



OKSIDATIVNI STRES, ANTIOKSIDATIVNA OBRANA I FIZIČKA AKTIVNOST: BALANS IZMEĐU OŠTEĆENJA I ADAPTACIJE U PROCESU STARENJA

MANUELA KUŠEC¹, IVA VAJDA², GORAN BOBIĆ³

Proces starenja obilježen je postupnim smanjenjem funkcionalnih sposobnosti organizma, što je u velikoj mjeri posljedica oksidativnog stresa - neravnoteže između stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva i učinkovitosti antioksidativne obrane. Iako reaktivni kisikovi spojevi mogu uzrokovati oštećenja biomolekula, u umjerenim količinama djeluju kao važni signalni čimbenici koji potiču adaptivne mehanizme i jačaju otpornost stanica. Fizička aktivnost predstavlja jedan od ključnih modulatora oksidativnog statusa jer potiče privremeni porast reaktivnih kisikovih spojeva čime aktivira hormetički odgovor - povećanje aktivnosti antioksidativnih enzima, mitohondrijalnu biogenezu i poboljšanje redoks homeostaze. Redovita tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta od približno 50-70% maksimalnog primitka kisika ili 60-75% maksimalne frekvencije srca pridonosi smanjenju kroničnog oksidativnog stresa, usporava biološko starenje i pomaže u očuvanju funkcionalne neovisnosti. Nasuprot tome, visoko intenzivna ili učestala opterećenja bez adekvatnog oporavka mogu dovesti do akumulacije oksidativnog stresa i nepovoljnih učinaka na organizam. Razumijevanje odnosa između oksidativnog oštećenja i adaptacije omogućuje razvoj personaliziranih strategija usmjerenih na prevenciju degenerativnih bolesti i promicanje zdravog starenja.

Ključne riječi: OKSIDATIVNI STRES, REAKTIVNE KISIKOVE VRSTE, TJELESNA AKTIVNOST, ANTIOKSIDANSI, STARENJE, HORMETIČKI UČINAK

UVOD

Proces starenja prirodno je praćen progresivnim smanjenjem funkcionalnih kapaciteta organizma, što se očituje na razini svih organskih sustava. Na staničnoj razini, starenje uključuje nakupljanje oštećenja makromolekula, promjene u signalnim putevima i smanjenu sposobnost regeneracije tkiva. Jedan od najvažnijih biokemijskih mehanizama koji doprinose tim promjenama jest oksidativni stres - stanje neravnoteže između stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) i učinkovitosti antioksidativne obrane (1-2). ROS, uključujući superoksidni anion ($O_2^{\cdot-}$), vodikov peroksid (H_2O_2) i hidroksilni radikal ($\cdot OH$), nastaje kao nusprodukt mitohondrijske

oksidativne fosforilacije, ali i pod utjecajem vanjskih čimbenika poput ultraljubičastog zračenja, zagađenja okoliša, pušenja i prehrambenih navika (3-4). Kada se njihova proizvodnja poveća iznad kapaciteta antioksidativnih sustava, nastaje oksidativno oštećenje biomolekula, uključujući lipide, proteine i deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA), što rezultira strukturnim i funkcionalnim promjenama stanica (2-3). Istodobno, ROS u fiziološkim koncentracijama ima važnu ulogu u regulaciji signalnih puteva, uključujući procese prilagodbe na stres i staničnu komunikaciju (3). Kronična izloženost oksidativnom stresu povezana je s razvojem brojnih degenerativnih i kroničnih bolesti koje obilježavaju stariju dob - među njima kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, neurodegenerativnih poremećaja poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti, te sarkopenije (1, 5). Oksidativni stres, osim što uzrokuje oštećenja, djeluje i kao modulator signalnih puteva, uključujući one koji reguliraju upalu, staničnu proliferaciju i apoptozu (6). U tom kontekstu, fizička

