2-carboxyl acid). – Cell Biology International 29 (2005) 57-63.

³⁹ Poljšak, Borut; Erjavec, Marko; Likar, Kristina; Pandel Mikuš, Ruža: Uporaba vitaminskih in mineralnih pripravkov v prehrani. – Obzor Zdr N, 40 (2006), str. 8.; Gredilla, Ricardo; Barja, Gustavo: Mitochondrial oxidative stress and caloric restriction; in Mattson, Mark P. (editor): Energy metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14, str. 109.

⁴⁰ Gredilla, Ricardo; Barja, Gustavo: Mitochondrial oxidative stress and caloric restriction; in Mattson, Mark P. (editor): Energy metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14, str. 109.

⁴¹ Mattson, Mark P. (editor): Energy Metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14

⁴² Spindler, Stephen R.; Dhahbi, Joseph M.; Mote, Patricia L.: Protein turnover, energy metabolism, aging, and caloric restriction; in Mattson, Mark P. (editor): Energy metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14, 69-85; Mattson, Mark P.; Duan, Wenzhen; Wan, Ruiqian; Guo, Zhihong: Cellular and molecular mechanisms whereby dietary restriction extends healthspan: a beneficial type of stress; in Mattson, Mark P. (editor): Energy metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14, 87-103; Gredilla, Ricardo; Barja, Gustavo: Mitochondrial oxidative stress and caloric restriction; in Mattson, Mark P. (editor): Energy metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14, 105-122.

⁴³ Mattson, Mark P.; Duan, Wenzhen; Wan, Ruiqian; Guo, Zhihong: Cellular and molecular mechanisms whereby dietary restriction extends healthspan: a beneficial type of stress; in Mattson, Mark P. (editor): Energy metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14., str. 91.

b) povečevanje reduktivnosti biološkega okolja

Novе raziskave dajejo upanje, da ima podoben učinek kot post tudi močno znižanje ravni reduktivnosti (zelo negativna raven ORP) tekocine v mitohondrijih.

Izhodišče za raziskovanje v tej smeri so bili eksperimenti, ki sta jih opravila dr. G. Barja in dr. Herrero (1998⁴⁴) na podganah in golobih. Ko sta znižala redoks potencial (ORP) v prvem sklopu (kompleksu I) elektronske transportne verige in dosegla povsem reducirano stanje v njem, se je raven proizvedenega vodikove peroksida skrajno znižala. Na osnovi tega sta dr. R. Gredilla in dr. G. Barja zasnovala domnevo: »da bi nižje ravni reduktivnosti kompleksa I lahko predstavljale mehanizem za znižanje nastajanja prostih radikalov pri dolgo živceih živalih«⁴⁵

Reduktivnost biološkega terena v bistvu pomeni, da mora biti voda, v kateri potekajo biološki procesi, »živa«, bogata z antioksidantskim vodikom. Živi (sveži) zelenjavni in sadni sokovi niso dovolj reduktivni, da bi spodbudili take procese v mitohondrijih (ORP ni nižji od – 250 mV). Nove možnosti so se odprle z umetnimi reduktivnimi vodami.

Leta 1958 so na Japonskem proizvedli za potrebe gospodinjstev in bolnišnic prvo napravo za elektrolizo vode, s katero vodo locijo na kislo in bazično komponento. Slednja ima tudi zelo negativen redoks potencial (ORP). Vrednosti ORP, manjše od nič, so kazalec reduktivnosti materije – sposobnosti oddajati elektrone, pozitivne pa oksidirano. Po deklaraciji proizvajalca je možno z njo pridobiti reduktivno vodo z ORP do – 350 mV, po meritvah dr. Barbica pa celo precej bolj reduktivno.

Na osnovi študij o netoksičnosti in učinkovitosti z elektrolizo pridobljene vode je leta 1966 japonsko ministrstvo za zdravje priznalo tem strojem status medicinskih naprav. Danes jih je možno kupiti v skoraj 30 deželah sveta, med njimi tudi v Sloveniji. Osebnost te vode nismo preizkušali, saj njena struktura ni taka kot v živih organizmih. Obstaja pa vrsta znanstvenih člankov o njenih antioksidantskih in zdravstvenih učinkih (Hanaoka, Kim, Yokoyama).⁴⁶ Dr. P. Flanagan poroča, da so miši, ki so jo uživale v preizkusih na Japonskem, dosegle daljšo življenjsko dobo (Paljevec).⁴⁷

Druga smer tovrstnih raziskav poteka na vodah, oživiljenih z mineralnim prahom FHES, o katerem smo že večkrat pisali. Naj zato omenim le najnovejše izsledke o magnezijevi varianti tega produkta, ki je na trgu dosegljiv od leta 2004. Sistematične meritve dr. Barbica kažejo, da je z njim možno doseči ORP vode celo do -820 mV. Študija iz leta 2006 dr. Flanagan in dr. Stephanson kaže, da je netoksičen tudi v visokih koncentracijah (v tem se loci od mnogih drugih antioksidantov) in da povečuje (povprečno) življenjsko dobo preučevanih celic. To je spodbudilo dr. P. Jamnikovo in dr. B. Poljšaka z Univerze v Ljubljani, da sta pod vodstvom prof. P. Rasporja na Biotehnični fakulteti začela raziskavo učinka FHES (Mg) na glivicah kvasovkah. Prvi rezultati kažejo, da tako reducirana voda v celicah kar petkratno zmanjša škodo, ki jo povzročajo prosti radikali. Za sedaj še ni znanstvene potrditve izjave dr. Flanagan, da se s tako oživljeno vodo večkratno podaljša zgornja meja življenjske dobe celic.

(prihodnjic: Hrana in post ob zori življenja)

Koper, avgust 2006, za Auro

Dr. Iztok Ostan v sodelovanju z dr. Borutom Poljšakom in Alberto Ostan

⁴⁴ Barja, G., Herrero, A.: Localization at complex I and mechanism of the higher free radical production of brain nonsynaptic mitochondria in the short-lived rat than in the longevous pigeon. – J. Bioenerg. Biomembr., 30/ 1998, str 235-243; navedeno po 032, str. 109.

⁴⁵ Gredilla, Ricardo; Barja, Gustavo: Mitochondrial oxidative stress and caloric restriction; in Mattson, Mark P. (editor): Energy metabolism and Lifespan Determination; Advances in cell aging and gerontology (2003) Vol. 14, 105-122.

⁴⁶ Hanaoka, K. et al.: The mechanism of the enhanced antioxidant effects against superoxide anion radicals of reduced water produced by electrolysis. – Biophysical Chemistry 107 (2004), 71-82. ; Kim, Jin-Man; Yokoyama, Kazuhito: Effects of Alkaline Ionized Water on Spontaneously diabetic GK-rats fed Sucrose. - Korean J. of Lab. Anim. Sci. 13(2) (1997), str. 187-190.

⁴⁷ Paljevec, Andreja: Zakaj ljudje jedo kremen? Pogovor z dr. Patrickom Flanaganom. – Misteriji: št. 143/2005.