

STRESS OXY HÓA VỚI BỆNH TẬT

Nguyễn Công Khanh, Nguyễn Hoàng Nam

TÓM TẮT

Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng giữa gốc tự do hay gốc có oxy hoạt động và chất chống oxy hóa. Cơ thể cần một số lượng gốc tự do, gốc có oxy hoạt động cho hoạt động bình thường. Cân bằng giữa sinh và loại bỏ gốc có oxy hoạt động được duy trì bởi chất chống oxy hóa. Chất chống oxy hóa có tác dụng làm chậm hay ức chế hiện tượng oxy hóa. Nguyên nhân chính của stress oxy hóa là nguyên nhân ngoại sinh, như chế độ dinh dưỡng, rượu, stress, môi trường ô nhiễm, khói thuốc, tia xạ, thuốc điều trị, vận động thể lực quá mức hay không đủ. Stress oxy mạn tính tác động tới phân tử sinh học, như peroxide lipid, oxid hóa protein, bất hoạt enzyme, biến đổi DNA, rối loạn điều hòa oxy hóa khử, làm tổn thương tế bào, mô, dẫn đến viêm nhiễm, nhiều bệnh lý và lão hóa. Stress oxy hóa liên quan tới bệnh sinh nhiều bệnh, như ,bệnh thoái hóa thần kinh, ung thư, bệnh tim mạch, bệnh xương-cơ- khớp, rối loạn chuyển hóa, viêm nhiễm mạn tính, bệnh da, bệnh mắt, ở người lớn và trẻ em. Biểu hiện lâm sàng stress oxy hóa đang xảy ra không đặc hiệu, như mỏi mệt, giảm trí nhớ, đau đầu, đau mỏi cơ, khớp, mắt nhìn mờ, hình thành nếp nhăn và bạc tóc. Để phát hiện stress oxy hóa phải dựa vào một số xét nghiệm, như đo lường tiêu thụ oxy, tìm các dấu ấn oxy hóa, phát hiện gốc tự do, và thử nghiệm chất chống oxy hóa. Tránh oxy hóa không cần thiết và tăng cường chất chống oxy hóa đã trở thành chiến lược cho điều trị chống lại tổn thương oxy hóa và dự phòng stress oxy hóa.

Từ khóa: Oxy hóa, stress, gốc tự do, gốc có oxy hoạt động, chống oxy hóa.

ABSTRACT

OXIDATIVE STRESS AND DISEASE

Oxidative stress can be defined as an imbalance between free radicals or reactive oxygen species and antioxidants. A certain amounts of free radicals and reactive oxygen species are required to maintain normal activity. The balance of reactive oxygen species generation and elimination is maintained by antioxidants. Antioxidants are molecules that significantly delay or inhibit oxidation. The main causes of oxidative stress are exogenous source such as diet, alcohol, stress, environmental pollution, smoke, radiation, medication and treatment, excessive or inadequate of physical activity. Chronic oxidative stress affects to biological molecules, as oxidation of lipid, carbohydrate, enzymes, and damage of protein and DNA, altered redox regulation, leading to inflammation, a range of diseases and aging. Oxidative stress is associated with pathogenesis of variety of diseases such as neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, bone-muscular- skeletal diseases, metabolic disorders, chronic inflammation, skin and eyes diseases in adult and children. Clinical manifestations of occurring oxidative stress are not specific such as fatigue, memory loss, muscle

Nhận bài: 20-12-2021; Chấp nhận: 25-2-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Khanh

Địa chỉ: nguyen.congkhanh@yahoo.com.vn

or joint pain, decreased eye light, wrinkles and grey hair. Measurements to detect oxidative stress include oxygen consumption, oxidative markers, free radical detection, and antioxidant assays. Avoiding unnecessary oxidation, and increasing antioxidants become the strategy to protect against oxidative stress damage and oxidative stress prevention.

Key words: Oxidative, Stress, Free radical, Reactive oxygen species, Antioxidant

1. ĐỊNH NGHĨA

Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng giữa gốc tự do hay gốc có oxy hoạt động và chất chống oxy hóa.

