

---

## CORRELATION BETWEEN THE IMMUNE SYSTEM AND THE OXIDATIVE STRESS IN SPORTISTS

**Biljana Spirkoska Vangelovska**

University “Ss. Cyril and Methodius”, Medical Faculty Skopje, Institute of Physiology, Skopje, Republic of North Macedonia, [bibispirkoska@gmail.com](mailto:bibispirkoska@gmail.com)

**Beti Dejanova**

University “Ss. Cyril and Methodius”, Medical Faculty Skopje, Institute of Physiology, Skopje, Republic of North Macedonia, [betidejanova@yahoo.com](mailto:betidejanova@yahoo.com)

**Ana Spirkoska Mangarovska**

University clinical center Ljubljana, Medical Faculty, University of Ljubljana, Slovenia, [anaspirkoska@gmail.com](mailto:anaspirkoska@gmail.com)

**Abstract:** An imbalance between production of oxygen reactive species and antioxidants is defined as oxidative stress. As a result we have cell and tissue damage. Several authors pointed out that oxidative stress could be responsible for several pathological conditions, such as cancer, diabetes and heart disease. It is also involved in the aging process. It is true that the body's cells produce free radicals during normal metabolic processes and intense physical activity causes oxidative stress. Free radicals produced during exercise are important modulators of muscle and systemic adaptation. Here we will discuss the correlation between prolonged exercise and increased production of oxidants in skeletal muscles, i.e. superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase. It has been also observed, that reactive oxygen species stimulate the mitochondrial biogenesis cascade in response to endurance training, i.e. chronic muscle contractions. We can reach the conclusion that exercise causes oxidative stress by increasing the amount of free radicals and decreasing the level of antioxidant enzymes in many tissues and organs. Summarizing, we can affirm that different intensities and forms of exercise result in different amounts of reactive oxygen species production. It is true that exercise-induced reactive oxygen species can be very useful in stimulating signaling pathways for antioxidant enzyme activity (SOD, GPx and CAT), mitochondrial biogenesis (PGC-1 $\alpha$  expression) and glucose metabolism and absorption (insulin sensitivity, GLUT4 expression).

**Keywords:** oxidative stress, free radicals, antioxidants, physical activity.

## КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ИМУНИОТ СИСТЕМ И ОКСИДАТИВНИОТ СТРЕС КАЈ СПОРТИСТИ

**Билјана Спиркоска Вангеловска**

Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет Скопје, Институт за физиологија, Скопје, Република Северна Македонија, [bibispirkoska@gmail.com](mailto:bibispirkoska@gmail.com)

**Бети Дејанова**

Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет Скопје, Институт за физиологија, Скопје, Република Северна Македонија, [betidejanova@yahoo.com](mailto:betidejanova@yahoo.com)

**Ана Спиркоска Мангаровска**

Универзитетски клинички центар Љубљана, Медицински факултет, Универзитет во Љубљана, Словенија, [anaspirkoska@gmail.com](mailto:anaspirkoska@gmail.com)

**Резиме:** Оксидативниот стрес го дефинираме како нарушена рамнотежа помеѓу слободните радикали и антиоксидансите во телото, што може да доведе до оштетување на клетките и ткивата. Оксидативниот стрес е вклучен и во процесот на стареење. Голем број научни докази сугерира дека долгорочниот оксидативен стрес придонесува за развој на низа хронични состојби како што се рак, дијабетес и срцеви заболувања. Клетките на телото произведуваат слободни радикали за време на нормалните метаболични процеси. Интензивната физичка активност предизвикува оксидативен стрес и слободните радикали произведени за време на вежбањето се важни модулатори на мускулната и системската адаптација. Продолженото вежбање резултира со зголемено производство на оксиданти во скелетните мускули, Тренинзите за издржливост предизвикуваат адаптации што резултираат со регулација на антиоксидантната ензимска активност во скелетните мускули, т.е. супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза. ROS ја стимулираат каскадата на митохондријалната биогенеза како одговор на тренингот за издржливост, т.е. хронични

мускулни контракции. Многу извештаи потврдуваат дека вежбите предизвикуваат оксидативен стрес преку создавање на слободни радикали и намалување на нивото на антиоксидантните ензими во различни ткива и органи. Различните интензитети и форми на вежбање резултираат со различни нивоа на производство на ROS. Исто така, постојат научни докази дека ROS предизвикани од вежбање играат клучна улога во стимулирањето на сигналните патишта за ензимската активност на антиоксидансите (SOD, GPx и CAT), митохондријалната биогенеза (изразот PGC-1 $\alpha$ ) и метаболизмот и апсорпцијата на гликозата (чувствителност на инсулин, изразување на GLUT4).

