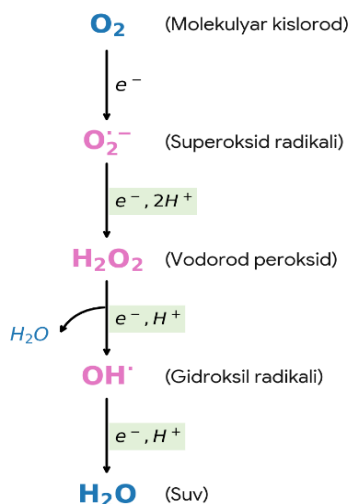


**ERKIN RADIKALLAR, OKSIDATIV STRESS VA ANTIOKSIDANT  
TIZIMLAR****Hayitov Maqsud Samadovich***TDTU 1-son tibbiy va biologik kimyo kafedrası katta o'qituvchisi***Jo'rayev Muhammadnazar Baxodir o'g'li***TDTU 1-son tibbiy va biologik kimyo kafedrası assistenti***Alimov Sobir Muxammad o'g'li***TDTU 1-son tibbiy va biologik kimyo kafedrası assistenti***Oxunjonov Eldorjon Raximjon o'g'li***TDTU Anatomiya va OXTA kafedrası assistenti*

**Annotatsiya.** *Erkin radikallar hamda kislorodning reaktiv shakllari (KRSh) va azotning reaktiv shakllari (ARSh) aerob organizmlarda mitoxondrial nafas olish, fermentativ jarayonlar, immun tizimining himoya reaksiyalari hamda ekzogen ekologik stress omillari ta'sirining tabiiy mahsuloti sifatida doimiy ravishda hosil bo'lib turadi. Tashqi atom yoki molekulyar orbitallarida bir yoki bir nechta juftlashmagan elektronlar mavjudligi bilan xarakterlanuvchi ushbu moddalar qisqa biologik yarim yemirilish davriga va o'ta yuqori kimyoviy faollikka ega. Natijada, ular hujayraning hayotiy muhim makromolekulalari, jumladan lipidlar, oqsillar, uglevodlar va nuklein kislotalar bilan dinamik ravishda o'zaro ta'sirga kirishadi[1.2]. Fiziologik me'yoriy konsentratsiyalarda erkin radikallar hujayra ichidagi signal uzatish, genlar ekspressiyasi, tomirlar tonusini boshqarish va immun himoyasini muvofiqlashtiruvchi muhim homeostatik regulyatorlar vazifasini bajaradi. Biroq, ushbu prooksidantlarning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishi, endogen antioksidant tizimlarning yetishmovchiligi yoki tugashi bilan birga kechganda, oksidativ stress holatiga olib keladi. Bu esa saraton, dermatit, katarakt, insult va astma kabi kasalliklarga olib keladi [3.4].*

**Erkin radikallarning turlari.** Kislorod ko'plab metabolik reaksiyalarda, ayniqsa energiya ajralib chiqishi uchun talab qilinadi. Bu jarayonlar davomida molekulyar O<sub>2</sub> to'liq qaytariladi va suvga aylanadi. Biroq, agar O<sub>2</sub> qaytarilishi to'liq bo'lmasa, bir qator reaktiv radikallar hosil bo'ladi [Rasm-1].



**Rasm-1.** Kislorodning erkin radikallari hosil bo‘lishi va uning turlari.

Yuqoridagilardan tashqari ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ), biologik ahamiyatga ega boshqa erkin radikallar va reaktiv kislorod turlariga singlet kislorod ( $^1O_2$ ), gidroperoksi radikal ( $HOO^-$ ), lipid peroksid radikal ( $ROO^-$ ), azot oksidi ( $NO^-$ ) va peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) kiradi. Erkin radikallarning umumiy xarakterli xususiyatlari: 1. Yuqori reaktiv 2. Juda qisqa yarim yemirilish davri 3. Zanjir reaksiyasi orqali yangi radikallarni hosil qilishi mumkin 4. Biomolekulalar, hujayralar va to'qimalarga zarar yetkazadi.

**Endogen reaktiv shakllarning tizimli tasnifi.** Inson organizmi doimiy ravishda kislorod va azotning bir nechta reaktiv shakllarini ishlab chiqaradi, ularning har biri o'ziga xos kimyoviy xususiyatlarga, biologik yarim yemirilish davriga va hujayradagi nishon molekulariga ega.

Superoksid anion ( $O_2^{\bullet-}$ )	Molekulyar $O_2$ ning bir elektronli qaytarilishi; NADPH oksidaza, ksantin oksidaza, SOG va LOG orqali. Mitoxondrial ETZ da hosil bo‘ladi.	SOD fermenti orqali $H_2O_2$ ga aylanadi.
Gidroksil radikal ( $OH^\bullet$ )	Fenton reaksiyasi ( $Fe^{2+} + H_2O_2$ ) yoki Haber-Weiss reaksiyasi ( $O_2^{\bullet-} + H_2O_2$ ) orqali hosil bo'ladi.	Tanlamasdan, o'ta yuqori faollik. Membrana tarkibidagi to'yinmagan yog' kislotalariga hujum qiladi, oqsillarni oksidlaydi, DNK zanjirini uzadi.
Peroksil radikal ( $ROO^\bullet / HOO^\bullet$ )	Peroksil radikallar ( $ROO^\bullet$ va $HOO^\bullet$ — gidroperoksil radikal) asosan organik birikmalarning erkin radikal oksidlanishi (avtokisidlanish) jarayonida uglerod radikalining molekulyar	Hujayra membranalari bo'ylab lipidlarning peroksidli oksidlanishi zanjirini uzaytiradi; mutGOMn va o'sma o'sishi yo'llarini stimullaydi.