Bình thường tế bào cơ thể có khả năng cân bằng trong sản sinh chất oxy hóa và chất chống oxy hóa. Stress oxy hóa xảy ra khi có sự mất cân bằng do tăng nhiều tự do hay gốc có oxy hoạt động và /hoặc giảm chất chống oxy hóa [1].

2. GỐC TỰ DO

Gốc tự do là phân tử có chứa một hay nhiều

điện tử (electrons) ở vòng ngoài của phân tử. Gốc tự do được hình thành bằng cách mất đi, hoặc nhận một điện tử từ một phân tử không phải là gốc, hoặc là làm gãy một cầu nối đa hóa trị của phân tử khác. Gốc tự do có thể tồn tại độc lập, phản ứng hóa học mạnh trong cơ thể, oxy hóa nguyên tử khác (chuyển đi một điện tử của nguyên tử khác), hay oxy khử nguyên tử khác (cho nguyên tử khác một điện tử). Có nhiều dạng gốc tự do, hai nhóm chính là nhóm có oxygen hoạt động (Reactive Oxygen Species: ROS) và nhóm có nitrogen hoạt động (Reactive Nitrogen Species: RNS).

Bảng 1. Các dạng gốc tự do

Gốc có oxy hoạt động	Ký hiệu	Gốc có nitrogen hoạt động	Ký hiệu
Hydroxyl	OH·	Nitric oxide	NO·
Superoxide	·O ₂ ⁻	Nitric dioxide	NO ₂ ·
Hydrogen peoxide	H ₂ O ₂	Peoxynitrate	OONO·
Peroxyl	RO ₂ ·	Nitroxyl anion	NO ⁻
Singlet oxygen	¹ O ₂	Dinitrogen trioxide	N ₂ O ₃
Hypochloric acid	HOCl	Nitrous acid	HNO ₂
Ozone	O ₃		

Gốc tự do có vai trò sinh lý trong cơ thể, như phản ứng xúc tác enzyme, vận chuyển điện tử trong ty lạp thể, tải nạp tín hiệu, hoạt hóa yếu tố sao mã ở nhân, biểu hiện gen, và có tác động chống vi sinh vật. Các gốc superoxid và nitric oxid sản sinh từ bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào tác động đến quá trình thực bào, giúp tế bào hủy diệt vi khuẩn. Tuy nhiên thừa dư nhiều gốc tự do, cũng như gốc superoxide có thể gây tổn hại các tế bào mô xung quanh, khởi động phản ứng viêm, góp phần làm tổn thương oxy hóa phân tử, tế bào, mô, làm phát sinh nhiều bệnh tật và lão hóa [2].

Gốc có oxy hoạt động (ROS) là các phân tử có oxy phản ứng hóa học mạnh trong cơ thể. Phần lớn ROS có nguồn nội sinh trong tế bào, được sản sinh từ ty lạp thể, peroxisome, màng huyết tương, tương bào, qua cơ chế viêm nhiễm, hoạt hóa tế bào miễn dịch, vận động quá mức, thiếu máu cục bộ, stress tâm thần, ung thư, nhiễm trùng và lão hóa. Ngoài ra ROS còn có nguồn ngoại sinh, ngoài tế bào, do chế độ ăn, vận động thể chất, uống rượu, nước - không khí ô nhiễm, stress, ion tia xạ, mất ngủ [4]. Ở trạng thái bình thường, ROS là sản phẩm phụ, ROS có vai trò sinh lý như diệt vi sinh

vật, là thể truyền tin thứ phát (H_2O_2), điều hòa tải nạp và sao mã thông tin, tăng sinh và biệt hóa tế bào. Thừa dư ROS sẽ gây tổn thương oxy hóa các đại phân tử tế bào theo cơ chế trực tiếp hay gián tiếp; oxy hóa lipid, carbohydrate và enzyme; gây tổn thương protein và acid nucleic, dẫn tới làm thương tổn màng tế bào, DNA (đứt chuỗi DNA, đột biến gen, thay đổi biểu hiện gen), và protein (kết tụ, phân đoạn và ức chế enzyme) [5].