**Клучни зборови** : оксидативен стрес, слободни радикали, антиоксиданси, физичка активност.

## 1. ВОВЕД

Оксидативниот стрес го дефинираме како нарушена рамнотежа помеѓу слободните радикали и антиоксидансите во телото, што може да доведе до оштетување на клетките и ткивата. Оксидативниот стрес е вклучен и во процесот на стареење. Голем број научни докази сугерираат дека долгорочниот оксидативен стрес придонесува за развој на низа хронични состојби како што се канцер, дијабетес и срцеви заболувања. Клетките на телото произведуваат слободни радикали за време на нормалните метаболни процеси. Сепак, клетките произведуваат и антиоксиданси кои ги неутрализираат овие слободни радикали. Во човечкото тело се одржува рамнотежа помеѓу антиоксидантите и слободните радикали. Исхраната, начинот на живот, факторите од животната средина како што се загадувањето и радијацијата придонесуваат за оксидативен стрес и прекумерно производство на слободни радикали. Природниот имунолошки одговор на телото, исто така, може привремено да предизвика оксидативен стрес. Овој тип на оксидативен стрес предизвикува умерено воспаление кое исчезнува откако имунолошкиот систем ќе ја совлада инфекцијата. Не контролираниот оксидативен стрес може да го забрза процесот на стареење и може да придонесе за развој на голем број патолошки состојби. Процесот за стареење се поврзува со теоријата на слободните радикали и оксидативниот стрес и претставува еден од главните фактори кои го намалуваат имунитетот и доведува до дијабетес тип 2, кардиоваскуларни и респираторни заболувања, невродегенеративни болести и ка канцер. Слободните радикали, вклучително и реактивните кислородни видови, се молекули со еден или повеќе не спарени електрони. Примери за слободни радикали се :супероксид, хидроксилен радикал, радикал на азотен оксид. Митохондриите се клеточни органели кои учествуваат во продукција на енергија во форма на аденозин трифосфат (АТР). Во овој метаболички процес се создаваат слободни радикали. Надворешните супстанции, како што се чаодот од цигарите, пестицидите и озонот, исто така може да предизвикаат формирање на слободни радикали во телото.. Вклучувањето на слободните радикали во стареењето прогресивно се зголемува и станува една од поверодостојните теории за процесот на стареење, Антиоксидантната одбрана генерално е ослабена во староста (Galletti et al., 2007; D'Angelo et. al., 2012a; D'Angelo et al., 2013; Davalli et al., 2016; Ingrosso et al., 2000). (1,2,3,4,5).

