

ANTIOXIDANTS: DEFINITIONS, MECHANISMS AND HEALTH BENEFITS

Leon SCHMIDT*

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: leon.schmidt01@e-uvv.ro

Received 19 August 2021; accepted 3 September 2021

ABSTRACT

Oxidative stress at a molecular level, which is caused by an overproduction of free radicals, causes toxic effects on substrates such as proteins, lipids, or DNA. Over time, the influence of reactive oxygen and nitrogen species (ROS/RNS) will be noticeable in the form of diseases such as neurodegenerative diseases, diabetes, autoimmune diseases, and cancer. There is a chemical solution for these oxidative conditions, namely the antioxidants - especially the natural ones. Because of this, antioxidants have gained popularity in recent decades. A great advantage of natural antioxidants is their passive intake through the consumption of various fruits, vegetables, or teas that are remarkably rich in anthocyanins, flavonoids, or carotenoids, all substances with major antioxidant potential. However, there are other antioxidants worth mentioning, such as vitamins, enzymes, and synthetic antioxidants. Aiming to explore antioxidants, researchers began studying them as early as the last century and then testing their hypotheses by conducting randomised clinical trials. In the materials and methods part of this paper, a case study is conducted in order to observe the potential effects of probably the most popular nutritional supplements with major antioxidant potential, vitamin C and vitamin E, to provide a scientific perspective upheld by related clinical evidence.

KEYWORDS: *antioxidants, oxidative stress, vitamin C, vitamin E, cardiovascular disease*

Informații generale

Antioxidanții, și în special efectele lor benefice asupra sănătății umane, au fost în ultimul deceniu un subiect extrem de popular și mediatizat. Nu doar cercetătorii din sferile medicale sau adiacente acestora au fost interesați de noile „molecule miraculoase”, ci și pentru publicul larg au reprezentat o noutate uluitoare, amintind aici mai ales oamenii care preferă calea suplimentelor naturiste pentru tratarea unor boli, mai mult sau mai puțin serioase, în favoarea tratamentelor clasice bazate pe diferite substanțe medicamentoase, dar și medicii care caută să îmbine beneficiile ambelor metode, administrând pacienților lor un tratament combinativ (Rajendran et al., 2014).

Chiar dacă de multe ori se folosește termenul „antioxidant” atunci când se dorește dovedirea eficacității unui supliment nutritiv sau este pur și simplu adăugat pe post de adjectiv echivalent cu noțiunea de sănătos, adevărul este că în ziua de astăzi se abuzează de acest termen în scopul unui marketing fraudulos, persoana țintă fiind omul de rând. În sine, cuvântul „antioxidant” reprezintă o simplă proprietate chimică a unor molecule, de obicei de origine vegetală, care sunt capabile să inhibe sau întârzie diferite procese de oxidare (Sindhi et al., 2013). Extrem de similară este și definiția dată de Halliwell și Gutteridge, care în 1995 propun că un antioxidant este „orice substanță care la o concentrație scăzută este capabilă să oprească sau încetinească semnificativ oxidarea unui substrat”. Considerând această definiție, ne putem da seama că în principiu, antioxidanții combat starea oxidativă (numită și stres oxidativ) căreia îi se supune deseori corpul uman, fie din cauza unor factori interni precum stările inflamatorii, sau din cauza factorilor externi, precum substanțele toxice ingerate sau respirate (Lobo et al., 2010).