Cơ thể cần một số lượng ROS để duy trì trạng thái bình thường. Số lượng ROS được hạn chế ở một giới hạn bình thường nhờ một số hệ thống, như hệ thống vận chuyển điện tử, di chuyển enzyme và phân hủy ROS. Bình thường, sự cân bằng về sản sinh ROS và loại bỏ ROS được duy trì

do chất chống oxy hóa dạng enzyme và không enzyme [6].

3. CHẤT CHỐNG OXY HÓA

Chất chống oxy hóa là những phân tử có trong tế bào, làm chậm hay ức chế tình trạng oxy hóa do các chất oxy hóa. Chất chống oxy hóa được coi như chất phân hủy (scavenger) gốc tự do. Cân bằng giữa chất chống oxy hóa và chất gây oxy hóa là cơ sở của stress oxy hóa. Thiếu hụt chất chống oxy hóa sẽ dẫn tới stress oxy hóa, gây tổn thương hay tiêu hủy nhiều tế bào cơ thể. Có thể phân các chất chống oxy hóa thành hai nhóm, chống oxy hóa dạng enzyme (enzyme chống oxy hóa) và chống oxy hóa không enzyme.

Bảng 2. Các dạng chất chống oxy hóa

Enzym chống oxy hóa	Chất chống oxy hóa không-enzyme
<ul style="list-style-type: none"> - Superoxide dismutase (SOD) - Catalase (CAT) - Glutathione peroxidase (GPx) - Glutathione reductase (GR) - Glutathione-S-transferase (GST) - Thioredoxyn reductase - Paraoxanase - Hemeoxygenase 	<ul style="list-style-type: none"> (1) Dưỡng chất kháng oxy hóa <ul style="list-style-type: none"> - Carotenoid - Vitamin C & E - Selenium (2) Chất kháng oxy hóa chuyển hóa <ul style="list-style-type: none"> - Glutathione - Acid uric - Bilirubin - Ceruloplasmin - Ubiquinone - Ferritin - Transferrin - Albumin - Thioredoxin

Cơ chế bảo vệ của chất chống oxy hóa khá đa dạng: (1) Kim hãm sự hình thành gốc tự do; (2) Phân hủy chất gây oxy hóa; (3) Chuyển gốc tự do độc thành chất ít độc hơn; (4) Ức chế sản sinh chất chuyển hóa gây độc thứ phát và chất trung gian gây viêm; (5) Kim hãm phát sinh oxy hóa thứ phát; (6) Sửa chữa các phân tử bị tổn thương oxy hóa; (7) Khởi động và kích thích hệ thống bảo vệ chất chống oxy hóa nội sinh. Như vậy, chất chống oxy hóa có vai trò kim hãm gốc tự do, ức chế hình thành các chất có oxy hoạt động (ROS), duy trì nội môi oxy hóa khử, và sửa chữa cơ chế phá hủy

phân tử sinh học do ROS gây ra. Chất chống oxy hóa còn kiểm soát các yếu tố sao mã di truyền ở nhân, như Nrf2, AP-1, NFxB, p53, NFAT, qua sự xúc tác của các yếu tố đáp ứng kháng oxy hóa (ARE: Antioxidant Response Elements). Bằng tất cả những cơ chế trên chất chống oxy hóa bảo vệ cơ thể khỏi stress oxy hóa.

Các enzym chống oxy hóa có trong mọi tế bào cơ thể, gồm 3 nhóm lớn là catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), và glutathione peroxidase (GPx), đóng vai trò quyết định trong việc duy trì nội môi (homeostasis) trong tế bào.

Sự khởi động của các enzyme này phản ánh có sự đáp ứng đặc hiệu với stress oxy hóa do chất ô nhiễm [7]. SOD là chất phân hủy gốc superoxide, chuyển các gốc này thành H_2O_2 . Catalase có trong nhân tế bào và vi khuẩn đóng vai trò chống oxy hóa là làm giảm tích tụ H_2O_2 . Vai trò của GPx là khử hydrogen peroxide, lipid hydroperoxide và các hydroperoxide hữu cơ khác [8]. Glutathione-S-Transferase (GST) là các enzyme khử độc [9], khử các hợp chất độc tế bào, độc với gen, bảo vệ chống lại tổn thương oxy hóa các mô [10].