aktivnost ima paradoksalnu, ali ključnu ulogu u održavanju redoks ravnoteže. Tijekom akutnog tjelesnog napora, dolazi do prolaznog povećanja razine ROS-a uslijed povećane potrošnje kisika i mitohondrijske aktivnosti, dok ponavljana izloženost takvom podražaju tijekom redovitog vježbanja dovodi do adaptivnih odgovora (7-8). Ti odgovori uključuju aktivaciju signalnih puteva posredovanih nuklearnim faktorom eritroid 2-srodan faktor 2 (Nrf2), povećanje ekspresije antioksidativnih enzima te poboljšanje otpornosti stanica na oksidativni stres (9-10). Ovaj fenomen, poznat kao hormetički učinak, temelji se na konceptu da blagi stresni podražaji - poput umjerenog vježbanja - potiču staničnu adaptaciju koje povećavaju otpornost na oksidativna oštećenja (11-12). Redovita fizička aktivnost dokazano povećava aktivnost ključnih antioksidativnih enzima poput superoksid-dismutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation-peroksidaze (GPx), poboljšava mitohondrijsku funkciju i doprinosi očuvanju redoks ravnoteže (7-8). Osim toga, fizička aktivnost modulira

ekspresiju transkripcijskih faktora poput Nrf2, koji je ključan u aktivaciji antioksidativnih gena, te smanjuje aktivaciju prooksidativnih puteva koji uključuju nuklearni faktor kappa B (NF- κ B) i čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α) (11). Protivno tome, prekomjerno opterećenje bez adekvatnog oporavka može narušiti tu ravnotežu i dovesti do akumulacije oksidativnih oštećenja (7, 11). Održavanje dinamičke ravnoteže između oksidativnih i antioksidativnih procesa predstavlja temeljni mehanizam očuvanja stanične funkcionalnosti i usporavanja procesa starenja (2). Razumijevanje interakcije između oksidativnog stresa, antioksidativne obrane i tjelesne aktivnosti stoga je ključno za razvoj preventivnih i terapijskih strategija usmjerenih na očuvanje funkcionalnih sposobnosti u starijoj dobi. Istraživanja u ovom području usmjerena su na pronalaženje optimalne razine fizičkog opterećenja koja omogućuje ravnotežu između oštećenja i adaptacije i potiče dugoročne fiziološke koristi bez indukcije kroničnog stresa (9, 13-14). Ovakav pristup, utemeljen na razumijevanju mehanizama redoks signalizacije, pruža snažan znanstveni okvir za promicanje aktivnog i zdravog starenja (15). Cilj ovog rada je prikazati mehanizme oksidativnog stresa, adaptivnih odgovora organizma te ulogu pravilno dozirane fizičke aktivnosti u prevenciji degenerativnih bolesti i očuvanju funkcionalne neovisnosti kod starijih osoba.

METODE

Ovaj rad temelji se na narativno-deskriptivnom pregledu znanstvene i stručne literature koja proučava ulogu oksidativnog stresa, antioksidativne obrane i fizičke aktivnosti u procesu starenja. Pretraživanje literature provedeno je u bazama podataka PubMed i Scopus. Korištene su sljedeće ključne riječi i njihove kombinacije: "oxidative stress", "reactive oxygen species", "antioxidant defense", "physical activity", "exercise", "aging", "hormesis" i "redox homeostasis". Uključeni su radovi u razdoblju od 2000. do 2023. godine na engleskom jeziku, s naglaskom na pregledne i originalne znanstvene radove relevantne za temu, kao i klasične referentne studije koje su značajno doprinijele razumije-

vanju mehanizama oksidativnog stresa i procesa starenja. Kriteriji uključivanja obuhvaćali su studije koje analiziraju utjecaj tjelesne aktivnosti na oksidativni stres i antioksidativne mehanizme, dok su isključeni radovi koji nisu izravno povezani s temom, radovi s nedostatnim metodološkim opisom te publikacije ograničene dostupnosti. Proces odabira radova proveden je analizom naslova i sažetaka, nakon čega su relevantni radovi uključeni u detaljnu kvalitativnu analizu s ciljem sinteze spoznaja o međusobnoj povezanosti oksidativnog stresa, antioksidativnih mehanizama i učinaka fizičke aktivnosti.