Антиоксидансите се супстанции кои ги неутрализираат или отстрануваат слободните радикали со донирање на електрон и го штитат телото од оксидативен стрес. Витамините А, Ц и Е претставуваат антиоксиданти, а во клетките се произведува антиоксидансот глутатионот. Исхраната е исто така важен извор на антиоксиданси. Овошјето и зеленчукот обезбедуваат многу есенцијални антиоксиданси во форма на витамини и минерали кои телото не може самостојно да ги создаде. Ефектите од оксидативниот стрес не се секогаш штетни. Оксидативниот стрес кој е резултат на физичка активност може да има корисни и регулаторни ефекти врз телото. Вежбањето го зголемува формирањето на слободните радикали, што може да предизвика привремен оксидативен стрес во мускулите. Сепак, слободните радикали формирани за време на физичката активност го регулираат растот на ткивото и го стимулираат производството на антиоксиданси. Автоимуните нарушувања опфаќаат хетероген спектар на состојби кои се карактеризираат со аберантни имунолошки реакции во кои имунолошкиот систем реагира на автоантигени поради дисрегулација на адаптивниот имунитет и зголемено производство на автоантитела. Автоимуните нарушувања се карактеризираат и со зголемено производство на реактивни кислородни видови - (РОС) и реактивни видови на азот (РОН). Од друга страна, некои имunosупресивни лекови кои вообичаено се користат во третманот на некои автоимуни болести може да го зголемат производството на РОС и да предизвикаат оксидативниот стрес. Со оглед на сложената меѓусебна поврзаност помеѓу имунолошкиот систем и оксидативниот стрес, постои потреба од експериментални и клинички резултати кои ги истражуваат причинско-последичните врски помеѓу оксидативниот стрес и автоимунитетот на молекуларно, клеточно, системско и клиничко ниво. Поблискиот увид во штетните ефекти на оксидативниот стрес кај автоимуните нарушувања може да обезбеди подобро разбирање на патофизиолошките промени и клиничката експресија и да доведе до поспецифични терапевтски пристапи, Реактивните видови кислород (РОС), вклучувајќи ги и слободните радикали, играат важна улога во клеточното сигнализирање, што е

важен елемент на хомеостазата на организмот. РОС играат важна улога во етиологијата на многу болести, како и во процесот на стареење (Davalli et al., 2016). РОС е фамилија на високо реактивни молекули која вклучува слободни радикали на кислород, како супероксид анион ( $O_2^{\bullet-}$ ), хидроксилен радикал ( $OH^{\bullet}$ ) и не радикални деривати на кислород, како стабилен водороден пероксид ( $H_2O_2$ ). Главен извор на РОС е не ефикасниот пренос на електрони во митохондријалниот респираторен ланец, но и различни ензимски и не ензимски реакции доведуваат до зголемена продукција на слободни радикали. Ендогените антиоксиданси, како што се ензимите од семејството на каталаза, групата глутатион, групата поврзана со тиоредоксин и супероксид дисмутаза, заедно со екзогени антиоксиданси како редуциран глутатион, каротеноиди и витамини Ц и Е, го сочинуваат не заменливиот систем за детоксикација на РОС. Нарушената рамнотежа на редокс хомеостазата доведува до оксидативен и нитрозативен стрес (Gutteridge & Halliwell, 2000).(6).

## 2.ОКСИДАТИВЕН СТРЕС И ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

Интензивната физичка активност предизвикува оксидативен стрес и слободните радикали произведени за време на вежбањето се важни модулатори на мускулната и системската адаптација. За време на вежбањето, побарувачката на кислород се зголемува, особено во скелетните мускули, што предизвикува промена во протокот на крв во различни органи. Понатаму, оштетувањето на мускулите предизвикано од вежбање предизвикува инфилтрација на фагоцити (т.е., неутрофили и макрофаги) на местото на повредата. Овие физиолошки промени кои се случуваат за време на акутно вежбање го зголемуваат производството на слободни радикали, што доведува до оксидативно оштетување на биомолекулите. Неодамнешните студии со употреба на современи биохемиски и молекуларни биолошки техники овозможуваат набљудување на настаните на клеточно ниво и покажаа дека слободните радикали имаат важна улога во физиолошките адаптации после вежбање. Затоа, слободните радикали генерирани со вежбање се смета дека имаат и позитивни и негативни физиолошки ефекти (Malaguti et al., 2013; Mankowski et al., 2015) (7,8).

Оксидативниот стрес и зголеменото производство на слободни радикали предизвикан со интензивна физичка активност прв пат е откриен во 1978 година. Во студијата се забележаа зголемени нивоа на пентан индекс на липидна пероксидација, при извршување на вежба на ергометар во времетраење од 60 минути, со 50% максимален интензитет на  $VO_2$ . Во студија од 1987 година, во која учествувале шест млади мажи кои изведувале вежба со зголемено оптоварување на циклусен ергометар до исцрпеност, крвните анализи покажале зголемено ниво на реактивните супстанции на тиобарбитурна киселина (маркер за липидна пероксидација). Во друга студија, во 1988 година, во која учествувале осум професионални спортисти од машки пол, на ергометар во траење од 90 минути со 65%  $VO_2$ , нивото на редуцираниот глутатион, не ензимски антиоксиданс, се намали, додека нивото на оксидиран глутатион се зголеми (Mankowski et al., 2015 година). (8)