Các chất chống oxy hóa không enzyme cũng có vai trò quan trọng trong bảo vệ chống lại stress oxy hóa. Thiol thường được coi là chất hàng đầu bảo vệ chống lại stress oxy hóa. Thiol gắn hoặc không gắn protein là chất khử, bảo vệ chống lại phần lớn chất ô nhiễm vô cơ, thông qua nhóm -SH. Glutathione là chất chống oxy hóa tế bào chính duy trì oxy hóa khử [11]. Acid ascorbic có thể khử và trung hòa ROS [12]. Vitamin E bảo vệ màng tế bào bằng cách di chuyển gốc tự do và phản ứng với gốc lipid [13]. Beta-carotene di chuyển singlet oxygen, chống lại sự phá hủy của gốc tự do.

Ngoài ra, các chất chống oxy hóa tự nhiên tăng cường cùng chống oxy hóa nội sinh chống lại ROS và phục hồi tối đa sự cân bằng oxy hóa - khử bằng cách trung hòa các thể phản ứng [14]. Flavonoid có vai trò quan trọng bảo vệ chống lại stress oxy hóa, đặc biệt ở những trường hợp ung thư [15][16]. Flavonoid có nhiều trong rau, vang đỏ, quả, ca cao, và trà [17]. Phenolic là chất chống oxy hóa với nhiều cơ chế khác nhau; phân hủy gốc tự do, cho hydrogen, phân hủy singlet oxygen, làm lắng sắt, và hoạt hóa như một gốc superoxide và hydroxyl [18].

4. NGUYÊN NHÂN STRESS OXY HÓA

4.1. Nguyên nhân nội sinh

- Do sử dụng oxy ở cơ thể bình thường, như hô hấp và một số hoạt động chức năng các cơ quan qua trung gian tế bào.

- Thực hiện chức năng miễn dịch

- Viêm nhiễm

- Stress tâm thần

4.2. Nguyên nhân ngoại sinh

- Chế độ dinh dưỡng

- Hút thuốc

- Thuốc điều trị

- Vận động thể lực quá mức

- Môi trường ô nhiễm

- Tia xạ

- Hoạt động thể lực không đủ...

5. STRESS OXY HÓA VỚI BỆNH TẬT

Stress oxy hóa không phải lúc nào cũng có hại. Stress oxy hóa nhẹ do hoạt động nhẹ có thể có lợi, điều hòa những tác động trong cơ thể, có khả năng bảo vệ cơ thể khỏi nhiễm khuẩn và bệnh tật. Luyện tập thể lực tạo ra nhiều gốc tự do, và stress oxy hóa tạm thời ở các cơ. Gốc tự do tạo ra trong quá trình luyện tập điều hòa sự tăng trưởng các mô và kích thích sản sinh chất chống oxy hóa.

Song, stress oxy hóa mạn tính sẽ tác động nhiều tới phân tử sinh học, như peroxide hóa lipid, oxid hóa protein, bất hoạt nhiều enzyme, làm biến đổi DNA, giải phóng calci ion từ kho dự trữ trong tế bào, tổn thương tế bào xương, rối loạn nội môi, tổn thương nhiều tế bào, phát sinh nhiều bệnh tật và lão hóa. Stress oxy hóa còn tác động đến mạch máu làm biến đổi trương lực mạch máu, tăng tính thấm nội mô, gây xơ hóa mạch.

Stress oxy hóa dễ gây ra tình trạng viêm nhiễm mạn tính, càng góp phần tăng sinh nhiều bệnh khác nhau. Bình thường có sự cân bằng giữa chất trung gian của stress oxy hóa và chất trung gian viêm nhiễm với các phân tử kháng viêm và giải độc. Trong quá trình bệnh, sự cân bằng này chuyển về hướng stress oxy hóa và tiền viêm, dẫn đến viêm nhiễm mạn tính, tổn thương tế bào, tổn thương DNA, và cuối cùng gây chết tế bào (Fisher R, Maier C, 2015. Interrelation of oxidative stress and inflammation).