Definirea stresului oxidativ, a radicalilor liberi și a prooxidanților

Starea – sau stresul – oxidativ, care este cauzat în principiu de o concentrație prea mare de radicali liberi, joacă un rol relevant în dezvoltarea bolilor umane, dovadă fiind faptul că acești radicali se manifestă și pot fi regăsiți în concentrații mari în majoritatea situsurilor active de cancer, artrită reumatoidă, astm, scleroză multiplă, ulcer, boala Crohn, diabet sau alte boli inflamatorii, pe lângă cele neurodegenerative precum Alzheimerul sau boala Parkinson (Rajendran et al., 2014). Radicalii liberi sunt reprezentați de substanțele chimice care conțin electroni fără pereche, ceea ce le conferă acestor molecule o stare mai puțin stabilă, dar mult mai reactivă, exemplele cele mai des întâlnite fiind OH^\cdot , O_2^\cdot și NO^\cdot (Betteridge, 2000). Mai departe, se vor folosi termenii ROS și RNS (Reactive Oxygen Species și Reactive Nitrogen Species – specii reactive de oxigen și specii reactive de azot), care pe lângă acești radicali liberi, mai includ și alte substanțe bogate în oxigen și azot, foarte reactive, precum H_2O_2 sau HOCl . Chiar dacă substanțele menționate participă de multe ori la dezvoltarea unor boli umane, trebuie menționat și subliniat faptul că acest fenomen se întâmplă doar în cazul unui exces de ROS sau RNS, când nu mai există un echilibru bine-stabilit dintre oxidare și antioxidanți, deoarece în rest, când echilibrul este menținut, speciile reactive de oxigen și azot joacă roluri foarte importante în diferite procese fiziologice ale celulei, precum răspunsuri la factori de creștere, răspunsuri ale sistemului imunitar sau procese apoptotice (Seifried et al., 2007). O altă noțiune care se va mai folosi de-a lungul acestui text și merită definită din acest motiv este termenul de „prooxidant”, o substanță care induce oxidarea unui sistem și poate fi motivul

unui stres oxidativ. Trebuie totuși înțeles că asemeni termenului de antioxidant, prooxidant se referă mai mult la o capacitate chimică a unei substanțe decât la o categorie de aliment sau moleculă. Astfel, prooxidanții includ toți radicalii liberi, care sunt prin definiție incluși în ROS și RNS, dar câteodată și substanțe care se consideră a fi antioxidanți, ca de exemplu vitamine sau diferiți polifenoli, care pot demonstra capacități prooxidative în condiții aparte, așa cum este de exemplu vitamina C când se leagă de cupru sau fier, reducând fierul de la Fe^{3+} la Fe^{2+} , care la rândul său interacționează cu peroxid de hidrogen și duce la formarea de radicali hidroxil, sau cum sunt flavonoizii la care fiecare flavonoid are un alt mod de a interacționa cu mediul său înconjurător (Carocho & Ferreira, 2013).

Surse de antioxidanți

Omul își mărește aportul de antioxidanți în principiu prin dietă sau consumul de plante medicinale, surse importante fiind mai ales fructele, legumele, ciupercile, condimentele sau plantele medicinale tradiționale (Xu et al., 2017). Carlsen et al. au publicat în 2010 un compendiu pentru diferitele surse de antioxidanți, trecând în revistă valorile potențialului antioxidant, folosind metoda FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), pentru peste 3000 de alimente, băuturi, condimente, ierburi și suplimente nutritive. Pentru exemplificare, s-a calculat media rezultatelor pentru fiecare categorie de aliment în parte, și a reieșit faptul că suplimentele nutritive și vitaminele au cea mai mare capacitate antioxidantă, urmată de plantele din medicina tradițională, condimente și fructele de pădure. Dintre fructele de pădure, măceșele uscate au prezentat cea mai mare valoare, la categoria condimentelor a câștigat praful de cuișoare primul loc, iar per ansamblu valoarea cea mai mare de capacitate antioxidantă nu a fost înregistrată la vitamine și suplimente nutritive, în mod interesant, ci la plantele medicinale, unde latexul de *Croton lechleri* a prezentat o valoare de 2897 mmol conținut antioxidant/100g, cu mult peste oricare altă valoare din acest studiu (Carlsen et al., 2010).