REZULTATI

Oksidativni stres i mehanizmi oštećenja

Oksidativni stres nastaje kada proizvodnja ROS-a premaši kapacitet staničnih antioksidativnih sustava, što dovodi do poremećaja redoks ravnoteže i oštećenja biomolekula (13). Iako je ROS često povezan s negativnim učincima, njegova uloga nije isključivo štetna. U fiziološkim, kontroliranim uvjetima djeluje kao signalne molekule koje reguliraju brojne stanične procese, uključujući adaptaciju na fizički stres. ROS uključuje superoksidni anion ($O_2^{\cdot-}$), vodikov peroksid (H_2O_2) i hidroksilni radikal ($\cdot OH$), koji nastaju kao nusprodukti normalnih metaboličkih procesa, ponajprije mitohondrijske respiracije, ali i djelovanjem oksidativnih enzima poput NADPH oksidaze, ksilin-oksidaze i ciklooksigenaze (3). Tijekom upalnih procesa i intenzivne mišićne kontrakcije povećava se stvaranje ROS-a, osobito u skeletnim mišićima, zbog povećane potrošnje kisika i aktivacije mitohondrijskog lanca prijenosa elektrona (7-8). Upravo ta dvojaka uloga ROS-a naglašava važnost njegove fine regulacije, pri čemu prekomjerne količine dovode do oksidativnih oštećenja, dok umjerene razine potiču zaštitne i adaptivne mehanizme. Na molekularnoj razini, ROS može oštetiti gotovo sve stanične komponente. Lipidna peroksidacija jedan je od najčešćih mehanizama oštećenja, pri čemu slobodni radikali napadaju višestruko nezasićene masne kiseline u fosfolipidnim membranama,

što dovodi do stvaranja toksičnih aldehida poput malondialdehida (MDA) i 4-hidroksinonenala (4-HNE) (3, 16). Ti spojevi remete propusnost membrane, narušavaju integritet staničnih organela i mijenjaju funkciju membranskih proteina. Usporedba nalaza različitih istraživanja pokazuje da razina lipidne peroksidacije značajno ovisi o intenzitetu i trajanju tjelesne aktivnosti. Dok su neka istraživanja nakon akutnog visokointenzivnog opterećenja zabilježila porast biomarkera lipidne peroksidacije, poput malondialdehida (MDA), druga su izvijestila o smanjenju tih pokazatelja kod ispitanika uključenih u dugotrajne programe umjerenog treninga (17-18). Ove razlike mogu se objasniti adaptivnim povećanjem antioksidativnog kapaciteta organizma kao odgovorom na ponavljani oksidativni podražaj. Nadalje, varijabilnost rezultata povezana je s razlikama u dobi ispitanika, razini treniranosti te metodama procjene oksidativnog stresa, što naglašava važnost konteksta pri interpretaciji učinaka tjelesne aktivnosti na lipidnu peroksidaciju. Proteinska oksidacija uzrokuje modifikacije aminokiselina, stvaranje karbonilnih skupina i fragmentaciju peptidnih lanaca, čime se narušava funkcionalna aktivnost enzima i transportnih proteina (13). Dugoročno, to dovodi do gubitka stanične funkcionalnosti i povećanja razine neispravnih proteina, što aktivira sustave za razgradnju poput ubikvitin-proteasoma i autofagije (14). Osim toga, oksidativno oštećenje DNA smatra se jednim od ključnih pokretača staničnog starenja. ROS uzrokuje oksidaciju purinskih i pirimidinskih baza, pukotine u lancu DNA te mutacije koje mogu dovesti do stanične senescencije ili apoptoze (2). Oksidativno modifikovana baza 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) često se koristi kao biomarker oštećenja DNA povezanog s oksidativnim stresom (4). Kumulativno djelovanje ovih procesa rezultira gubitkom stanične funkcionalnosti, mitohondrijskom disfunkcijom i smanjenom energetsom učinkovitošću, što doprinosi progresivnom propadanju tkiva, osobito u organima s visokim metaboličkim zahtjevima poput mišića, mozga i srca (1, 11). U kontekstu starenja, oksidativni stres se stoga smatra jednim od glavnih mehanizama koji ubrzavaju degenerativne

¹Veleučilište Ivanić-Grad²Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i ribarstva³Sveučilište u Zagrebu Kineziološki fakultet

Adresa za dopisivanje:

Manuela Kušec, prof. fiz. i kem., pred.
10314 Križ, Ulica Josipa Badalića 2
E-mail: manuela.kusec@gmail.com
voditelj.kvaliteta@vevig.hr

promjene i smanjuju adaptivni potencijal organizma. Umjerena tjelesna aktivnost može inducirati hormetičke odgovore u stanicama, povećavajući sposobnost neutraliziranja ROS-a i smanjujući kumulativne oksidativne štete, što doprinosi prevenciji degenerativnih bolesti povezanih sa starenjem (19). Unatoč štetnim učincima, ROS također djeluje kao signalne molekule koje reguliraju ključne stanične procese. Ova dvosmislena uloga ROS-a naglašava važnost ravnoteže između oštećenja i adaptacije, pri čemu prekomjerna akumulacija ROS-a dovodi do patoloških promjena, dok umjerena razina potiče fiziološku adaptaciju i homeostatsku stabilnost (9, 15).

Antioksidativna obrana organizma

Antioksidativna obrana organizma predstavlja složen, međusobno povezan sustav koji ima ključnu ulogu u održavanju redoks homeostaze i zaštiti stanica od oštećenja uzrokovanih ROS-om i reaktivnim dušikovim vrstama (RNS). Ti reaktivni spojevi nastaju kao nusproizvodi normalnih metaboličkih procesa, posebice tijekom mitohondrijske oksidativne fosforilacije, ali i pod utjecajem vanjskih čimbenika poput ultraljubičastog zračenja (UV), pušenja, zagađenja i psihofizičkog stresa (20). Kada se proizvodnja ROS-a poveća iznad kapaciteta obrambenog sustava, dolazi do oksidativnog stresa, koji može oštetiti lipide, proteine i nukleinske kiseline, te tako doprinijeti procesu starenja i razvoju brojnih degenerativnih i upalnih bolesti (3). Antioksidativni sustav sastoji se od enzimskih i neenzimskih komponenti koje djeluju sinergijski. Među enzimskim antioksidansima najznačajniji su superoksid-dismutaza (SOD), koja katalizira pretvorbu superoksidnog aniona u vodikov peroksid; katalaza (CAT), koja razgrađuje vodikov peroksid na vodu i kisik, te glutathion-peroksidaza (GPx), koja reducira perokside pomoću glutathiona (21-22). Ovi enzimi predstavljaju prvu liniju obrane od oksidativnih oštećenja i ključni su za stabilnost staničnih struktura i funkcija. Neenzimski antioksidansi obuhvaćaju vitamine C i E, glutathion, koenzim Q10 te polifenole biljnog podrijetla, koji djeluju kao hvatači slobodnih radikala i regene-

riraju oksidirane oblike drugih antioksidansa (23). Vitamin E, kao lipofilni antioksidans, stabilizira stanične membrane sprječavajući lipidnu peroksidaciju, dok vitamin C, hidrofilni antioksidans, obnavlja oksidirane molekule vitamina E i podržava održavanje antioksidativnog ciklusa (24). Koenzim Q10 ima dvojak ulogu: sudjeluje u mitohondrijskom prijenosu elektrona te smanjuje oksidativna oštećenja staničnih membrana i DNA (25). U fiziološkim uvjetima antioksidativni sustav uspješno održava ravnotežu između stvaranja reaktivnih vrsta i njihovog neutraliziranja. Međutim, tijekom starenja i pod utjecajem kroničnih bolesti dolazi do smanjenja aktivnosti i sinteze antioksidativnih enzima, iscrpljivanja zaliha neenzimskih antioksidansa i disfunkcije mitohondrija (26). Posljedično, stanice postaju osjetljivije na oksidativna oštećenja, što doprinosi razvoju kardiovaskularnih, neurodegenerativnih i metaboličkih poremećaja. Redovita tjelesna aktivnost podržava funkcionalnost endogenih antioksidativnih sustava, uključujući enzime i neenzimske komponente, čime se poboljšava redoks homeostaza i dugoročno smanjuje rizik od starenjem induciranih kroničnih bolesti (27). Razumijevanje uloge antioksidativne obrane ključno je za razvoj preventivnih strategija usmjerenih na smanjenje oksidativnog stresa, uključujući pravilnu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost i primjenu ciljane fizioterapije koja može doprinijeti održavanju optimalne redoks ravnoteže (28).