Stress oxy hóa liên kết tới biến đổi điều hòa oxy hóa - khử của hệ thống thông tin tế bào, hình thành nhiều dạng tế bào ung thư, kích thích sinh ung thư. ROS gây tổn thương DNA, hoạt hóa các yếu tố tải nạp (transduction) như AP-1, NF-kB, dẫn đến sao mã gen điều hòa tăng trưởng tế bào, khởi động sinh ung thư [20].

Stress oxy hóa liên quan với nhiều bệnh ở nhiều cơ quan, như rối loạn thần kinh (Alzheimer, Parkinson, tự kỷ, đau đầu), ung thư các loại, bệnh tim mạch (xơ hóa mạch, cao huyết áp, bệnh cơ tim, bệnh mạch vành tim, bệnh mạch não), bệnh xương, cơ, khớp (viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, loãng xương), rối loạn chuyển hóa (đái tháo đường type 2, béo phì, bệnh mỡ gan, suy thận), viêm nhiễm mạn tính (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm ruột mạn tính, bệnh tự miễn, viêm tụy mạn tính), bệnh da (da lão hóa, bỏng da do nắng, bệnh vẩy nến, viêm da, melanoma), bệnh mắt (thoái hóa đốm, thoái hóa võng mạc, đục thủy tinh thể) [21][22].

Trong nhi khoa, stress oxy hóa liên quan đến sự tiến triển và bệnh sinh nhiều bệnh, như Kwashiorkor, bệnh mắt, thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase, dậy thì sớm, viêm tiểu phế quản, giảm chú ý, bệnh gan [23], rối loạn phổ tự kỷ [24], hen [25], thalassemia [26].

Với trẻ sơ sinh, gốc tự do có thể là yếu tố góp phần vào bệnh sinh hội chứng suy hô hấp cấp, loạn sản phế quản - phổi, nhuyễn bạch sản (leukomalacia) quanh thất, viêm ruột hoại tử, thông ống động mạch, và bệnh võng mạc trẻ sinh non [27].

6. ĐÁNH GIÁ, PHÁT HIỆN STRESS OXY HÓA

6.1. Biểu hiện lâm sàng stress oxy hóa đang xảy ra

Biểu hiện lâm sàng của stress oxy hóa đang xảy ra không điển hình, không đặc hiệu, như mệt, giảm hay mất trí nhớ, đau đầu, nhạy cảm với tiếng ồn, đau mỏi cơ, đau khớp, mắt nhìn mờ, bạc tóc, hình thành nếp nhăn...

Vì biểu hiện không điển hình, khó xác định nên cần dựa vào các xét nghiệm để phát hiện [19].

6.2. Xét nghiệm phát hiện stress oxy hóa trong tế bào

6.2.1. Tiếp cận trực tiếp

- Phát hiện gốc tự do /ROS
- Phản ứng phụ thuộc - ROS (Phép so màu)
- Thăm dò tính phản ứng nhạy - ROS (Kỹ thuật huỳnh quang).
- Tìm phân tử phản ứng mạnh, tồn tại ngắn (Nghiệm pháp thách thức).

6.2.2. Tiếp cận gián tiếp

- Hoạt tính enzyme chống oxy hóa
- Phát hiện sản phẩm tổn thương oxy hóa
- Khả năng chống oxy hóa tế bào
- Phát hiện tính biến đổi cố định của đại phân tử.

6.3. Xét nghiệm phát hiện tổn thương oxy hóa ở đại phân tử [28]

- Dấu ấn lipid trong stress oxy hóa:

4-hydroxynonenal (HNE) là sản phẩm phụ của peroxide hóa lipid, là dấu ấn của stress oxy hóa mạn tính, được sử dụng rộng rãi.

- Dấu ấn protein trong stress oxy hóa:

Protein carbonyl hóa - dẫn xuất carbonyl của căn dư Pro, Ly, Arg, và Thr, là sản phẩm oxyd hóa protein phổ biến (xét nghiệm ELISA).