Clasificarea antioxidanților

Pentru ușurarea comunicării și răspândirii informațiilor, cercetătorii au ales să clasifice antioxidanți în funcție de mai mulți parametri, care ar fi (Zehiroglu & Ozturk Sarikaya, 2019):

- În funcție de natura antioxidanților, aceștia pot fi sintetici (ex. BHT – Butilhidroxitoluen) sau naturali (ex. Polifenolii plantelor)
- În funcție de origine față de corpul uman, se împart în endogeni (din om - enzime) sau exogeni (din plante)

- În funcție de proveniența lor enzimatică se categorizează în enzimatici (ex. SOD) sau non-enzimatici (ex. Vitamine)
- În funcție de solubilitatea lor, există liposolubili și hidrosolubili

Deoarece substanțele cu potențial antioxidant provin în mare măsură de la plante, voi insista de-a lungul acestei lucrări mai ales pe acestea. Antioxidanții naturali se pot subclasa în funcție de solubilitatea, respectiv afinitatea lor pentru apă, în hidrosolubili – categorie din care fac parte polifenolii, probabil cei mai cunoscuți compuși de origine vegetală, și liposolubili – categorie reprezentată mai ales de carotenoizi (Xu et al., 2017).

Polifenolii reprezintă o categorie extrem de mare de substanțe – alcătuind cea mai mare grupă de metaboliți secundari ai plantelor – și include fenoli simpli, flavonoizi, antocianine sau catechine, substanțe cu care ne întâlnim mai ales în dieta noastră, fie prin consumul direct de fructe și legume, fie prin ceaiuri, ciocolăți sau alte alimente procesate și semi-procesate (Dai & Mumper, 2010). Carotenoizii includ alfa și beta carotenul, licopen, luteina și multe alte substanțe (Xu et al., 2017). Importanța acestor substanțe nu este de neglijat, deoarece reprezintă precursori ai retinolului – vitaminei A, dar și pentru că pot prezenta o anumită activitate antioxidantă. Totuși mecanismele exacte ale carotenoizilor în sensul capacității lor antioxidante nu a putut fi încă explicat în totalitate (Fiedor & Burda, 2014).

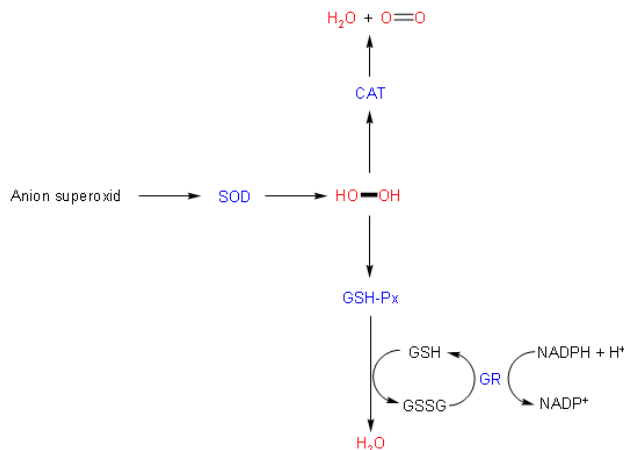


FIG. 1. Mecanismele de reacție ale unor enzime cu funcție antioxidantă (Cu font albastru – enzimele; cu font roșu – produșii de reacție)

Alți antioxidanți cunoscuți și importanți de menționat ar fi SOD (Superoxiddismutaza), o enzimă proprie corpului animal care ajută la

transformarea anionilor superoxid în peroxid de hidrogen și exercită astfel o activitate antioxidantă (Younus, 2018), și GSH-Px (Glutation peroxidaza), care transformă apa oxigenată în H_2O , dar și CAT (Catalaza) care la fel, transformă peroxidul de hidrogen în apă și o moleculă de O_2 , așa cum se poate observa și în figura 1.

Mecanismul de funcționare al antioxidantilor

În principiu, substanțele cu rol antioxidant se comportă ca „eliminatori” ai radicalilor liberi prin donări de electroni și molecule de hidrogen sau comportându-se ca agenți de chelare a metalelor și inhibitori enzimatici (Lobo et al., 2010). În general, se descriu două principii prin care un antioxidant poate acționa (Lobo et al., 2010):

1. Antioxidantul donează electroni către radicalul liber pentru a-l stabiliza și a-l face mai puțin reactiv.
2. Antioxidantul inhibă moleculele inițiatoare ale speciilor reactive de oxigen și azot prin stingerea catalizatorului de inițiere a lanțului, fie donând electroni sau chelând ioni metalici, sau chiar regulând expresia genetică a acestora.