Fizička aktivnost između stresa i poticaja adaptacije

U ovom radu, umjereni intenzitet tjelesne aktivnosti definira se kao opterećenje u rasponu od približno 50-70% maksimalne potrošnje kisika ($VO_2\text{max}$) ili 60-75% maksimalne frekvencije srca ($HR\text{max}$), u skladu s preporukama relevantnih smjernica i istraživanja u području fiziologije vježbanja (17, 29). Fizička aktivnost predstavlja jedan od najznačajnijih fizioloških modulatora redoks ravnoteže i oksidativnog stresa u organizmu. Tijekom mišićnog rada privremeno se povećava stvaranje ROS-a uslijed povećane potrošnje kisika i pojačanog mitohondrijskog metabolizma (30). Iako

ROS u prekomjernim količinama može oštetiti stanične strukture, umjereno povećanje njegove koncentracije djeluje kao signalni mehanizam koji potiče adaptivne odgovore stanica, uključujući aktivaciju antioksidativnih enzima, popravak oštećenja i mitohondrijalnu biogenezu (28, 31). Ovaj fenomen poznat je kao hormetski učinak tjelesne aktivnosti - blagi stres izazvan vježbanjem potiče prilagodbu organizma i povećava njegovu otpornost na buduće oksidativne izazove (32). Primjerice, umjereni aerobni trening (npr. hodanje ili trčanje srednjeg intenziteta) dokazano potiče povećanje aktivnosti antioksidativnih enzima, dok visokointenzivni trening bez adekvatnog oporavka može dovesti do akumulacije oksidativnog stresa i oštećenja mišićnog tkiva (17). Redovita, umjerena tjelesna aktivnost dokazano jača antioksidativni sustav povećanjem ekspresije i aktivnosti enzima poput superoksid-dismutaze, katalaze i glutathion-peroksidaze, čime se poboljšava redoks homeostaza i smanjuje bazalna razina oksidativnog stresa (17). Istodobno se potiče mitohondrijska biogeneza, poboljšava energetska učinkovitost i otpornost mišićnog tkiva na metaboličke izazove (33). Suprotno tome, pretjerano opterećenje, nedostatak odmora ili kronični fizički stres mogu dovesti do poremećaja redoks ravnoteže, što rezultira akumulacijom oksidativnih oštećenja i razvojem mikroupala u mišićnom tkivu (18). Kronično povišene razine ROS-a povezane su s katabolizmom mišićnih proteina, smanjenjem funkcionalne sposobnosti i ubrzanjem starenjem tkiva (34). Ova dvosmjerna uloga fizičke aktivnosti - kao potencijalnog izvora stresa, ali i poticaja adaptacije - pokazuje važnost ravnoteže između opterećenja i oporavka. Umjerena tjelesna aktivnost može inducirati hormetičke odgovore u stanicama, povećavajući sposobnost neutraliziranja ROS-a i smanjujući kumulativne oksidativne štete, što doprinosi prevenciji degenerativnih bolesti povezanih sa starenjem (19). Razumijevanje molekularnih mehanizama hormetskog odgovora ROS-a omogućuje optimizaciju programa vježbanja i razvoj individualiziranih strategija prevencije kroničnih bolesti te očuvanja funkcionalne neovisnosti u starijoj dobi (29). Pravilno dozirana tjelesna aktivnost djeluje kao

fiziološki antioksidans, dok prekomjeran trening bez adekvatne regeneracije može imati prooksidativne učinke. Stoga je razumijevanje odnosa između intenziteta tjelesne aktivnosti, oksidativnog stresa i adaptivnih odgovora ključno za planiranje individualiziranih fizioterapijskih programa. Optimalna razina tjelesne aktivnosti može ne samo smanjiti rizik od kroničnih bolesti, nego i doprinijeti usporavanju procesa starenja, održavanju funkcionalne neovisnosti i općeg zdravlja organizma (6, 30).