Продолженото вежбање резултира со зголемено производство на оксиданти во скелетните мускули, а со тоа и редовно активирање на механизмите кои користат ензимски антиоксиданси. Тренинзите за издржливост предизвикуваат адаптации што резултираат со регулација на антиоксидантната ензимска активност во скелетните мускули, т.е. супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза. Досегашните студии покажаа дека тренинзите за издржливост ја зголемуваат вкупната активност на супероксид дисмутаза во високо оксидативните скелетни мускулни влакна тип I и IIa. Подолгиот и поинтензивен тренинг доведува и до поголемо зголемување и на цитосолната и на митохондријалната активност на глутатион пероксидаза во оксидативните скелетни мускулни влакна (тип I и IIa). Тренингот за издржливост, исто така, ја регулира активноста на каталазата во пероксизомите и митохондриите, во високо оксидативните мускули (Radak et al., 2013; Mankowski et al., 2015) (9, 8).

ROS ја стимулираат каскадата на митохондријалната биогенеза како одговор на тренингот за издржливост, т.е. хронични мускулни контракции. Новоформираните митохондрии се познати по тоа што се многу ефикасни и произведуваат помалку ROSs. Редовниот тренинг за вежбање ја зголемува експресијата на протеините вклучени во митохондријалната биогенеза, т.е. PGC-1 $\alpha$ , нуклеарниот респираторен фактор 1 (NRF-1) и митохондријалниот транскрипциски фактор A (Tfam).

Реактивните видови кислород ја стимулираат каскадата на митохондријалната биогенеза како одговор на тренингот за издржливост. Новоформираните митохондрии произведуваат помалку ROS за иста количина на произведен аденозин трифосфат (АТФ). Редовниот тренинг за вежбање ја зголемува експресијата на протеините вклучени во митохондријалната биогенеза, т.е. PGC-1 $\alpha$ , нуклеарниот респираторен фактор 1 (NRF-1) и митохондријалниот транскрипциски фактор A (Tfam). Ова директно ја стимулира репликацијата и транскрипцијата на митохондријалната ДНК и ја подобрува митохондријалната биогенеза, што резултира со поголема потрошувачка на кислород (Mankowski et al., 2015; Webb et al., 2017). 8.10

Аеробната вежба за издржливост има тенденција да предизвика различен радикален проток од анаеробната вежба за издржливост (Muñoz Marín et al., 2018).(11) Високите концентрации на ROS може да доведат до намалување на мускулната функција, хистолошки промени и болки во мускулите, а со тоа и до намалување на спортските перформанси. Ова се некои од причините зошто се препорачува да се консумираат количини на неензимски антиоксидантни додатоци, како што се витамините Ц и Е и липоичната киселина. Спроведено е истражување за да се утврди дали неензимската суплементација со антиоксиданс може да ги спречи штетните ефекти на ROS за време на вежбањето и на тој начин да ги подобри перформансите на вежбите со отпор кај луѓето. Затоа, направени се напори да се развијат диететски стратегии против оксидативниот стрес и неодамна има зголемен интерес за проучување на потенцијалот на полифенолите за модулирање на физичките перформанси и спречување на оксидативниот стрес предизвикан од него (Motti et al., 2018; D'Angelo et. al, 2017) (12,13).

Високите концентрации на ROS може да доведат до намалување на мускулната функција, хистолошки промени и болки во мускулите, а со тоа и до намалување на спортските перформанси. Ова се некои од причините зошто се препорачува да се консумираат количини на неензимски антиоксидантни додатоци, како што се витамините Ц и Е и липоичната киселина. Спроведено е истражување за да се утврди дали неензимската суплементација со антиоксиданс може да ги спречи штетните ефекти на ROS за време на вежбањето и на тој начин да ги подобри перформансите на вежбите со отпор кај луѓето. Затоа, направени се напори да се развијат диететски стратегии против оксидативниот стрес и неодамна има зголемен интерес за проучување на потенцијалот на полифенолите за модулирање на физичките перформанси и спречување на оксидативниот стрес предизвикан од него (Motti et al., 2018; D'Angelo et. al, 2017) (12,13)