Pentru a intra în detaliu și asigura înțelegerea acestor mecanisme, se apelează la clasificarea făcută înainte, împărțind antioxidanții în enzimatici și non-enzimatici. Referitor la antioxidanții enzimatici, aceștia se împart în două categorii, apărători enzimatici primari și secundari. Cei primari sunt de fapt cei menționați mai sus, și anume glutacion peroxidaza, care donează doi electroni pentru a reduce peroxizi care pot fi substrăți ai reacției Fenton; catalaza care transformă peroxidul de hidrogen în apă cu o eficiență incomparabilă, o singură moleculă de catalază fiind capabilă să transforme 6 miliarde de molecule de apă oxigenată; dar și superoxid dismutaza, care transformă ioni superoxid în peroxid de hidrogen, deci substrăți pentru catalază și glutacion peroxidază (Carocho și Ferreira, 2013). Antioxidanții apărători enzimatici secundari sunt glutacion reductaza și glucozo-6-fosfat dehidrogenaza. Glutacion reductaza reduce antioxidantul glutacion din starea sa oxidată în starea sa redusă, astfel încât acesta este din nou capabil să transforme peroxidul de hidrogen în apă, cu ajutorul glutacion peroxidazei. G6PD este capabil să regenereze NADPH din NADP, creând un mediu reducător (Carocho & Ferreira, 2013). Antioxidanții non-enzimatici sunt împărțiți și ei pe categorii, existând antioxidanți endogeni și exogeni. Cei endogeni sunt reprezentați de vitamina A, sau retinol, care are capacitatea de a se lega de radicali peroxil, coenzima Q10 care previne formarea de radicali peroxil lipidici, acidul uric care previne liza eritrocitelor, dar și glutacionul, care este un tripeptid ce protejează celula de radicali liberi. Chiar dacă acești antioxidanți sunt foarte eficienți, deseori capacitatea lor nu este suficientă, fiind nevoie de o

sursă de antioxidanți exogeni proveniți din dietă. Din această categorie fac parte acidul ascorbic, tocoferolii, vitamina K, flavonoizi, acizi fenolici și carotenoizii, care prezintă capacități de eliminare a radicalilor liberi fie prin donare de electroni sau atomi de hidrogen, chelarea ionilor metalici, sau prin alte mecanisme care necesită încă explorare (Carocho & Ferreira, 2013).

Seifried și colegii (2007) consideră că speciile reactive de oxigen (ROS) reprezintă un paradox prin simpla lor funcționalitate biologică: Pe de o parte sunt molecule importante care ajută sistemul imunitar în combaterea unor patologii, mediază semnalarea celulară și joacă un rol esențial în procesele de apoptoză, însă pe de altă parte nu este de neglijat potențialul lor dăunător, interacționând și distrugând multe macromolecule, și rolul lor în dezvoltarea unor boli. Chiar dacă la început se credea că generarea ROS-urilor este aleatorie și extrem de dăunătoare, cercetări ulterioare demonstrează totuși că formarea acestora este un proces fiziologic absolut normal, fiind o consecință a metabolismului aerobic, așa cum de exemplu cei mai des întâlniți ROS – radicalul superoxid, peroxidul de hidrogen și radicalul hidroxil – sunt produși în continuu de către mitocondrii. Doar în cazul în care homeostazia oxigenului (echilibrul dintre oxidanți și antioxidanți) devine improprie se poate ajunge la daune cauzate de surplusul de radicali liberi.

Se poate considera un adevăr general valabil că excesul reacțiilor cauzate de radicalii liberi produce efecte adverse, care se acumulează cu timpul în corpul uman. O astfel de acumulare se consideră normală, mai ales odată cu vârsta. Totuși, pe lângă aceste procese relativ normale, mai există alți factori de origine genetică sau de mediu care pot contribui și ei în mare măsură la un surplus de radicali liberi, iar reacțiile aferente acestora se vor manifesta la un moment dat în viața omului sub forma unor boli precum cancerul sau ateroscleroza, boli care în mod evident sunt catalizate în prezența unui număr mare de radicali liberi. Spre exemplu, inițierea și promovarea celulelor canceroase este puternic asociată cu niște defecte cromozomiale, iar formarea tumorilor se crede a fi asociată cu reacțiile radicalilor liberi, ca de exemplu radiații de ionizare. De asemenea, s-a propus ipoteza corelării consumului ridicat de lipide cu ratele crescute de deces din cauza unor forme de cancer de sân, ovare sau rect, legătura dintre ele fiind explicată printr-o rată crescută de peroxidare lipidică, cauzată de radicalii liberi. Același mecanism se crede inculpat și în cazul aterosclerozei, unde lipidele provenite dintr-o dietă bogată în grăsimi reacționează cu antioxidanții în cadrul pereților arteriali (Lobo et al., 2010).