RASPRAVA

Ravnoteža između oštećenja i adaptacije

Održavanje ravnoteže između oštećenja i adaptacije predstavlja temeljni princip fiziološkog odgovora organizma na stres, osobito tijekom tjelesne aktivnosti, što je u skladu s redoks teorijom starenja koja naglašava da poremećaj redoks signalizacije, a ne samo akumulacija oštećenja, ima ključnu ulogu u procesu starenja (14). Tijekom vježbanja, povećani metabolički zahtjevi i intenzivna oksidativna fosforilacija rezultiraju pojačanim stvaranjem ROS-a, koje u većim količinama može uzrokovati oksidativna oštećenja staničnih struktura, uključujući lipide, proteine i DNA (30). Ipak, umjerene razine oksidativnog stresa djeluju kao hormetički podražaj, potičući aktivaciju adaptivnih mehanizama, poput povećanja antioksidativnog kapaciteta, sinteze zaštitnih proteina toplinskog šoka (HSP) i stimulacije mitohondrijalne biogeneze (28, 31). Kao što je ranije spomenuto, hormetski učinak fizičkog stresa temelji se na ideji da suboptimalne, ali ne pretjerane količine stresa mogu ojačati otpornost organizma i poboljšati stanične funkcije. Prekomjerni stres, međutim, dovodi do disfunkcije mitohondrija, akumulacije oksidativnih oštećenja i kronične upalne aktivacije, čime se narušava sposobnost regeneracije i ubrzava proces starenja (34). Optimalna ravnoteža između intenziteta, trajanja i učestalosti tjelesne aktivnosti ključna je za poticanje adaptacije bez prelaska u zonu oštećenja (18). Važnu ulogu u regulaciji redoks ravnoteže imaju i prehrambeni čimbenici. Adekvatan unos antioksidativnih mi-

kronutrijenata može podržati endogene obrambene mehanizme, dok pretjerana suplementacija može imati suprotan učinak, smanjujući signalnu ulogu ROS-a i time ograničavajući adaptivne procese (32). Ovi nalazi potvrđuju da cilj nije eliminirati oksidativni stres, već održati njegovu razinu unutar adaptivnog raspona koji potiče staničnu otpornost i funkcionalnu stabilnost (6). Unatoč dobro dokumentiranim mehanizmima hormetske adaptacije, rezultati u literaturi nisu u potpunosti konzistentni. Iako većina studija pokazuje da umjerena tjelesna aktivnost potiče antioksidativne adaptacije, neka istraživanja ukazuju na to da učinak vježbanja može varirati ovisno o intenzitetu, trajanju i individualnim karakteristikama ispitanika. Primjerice, određeni radovi izvještavaju o povećanju oksidativnog stresa čak i pri umjerenom opterećenju, osobito kod starijih ili kronično bolesnih osoba, što dovodi u pitanje univerzalnu primjenjivost hormetskog modela. Dodatno, razlike u korištenim biomarkerima oksidativnog stresa i metodologiji mjerenja otežavaju izravnu usporedbu rezultata među studijama. Ove neujednačenosti naglašavaju potrebu za oprezom pri interpretaciji učinaka tjelesne aktivnosti te ukazuju na važnost individualiziranog pristupa u primjeni rezultata u kliničkoj i rehabilitacijskoj praksi. Genetski čimbenici, dob, razina treniranosti i prisutnost kroničnih bolesti mogu značajno utjecati na učinkovitost antioksidativnih sustava i hormetski odgovor na vježbanje (6, 29). Nadalje, iako se antioksidativna suplementacija često koristi s ciljem smanjenja oksidativnog stresa, određena istraživanja sugeriraju da ona može umanjiti adaptivne učinke tjelesne aktivnosti inhibicijom signalne uloge ROS-a (9, 32). Stoga je potrebno dodatno istražiti optimalne uvjete u kojima se postiže ravnoteža između oksidativnog stresa i adaptacije, osobito u različitim populacijama. U praktičnom smislu, ovi nalazi imaju važne praktične implikacije, osobito u području prevencije kroničnih bolesti i očuvanja funkcionalne neovisnosti starijih osoba kroz individualizirano doziranje tjelesne aktivnosti. Ograničenja ovog rada uključuju narativni pristup pregledu literature, koji ne omogućuje kvantitativnu sintezu rezultata, kao i potencijalnu heterogenost

uključenih studija u pogledu metodologije i populacija ispitanika. Navedena ograničenja upućuju na potrebu za daljnjim istraživanjima koja će omogućiti preciznije definiranje odnosa između oksidativnog stresa, tjelesne aktivnosti i procesa starenja.