- Sản phẩm protein trước oxyd hóa (AOPP: Advanced Oxidation Protein Products) được tạo ra khi protein phản ứng với Chlorinat oxidant.

- Dấu ấn DNA trong stress oxy hóa:
8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)

- Xét nghiệm chống oxy hóa:

Hoạt tính catalase, hoạt tính SOD

Khả năng chống oxy hóa toàn phần

Lượng GST

7. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG STRESS OXY HÓA

7.1. Điều trị bảo vệ chống lại tổn thương oxy hóa

Stress oxy hóa xảy ra khi có sự mất cân bằng do tăng nhiều gốc tự do và/hoặc giảm chất chống oxy hóa. Do đó tìm hãm hay ức chế tổn thương oxy hóa bằng cách bổ sung các chất chống oxy hóa trở thành chiến lược điều trị được áp dụng để

giảm nguy cơ nhiều bệnh [29][30].

- Bảo vệ chống lại trực tiếp gốc tự do:

Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase.

- Làm giảm tổn thương oxy hóa không đặc hiệu:

Glutathione, vitamin C

- Bảo vệ chống lại lipid peroxide hóa:

Glutathione peroxidase, vitamin E, Beta- carotene

- Làm lắng kim loại:

Transferrin, lactoferrin, ferritin, metallothionein.

- Hệ thống sửa chữa:

Enzym sửa chữa DNA: Macroxyproteinase

Glutathione transferase.

7.2. Dự phòng stress oxy hóa

Cơ thể cần một lượng vừa đủ gốc tự do và chất chống oxy hóa. Quá nhiều hay quá ít một trong hai đều có thể dẫn tới vấn đề sức khỏe. Để dự phòng hay giảm nhẹ stress oxy hóa, cần tránh phơi nhiễm với các yếu tố phát sinh nhiều gốc tự do, và tăng cường chất chống oxy hóa [31]. Hai biện pháp có thể thực hiện.

Thực hiện lối sống lành mạnh và dinh dưỡng hợp lý:

- Chế độ dinh dưỡng đầy đủ, cân bằng, giàu rau quả. Thực phẩm giàu chất chống oxy hóa như rau xanh, cam, chanh, táo, lê, anh đào, quả mâm xôi, mật ong, các loại hạt, gia vị, thảo dược, chocolate đen... Nước uống giàu chất chống oxy hóa là trà xanh, nước quả tự nhiên, rượu vang đỏ.

- Hạn chế thực phẩm chế biến sẵn, nhiều đường, nhiều mỡ.

- Thể dục đều đặn

- Không hút thuốc

- Hạn chế rượu, bia

- Giảm căng thẳng

- Tránh phơi nhiễm môi trường ô nhiễm và hóa chất độc.

Duy trì cân nặng khỏe mạnh, phòng ngừa cân béo phì. Dư thừa mỡ sẽ sản sinh nhiều chất gây viêm, kích thích viêm nhiễm, sản sinh gốc tự do ở tế bào miễn dịch.

8. KẾT LUẬN

- Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng do tăng nhiều gốc tự do với giảm nhiều chất chống oxy hóa.

- Stress oxy hóa làm tổn thương không hồi phục các đại phân tử của tế bào, dẫn tới nhiều bệnh, ung thư và lão hóa.

- Kim hãm hay ức chế sinh ra nhiều gốc tự do và bổ sung chất chống oxy hóa là chiến lược cho điều trị giảm tổn thương oxy hóa và dự phòng stress oxy hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Betteridge DI. 2000. What is Oxidative stress? Metabolism; 49: 3-8.

2. Drog W, 2002. Free radicals in physiological control of cell function. Physiol Rev; 82: 47 - 95.

3. Cadenas E, Davies KJ. 2000. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging. Free Radical Biol Med.; 62 : 220 – 230.

4. Valko M J, Leibfritz D, Moncol. J. et al. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int. J. Biochem Cell Biol; 39(1) : 44 – 84.