Deoarece se postulează o listă întreagă de boli care fie se consideră a fi demarate de excesul de radicali liberi, fie catalizate și favorizate de aceștia, oamenii de cercetare au început de mai multe decenii să experimenteze cu

administrarea unor substanțe care ar putea echivala excesul ROS și RNS cu scopul de a crea din nou un echilibru în acest sens. Substanțele folosite, evident că aveau o activitate antioxidantă puternică. Cu scopul de a determina eficacitatea antioxidantilor naturali în sistemele dominate de stres oxidativ, am ales un trial clinic randomizat, orbit și controlat placebo, care studiază efectele unei suplimentări cu substanțe antioxidante în diferite grupuri de oameni.

Vitaminele C și E în profilaxia bolilor cardiovasculare la bărbați (The Physicians' Health Study II – Sesso et al., 2008) – Studiu de caz

Acest trial clinic se bazează pe rezultatele unor studii anterioare care sugerează potențialele efecte benefice ale vitaminelor C și E împotriva evenimentelor cardiovasculare la bărbați, și a încercat să descrie aceste rezultate pe termen lung, incluzând și oameni din afara grupei de risc pentru boli cardiovasculare, și testând efectele unei monoterapii cu vitamina C într-una dintre grupe, ceea ce nu s-a mai încercat până la data respectivă.

Referitor la detaliile de desfășurare ale studiului, acesta a avut un design randomizat, controlat placebo, având o orbire dublă. Studiul a început în 1997 și s-a finalizat 10 ani mai târziu. Au participat peste 14.600 de medici, cu vârsta medie de peste 50 de ani, dintre care 754 (5,1%) au suferit de boli cardiovasculare. Intervenția a constat din 400 IU (International Units) de vitamina E în fiecare a doua zi, și 500mg vit. C zilnic. Parametrii mășurați au fost un set de evenimente cardiovasculare, precum infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal și deces prin boli cardiovasculare. Cei 14.641 de medici au fost împărțiți randomizat în 4 grupe așa cum este reprezentat în tabelul 1:

TABEL 1. Împărțirea subiecților de studiu pe grupe

Numărul crt. al grupei	Vitamina C	Vitamina E
1.	500mg/zi	400IU/două zile
2.	500mg/zi	Placebo
3.	Placebo	400IU/două zile
4.	Placebo	Placebo

Aderarea participanților la tratamentele prescrise a fost de peste 70%, chiar și după o medie de 8 ani.

Referitor la rezultatele studiului, importanți au fost parametrii care țineau de evenimente cardiovasculare majore, precum infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal și chiar decesul prin boli cardiovasculare. Incidențele raportate au fost de asemenea verificate clinic, cu acordul participanților sau al membrilor acestora de familie. De asemenea s-au

considerat relevante din punct de vedere statistic doar rezultatele care aveau valoarea $p < 0.05$.

Rezultatele studiului, opinia cercetătorilor și posibilele direcții de viitor sunt prezentate mai jos.