ZAKLJUČAK

Proces starenja usko je povezan s narušavanjem redoks ravnoteže i kumulacijom oksidativnih oštećenja, što doprinosi smanjenju funkcionalnih sposobnosti organizma i povećanom riziku od kroničnih bolesti. U tom kontekstu, oksidativni stres ne predstavlja isključivo štetan proces, već i važan regulator adaptivnih odgovora. Tjelesna aktivnost ima ključnu ulogu u modulaciji oksidativnog statusa, pri čemu njezin učinak ovisi o pravilnom doziranju opterećenja. Redovita, umjerena aktivnost potiče adaptivne mehanizme i pridonosi očuvanju funkcionalne neovisnosti, dok pretjerano opterećenje bez adekvatnog oporavka može imati nepovoljne učinke. Prikazani nalazi naglašavaju važnost individualiziranog pristupa tjelesnoj aktivnosti, uzimajući u obzir dob, razinu treniranosti i zdravstveni status pojedinca. Razumijevanje odnosa između oksidativnog oštećenja i adaptacije predstavlja temelj za razvoj učinkovitih preventivnih i rehabilitacijskih strategija usmjerenih na promicanje zdravog starenja. Daljnja istraživanja trebaju se usmjeriti na preciznije definiranje individualnih odgovora na oksidativni stres i tjelesnu aktivnost, kako bi se unaprijedile personalizirane strategije očuvanja zdravlja i funkcionalne sposobnosti u starijoj dobi.

Kratice:

ROS - reaktivne kisikove vrste (reactive oxygen species)
RNS - reaktivne dušikove vrste (reactive nitrogen species)
SOD - superoksid-dismutaza
CAT - katalaza
GPx - glutathion-peroksidaza
Nrf2 - nuklearni faktor eritroid 2-srođan faktor 2
NF-κB - nuklearni faktor kappa B
TNF-α - čimbenik nekroze tumora alfa
HSP - proteini toplinskog šoka (heat shock proteins)
DNA - deoksiribonukleinska kiselina
MDA - malondialdehid
4-HNE - 4-hidroksinonenal
8-OHdG - 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
UV - ultraljubičasto zračenje

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*
Nema/*None*

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*
Nije potrebno/*None*

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev)* obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju finansijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018; 13: 757-72. doi:10.2147/CIA.S158513.

2. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000; 408 (6809): 239-47. doi:10.1038/35041687.

3. 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.

4. Harman D. Free radical theory of aging: An update. Adv Antioxid Res. 2006; 40 (4): 231-8.

5. Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. Int J Mol Sci. 2010; 11 (4): 1509-26. doi:10.3390/ijms11041509.

6. Radak Z, Suzuki K, Higuchi M, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. Free Radic Biol Med. 2020; 152: 187-91. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.020.

7. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. J Physiol. 2016; 594 (18): 5081-92. doi:10.1113/JP270646.

8. 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.

9. 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.

10. Mallard AR, Spathis JG, Coombes JS. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) and exercise. Free Radic Biol Med. 2020; 160: 471-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.024.

11. Radak Z, Ishihara K, Tekus E, Varga C, Posa A, Balogh L, et al. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. Redox Biol. 2020; 35: 101467. doi:10.1016/j.redox.2020.101467.

12. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radic Biol Med. 2008; 44 (2): 153-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029.

13. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. Annu Rev Biochem. 2017; 86: 715-48. doi:10.1146/annurev-biochem-061516-045037.

14. Jones DP. Redox theory of aging. Antioxid Redox Signal. 2015; 23 (9): 807-17. doi:10.1089/ars.2015.6247.

15. Margaritelis NV, Paschalis V, Theodorou AA, Kyparos A, Nikolaidis MG. Redox basis of exercise physiology. Redox Biol. 2018; 101509. doi:10.1016/j.redox.2018.101509.

16. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.

17. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans. Free Radic Biol Med. 2011; 51 (5): 942-50. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.009.

18. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress mechanisms. Physiol Rev. 2008; 88 (4): 1243-76. doi:10.1152/physrev.00031.2007.