### 3.3АКЛУЧОК

Многу извештаи потврдуваат дека вежбите предизвикуваат оксидативен стрес преку создавање на слободни радикали и намалување на нивото на антиоксидантните ензими во различни ткива и органи. Различните интензитети и форми на вежбање резултираат со различни нивоа на производство на ROS. Производството на слободни радикали се зголемува со зголемување на потрошувачката на кислород и оксидативната фосфорилација. Исто така, постојат научни докази дека ROS предизвикани од вежбање играат клучна улога во стимулирањето на сигналните патишта за ензимската активност на антиоксидансите (SOD, GPx и CAT), митохондријалната биогенеза (изразот PGC-1 $\alpha$ ) и метаболизмот и апсорпцијата на гликозата (чувствителност на инсулин, изразување на GLUT4).

### РЕФЕРЕНЦИ

- Davalli, P., Mitic, T., Caporali, A., Lauriola, A., Arca, D., & Arca, D. (2016). ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–18
- D'Angelo, S., Lembo, S., Flora, F., De Bonis, M.L., Balato, A., Ayala, F., Balato, N., Galletti, P., & Zappia, V.(2012)a. Abnormal isoaspartyl residues in erythrocyte membranes from psoriatic patients.*Archives of Dermatological Research*, 304(6), 475-479.
- D'Angelo, S., Trojsi, F., Salvatore, A., Daniele, L., Raimo, M., Galletti, P., & Monsurrò, M.R. (2013). Accumulation of altered aspartyl residues in erythrocyte membrane proteins from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochemistry International*, 63 (6), 626-34.
- D'Angelo, S., Martino, E., Ilisso, C.P., Bagarolo, M.L., Porcelli, M. & Cacciapuoti, G. (2017). Pro-oxidant and pro-apoptotic activity of polyphenol extract from Annurca apple and its underlying mechanisms in human breast cancer cells. *International Journal of Oncology*, 51, 939-948
- Galletti, P., De Bonis, M.L., Sorrentino, A., Raimo, M., D'Angelo, S., Scala, I., Andria, G., D'Aniello, A.,Ingrosso, D., & Zappia V. (2007). Accumulation of altered aspartyl residues in erythrocyte proteins from patients with Down's syndrome. *FEBS Journal*, 274(20), 5263-5277.
- Gutteridge, J.M., & Halliwell, B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 899, 136–147
- Ingrosso, D., D'Angelo, S., di Carlo, E., Perna, A.F., Zappia, V., & Galletti, P. (2000). Increased methyl esterification of altered aspartyl residues in erythrocyte membrane proteins in response to oxidative stress. *European Journal of Biochemistry*, 267, 1-10.
- Malaguti, M., Angeloni, C., & Hrelia, S. (2013). Polyphenols in exercise performance and prevention of exercise-induced muscle damage. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 825928.
- Mankowski, R.T., Anton, S.D., Buford, T.W., & Leeuwenburgh C. (2015). Dietary Antioxidants as Modifiers of Physiologic Adaptations to Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 47(9), 1857–1868.

- Motti, M.L., D'Angelo, S., & Rosaria, M. (2018). MicroRNAs, Cancer and Diet: Facts and New Exciting Perspectives. *Current Molecular Pharmacology*, 11, 90-96.
- Muñoz Marín, D., Barrientos, G., Alves, J., Grijota, F.J., Robles, M.C., & Maynar, M. (2018). Oxidative stress, lipid peroxidation indexes and antioxidant vitamins in long and middle distance athletes during a sport season. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 58(12), 1713-1719.
- Radak, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Ohno, H., & Atalay M. (2013). Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid ,Redox Signal*, 18(10), 1208–1246.
- Webb, R., Hughes, M.G., Thomas, A.W., & Morris, K. (2017). The ability of exercise-associated oxidative stress to trigger redox-sensitive signaling responses. *Antioxidants (Basel)*. 6(3).