Vitaminele C și E în profilaxia bolilor cardiovasculare la bărbați (The Physicians' Health Study II – Sesso et al., 2008) – Studiu de caz

Deoarece conform unui sondaj făcut în anul 2000, 12.4% din populația americană consumă în mod regulat suplimente nutritive bazate pe vitaminele C și E, și știind că valoarea pieții vitaminelor sub formă de suplimente este de ordinul miliardelor de dolari, se poate ipotetiza că suplimentarea cu vitamine posedă o influență mare asupra sănătății, chiar dacă efectele pe termen lung nu au fost încă suficient cercetate. De asemenea, făcând minimul de cercetare, multe articole științifice susțin că mulți antioxidanți, printre care și vitaminele C și E, au efecte pozitive împotriva riscului de boli cardiovasculare, captând radicalii liberi sau deactivând ioni ai oxidării. În ciuda acestor informații, rezultatele multor studii clinice care vizează aceste două vitamine sunt contradictorii, rezultatele variind de la lipsa unei asocieri inverse, până la rezultate pozitive și relevante din punct de vedere statistic și clinic. De aceea, Sesso et al. au hotărât să înceapă acest trial clinic pe o perioadă de 10 ani, incluzând peste 14.600 de medici de sex masculin, cu scopul de a furniza informații noi și relevante privind eficiența vitaminelor C și E împotriva riscului de boli cardiovasculare. În cadrul studiului multianual, s-au înregistrat și confirmat 1245 de evenimente cardiovasculare majore, dintre care 511 cazuri de infarct miocardic, 464 cazuri de accident vascular cerebral și 509 decese cauzate de astfel de evenimente. Mai departe a fost determinată incidența evenimentelor cardiovasculare din două ipostaze, prima făcând referire la consumul de vitamina E, iar a doua la administrarea de vitamina C.

În cazul administrării vitaminei E incidența/riscul evenimentelor cardiovasculare majore a fost de 10.8/1000 de ani de persoană (person-years) în cazul grupei test, și 10.9/1000 de ani în cazul grupei placebo. Valoarea p -ului a fost de 0.86, clar respingându-se ipoteza alternativă și acceptându-se cea nulă, și anume că suplimentarea de vitamina E pe o perioadă îndelungată de timp nu a arătat efecte în scăderea riscului de accidente cardiovasculare majore. În mod interesant, singurul rezultat relevant din punct de vedere statistic a fost incidența cazurilor de AVC hemoragic, care a fost într-o relație directă cu suplimentarea de vitamina E, existând 39 astfel de cazuri în grupa de tratament și doar 23 în grupa placebo ($p=0.04$). În același context, nu s-au putut observa rezultate semnificative nici pentru ratele de moarte din cauze cardiovasculare ($p=0.43$) sau rata totală de mortalitate ($p=0.15$). De asemenea, nu s-a putut stabili vreun efect de profilaxie pentru accidentele

cardiovasculare majore în urma consumării de vitamina E. Nici în populația cu evenimente precedente nu s-a putut observa o diferență relevantă.

Referitor la administrarea vitaminei C, rata de eveniment cardiovascular major a fost aceeași ca și pentru vitamina E (10.8/1000 de ani persoană), având de asemenea o valoare p care să indice irelevanța statistică și să accepte ipoteza nulă ($p=0.91$). Restul parametrilor măsuțați nu au prezentat relevanță clinică sau statistică, asemenea grupului cu vitamina E activă, toate având $p>0.05$. Totuși s-a putut observa o semnificație statistică în urma analizei diferitelor subgrupe și interacțiunilor dintre vitaminele C și E, și anume au prezentat un risc scăzut de infarct miocardic pacienții consumatori de vitamina E spre deosebire de grupele placebo pentru ambele vitamine (HR – hazard ratio: 0.74, 95% CI, 0.58-0.96). Totuși, nu s-a putut observa același efect la grupa cu tratamentul de vitamine C și E active.

Se poate concluda din aceste date, că vitamina C și vitamina E nu au putut reduce riscul de evenimente cardiovasculare majore în bărbați adulți și vârstnici. De asemenea nu s-a putut observa vreo schimbare relevantă a niciunui dintre evenimente în parte. S-a putut observa o creștere a cazurilor de AVC hemoragic în grupa consumatoare de vitamina E.

CONCLUZII

„Antioxidant” nu descrie altceva decât o proprietate chimică a unor molecule care sunt capabile de a inhiba efectele unor specii reactive de oxigen sau azot asupra unor substraturi. Importantă este de asemenea noțiunea antagonistă antioxidantilor, prooxidanții, categorie din care în mod paradoxal pot face parte și unele substanțe pe care le percepem de obicei ca fiind antioxidanți.