19. Margaritelis NV, Paschalis V, Theodorou AA, Kyparos A, Nikolaidis MG. Exercise-induced oxidative stress and the role of hormesis in health and disease. Redox Biol. 2021; 38: 101764. doi:10.1016/j.redox.2020.101764.

20. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021; 20 (9): 689-709. doi:10.1038/s41573-021-00254-6.

21. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants - superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx). J Mol Biol Biotechnol. 2018; 18 (2): 1-6.

22. Weydert CJ, Cullen JJ. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase. Nat Protoc. 2010; 5 (1): 51-66. doi:10.1038/nprot.2009.197.

23. Zinellu A, Mangoni AA. Effect of statins on antioxidant enzymes. Antioxidants. 2021; 10 (11): 1841. doi:10.3390/antiox10111841.

24. Pisoschi AM, Pop A. Role of antioxidants in oxidative stress. Eur J Med Chem. 2015; 97: 55-74. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.040.

25. Littarru GP, Tiano L. Coenzyme Q10: clinical aspects. Nutrition. 2010; 26 (3): 250-4. doi:10.1016/j.nut.2009.08.013.

26. Sohal RS, Orr WC. Redox stress hypothesis of aging. Free Radic Biol Med. 2012; 52 (3): 539-55. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.445.

27. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species as signalling agents. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020; 21 (7): 363-83. doi:10.1038/s41580-020-0230-3.

28. Radak Z, Ishihara K, Tekus E, Varga C, Posa A, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. Exercise and hormesis curve. Redox Biol. 2017; 12: 285-90. doi:10.1016/j.redox.2017.02.015.

29. He F, Li J, Xie Y. Exercise-induced adaptation mechanisms. Aging Dis. 2020; 11 (3): 643-59. doi:10.14336/AD.2020.0220.

30. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP. Exercise-induced oxidative stress. J Sport Health Sci. 2020; 9 (5): 415-25. doi:10.1016/j.jshs.2020.04.001.

31. Ji LL, Kang C, Zhang Y. Exercise-induced hormesis. Free Radic Biol Med. 2016; 98: 113-22. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.025.

32. Gomez-Cabrera MC, Viña J, Ji LL. Redox signaling in muscle adaptation. Antioxid Redox Signal. 2009; 11 (5): 1235-46. doi:10.1089/ars.2008.2331.

33. Holloszy JO. Mitochondrial biogenesis and exercise. Compr Physiol. 2011; 1 (2): 921-40. doi:10.1002/cphy.c100063.

34. Gomez-Cabrera MC, Salvador-Pascual A, Cabo H, Ferrando B, Viña J. Redox modulation of mitochondriogenesis. Free Radic Biol Med. 2015; 86: 37-46. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.006.

Summary

OXIDATIVE STRESS, ANTIOXIDANT DEFENSE AND PHYSICAL ACTIVITY: BALANCE BETWEEN DAMAGE AND ADAPTATION IN AGING PROCESS

Manuela Kušec, Iva Vajda, Goran Bobić

The aging process is characterised by a gradual decline in the functional capacities of the organism, which is largely a consequence of oxidative stress - an imbalance between the production of reactive oxygen species and the efficiency of antioxidant defence. Although reactive oxygen species can damage biomolecules, in moderate amounts they act as important signalling factors that promote adaptive mechanisms and enhance cellular resistance. Physical activity represents one of the key modulators of oxidative status because it induces a temporary increase in reactive oxygen species, thereby activating a hormetic response - an increase in the activity of antioxidant enzymes, mitochondrial biogenesis, and improvement of redox homeostasis. Regular moderate-intensity physical activity at approximately 50-70% of maximal oxygen uptake or 60-75% of maximum heart rate contributes to reducing chronic oxidative stress, slowing biological aging, and helping maintain functional independence. In contrast, high-intensity or frequent training loads without adequate recovery may lead to the accumulation of oxidative stress and adverse effects on the body. Understanding the relationship between oxidative damage and adaptation enables the development of personalised strategies to prevent degenerative diseases and promote healthy aging.

Keywords: OXIDATIVE STRESS, REACTIVE OXYGEN SPECIES, EXERCISE, ANTIOXIDANTS, AGING, HORMETIC EFFECT

Primljeno/Received: 13. 4. 2026.
Prihvaćeno/Accepted: 15. 5. 2026.