5. Galls F, Piroddi M, Annatti C, Aisa C, Floridi E. and Floridi A. 2005. Oxidative stress and reactive oxygen species. Contrib Nephrol; 149 : 240 – 260.

6. Adwwas Â, Elsayed ASI, Azab AE, et al. 2019. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. J. Appl. Biotechnol Bioeng; 6(1) : 43 - 47.

7. Cheung CC, Zheng GJ, Li MM, et al. 2001; Relation between tissue concentrations polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine musels. Toxicol; 52: 189 - 208.

8. Tappel ME, Claudiere J, Tappel AL.1982. Glutathione peroxidase activities of animal tissues. Comp Biochem Physiol; 73B ; 845- 849.

9. Hayas JD, Pulford DJ. 1995. The glutathione-S-transferase supergene family regulation of resistance. Crit Rev Biochem Mol Biol; 30 : 445-500.

10. Pickett CB, Lu AY, 1989. Glutathione-S-transferase: gene structure, regulation and biological function. *Annu Rev Biochem*; 58: 743 - 764.
11. Ulusu NN, Tandogan B. 2007. Purification and kinetic properties of glutathione reductase from bovine liver. *Mol Cell Biochem*; 303(1-2): 45 - 51.
12. Linster CL, Van Schaftingen E, 2007. Vitamin C: Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J*; 274 (1): 1- 22.
13. Sen C, Khanna S, Tocotrienols RS. 2006. Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci*; 78(18): 2088- 2098.
14. Al-Mamary M, Al-Meerri A, Al- Habori M, 2002. Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutr. Res*; 22: 1041- 1047.
15. Okado K, Wangpoengtrakul C, Tanaka T, et al. 2001. Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate stress- induced renal injury in mice; *J Nutr*; 132 : 2091- 2095.
16. Babich H, Goid T, Gold R, 2005. Mediation of the in vitro cytotoxicity of green tea and black tea polyphenols by cobalt chloride. *Toxicol Lett*; 115: 195- 205.
17. Matito C, Mastorako F, Centrelles ZJ, et al. 2003. Antiproliferative effects of antioxidant polyphenols from grape. *Eur J Nutr*; 42 : 43- 49.
18. Azab AE, Albasha MD, 2011. Hepatoprotective effect of some medicinal plants and herbs against hepatic disorders induced by hepatotoxic agents. *J. Biochem Bioeng*; 3 (1): 8- 23.
19. Amira AM Adly. 2005. Oxidative Stress and Disease : An update Review. *Research Journal of Immunology*; 3 : 129- 145.
20. Noda N, Wakasugi H, 2000. Cancer and oxidative stress. *Journal of Japan Medical Association*; 124 (11) : 1571- 1574.
21. Finkel F, Holbrook NJ. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*; 408 : 239-247.
22. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV., 2003. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress. A review. *Ann Bot*; 91: 179-194.
23. Ahmet A. 2015. Oxidative stress and Overview of Pediatric Biomarkers. *J; of Pediatr*; 5 : 8-11.
24. Maria Elena GF, Mel-LI DH, Hector V, et al. 2013. Oxidative stress Markers in children with Autism spectrum disorder. *Brit J of Med & Med Research*; 3(2) : 307-317.
25. *Frontier in Pediatrics*, 2017. <https://doi.org/10.3389/fped2017-00162>.
26. Asmaa N, Sanaa SA, Hosny M, et al. 2017. Oxidative stress in pediatric patients with beta-thalassemia major. *African J Biochem Research*; 42 : 123-127.
27. Yasemin O, and Kubra A. 2016. Volume 2016, Article ID2768365 (9 pages) <https://doi.org/10.11555/2016/2768365>.
28. Avery AV, 2011. Molecular targets of oxidative stress. *Biochem J*; 434(2) : 201-210.
29. Vega- Lopez S, Devaraj S, and Jialal I, 2004. Oxidative stress and antioxidants supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. *J Invest Med*; 52 : 24-32.
30. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, and Ergul A, 2005. Review : Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes. *Linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol*; 4 : 5-15.
31. Green K, Brand MD, and Murphy MP, 2004. Prevention of chondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*; 51: S110-118.