Principalele surse de antioxidanți sunt de natură vegetală, deoarece polifenolii, probabil grupul cel mai divers de molecule cu potențial antioxidant major, se găsesc cu precedență în organismele vegetale. Totuși există și alte surse de antioxidanți, cum sunt vitaminele. Inițial, substanțele cu potențial antioxidant erau privite ca niște molecule minune care inhibă prin mecanismele lor relativ simpliste orice radical liber, îndepărtând astfel stresul oxidativ și bolile cauzate de acesta. Ulterior s-a realizat totuși că acești radicali liberi sunt substanțe cu importante roluri fiziologice în viața celulară și moleculară. Este totuși adevărat că dacă se depășește un anumit prag, radicalii liberi în exces pot reprezenta mediul propice pentru dezvoltarea unor boli grave.

De aceea mulți cercetători și-au dedicat viața pentru a cerceta efectele antioxidantilor asupra radicalilor liberi, pentru a stabili dacă ajută la vindecarea, ameliorarea sau chiar profilaxia unor boli. În acest sens, s-a prezentat studiul de caz al trialului clinic randomizat realizat de către Sesso et al. În acel studiu,

care a implicat peste 14.600 de subiecți, s-au măsurat pe o perioadă medie de 8 ani, efectele administrării unor antioxidanți populari, precum vitaminele C și E. Nu s-a putut stabili o relevanță statistică sau clinică între grupul de test și cel placebo atunci când s-au analizat numărul de evenimente cardiovasculare majore ale pacienților implicați.

De asemenea se poate remarca o lipsă a unor studii clinice cu rezultate relevante, cu un număr mare de subiecți, realizate corect. Se deduce nevoia mai multor studii pe tema antioxidanților, cu grupuri cât mai eterogene și vizând o gamă mai largă de boli, pentru a putea da un verdict mai clar în ceea ce privește eficacitatea acestora.

Menționez că am utilizat programul gratuit KingDraw (<http://www.kingdraw.com/indexen?name=index>) pentru a ilustra reacțiile chimice schematizate regăsite în figura 1.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Betteridge D.J. 2000. What is oxidative stress? *Metabolism*.49(2):3–8.
- Carlsen M.H., Halvorsen B.L., Holte K., Bøhn S.K., Dragland S., Sampson L., et al. 2010. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J*. 9:3.
- Carcho M., Ferreira I.C.F.R. 2013. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*. 51:15–25.
- Dai J., Mumper R.J. 2010. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecules*.15(10):7313–52.
- Fiedor J., Burda K. 2014. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. *Nutrients*. 6(2):466–88.
- Halliwell B., Gutteridge J.M. 1995. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med*. 18(1):125–6.
- Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Phcog Rev*. 4(8):118.
- Lü J.M., Lin P.H., Yao Q., Chen C. 2010. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 14(4):840–60
- Rajendran P., Nandakumar N., Rengarajan T., Palaniswami R., Gnanadhas E.N., Lakshminarasiah U., et al. 2014. Antioxidants and human diseases. *Clinica Chimica Acta*. 436:332–47.
- Seifried H.E., Anderson D.E., Fisher E.I., Milner J.A. 2007. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 18(9):567–79.
- Sesso H.D., Buring J.E., Christen W.G., Kurth T., Belanger C., MacFadyen J., et al. 2008. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 300(18):2123–33.
- Sindhi V., Gupta V., Sharma K., Bhatnagar S., Kumari R., Dhaka N. 2013. Potential applications of antioxidants – A review. *Journal of Pharmacy Research*. 7(9):828–35.
- Xu D.P., Li Y., Meng X., Zhou T., Zhou Y., Zheng J., et al. 2018. Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 5;18(1):96.
- Younus H. 2018. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int J Health Sci (Qassim)*. 12(3):88–93.
- Zehiroglu C., Ozturk Sarikaya S.B. 2019. The importance of antioxidants and place in today's scientific and technological studies. *J Food Sci Technol*. 56(11):4757–74.