	kislorod bilan juda tez qo'shilishi (reaksiyasi) natijasida hosil bo'ladi	
Vodorod peroksid (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	SOD tomonidan katalizlanadigan superoksid dismutatsiyasi yoki bevosita peroksisomal yog' kislotalari oksidazalari orqali sintezlanadi.	Barqaror radikal bo'lmagan birikma; membranalar orqali erkin diffuziyalanadi. O'zgaruvchan valentli metallar (Fe <sup>2+</sup> , Cu <sup>+</sup> , Mn <sup>2+</sup> ) ishtirokida ikkilamchi OH• beradi.
Nitrit oksid (NO•)	Nitrat oksidi sintaza (nNOS, eNOS, iNOS) fermentlari yordamida L-arginin aminokislotasidan sintezlanadi.	Suvda va lipidlarda yuqori eruvchan gaz. Guanilatsiklaza va proteinokinazalar orqali qon tomirlar silliq mushaklari tonusini boshqaradi.
Peroksinitrit (ONOO-)	O <sub>2</sub> •- va NO• o'rtasidagi tezkor, diffuziya bilan boshqariladigan radikal-radikal birikish reaksiyasi natijasida.	Lipidda eruvchanligi va kimyoviy faolligi gipoxlorid kislotaga (HClO) o'xshash. Parchalanib, o'ta toksik nitrozoperokso-karboksillarni hosil qiladi.

**Radikal beqarorlik.** Aerob hayotning davom etishi fundamental biologik paradoxni taqdim etadi: molekulyar kislorod (O<sub>2</sub>) mitoxondriyada oksidativ fosforillanish orqali ATF samarali hosil bo'lishi uchun yakuniy elektron akseptori sifatida mutlaqo zarur bo'lsa-da, kislorodning yuqori parsial bosimi yoki oraliq qaytarilgan holatlari hujayralar uchun o'ta toksikdir. Ushbu hujayraviy zararlanish kisloroddan hosil bo'lgan erkin radikallar va ular bilan bog'liq kimyoviy jihatdan beqaror reaktiv birikmalar tufayli yuzaga keladi. Aniq bioximik ta'rifga ko'ra, erkin radikal — bu o'zining tashqi atom yoki molekulyar orbitallarida bir yoki undan ortiq juftlashmagan elektronlarga ega bo'lgan va mustaqil mavjud bo'lish qobiliyatiga ega atom, molekulyar zarracha yoki molekula bo'lagidir. Toq, juftlashmagan elektronning mavjudligi orbitallarning beqaror holatini keltirib chiqaradi. Bu holat elektronlar muvozanatini tiklash uchun radikalni qo'shni neytral molekulalardan elektronni tortib olishga (oksidlashga) yoki ularga elektron berishga majbur qiladi.

**Erkin radikallarni kislorodning reaktiv shakllaridan (KRSH) farqlash.** Ilmiy adabiyotlarda erkin radikal va kislorodning reaktiv shakllari (KRSH) terminlari ko'pincha sinonim sifatida noto'g'ri ishlatilsa-da, ular orasidagi farqni bioximik jihatdan aniq belgilash zarur:

**Haqiqiy erkin radikallar:** O'zlarining valent orbitallarida albatta bir yoki undan ortiq juftlashmagan elektronga ega bo'lishi shart. Biologik ahamiyatga ega bo'lgan asosiy vakillar: superoksid anion radikali ( $O_2^{\bullet-}$ ), gidroksil radikali ( $OH^{\bullet}$ ) va lipid peroksid radikali ( $ROO^{\bullet}$ ).

**Radikal bo'lmagan reaktiv birikmalar:** Valent orbitallarida juftlashmagan elektronlari bo'lmagan, biroz barqaror, ammo oksidlanish jarayonlarida va to'qimalarning modifikatsiyasida faol ishtirok etadigan kuchli kimyoviy oksidlovchilardir. Prominent biologik misollar: vodorod peroksid ( $H_2O_2$ ) va singlet kislorod ( $^1O_2$ ). Shunday qilib, KRSh (intrasellyulyar kislorodning reaktiv shakllari) biologik tizimlardagi haqiqiy kislorod erkin radikallarini ham, ularning yuqori reaktiv radikal bo'lmagan analoglarini ham o'z ichiga oluvchi keng qamrovli kimyoviy tushunchadir. KRSh bilan parallel ravishda, azotning reaktiv shakllari (ARSh) ham tarkibida azot saqlovchi reaktiv prooksidantlarning muhim sinfi hisoblanib, uning asosiy vakillari azot monoksidi (nitrat oksidi,  $NO^{\bullet}$ ) va o'ta parchalovchi peroksinitrit anionidir ( $ONOO^-$ ).

**Erkin radikallarning zanjirli reaksiyalari kinetikasi.** Erkin radikallar ishtirokidagi kimyoviy jarayonlar ketma-ket va o'z-o'zini ta'minlovchi uchta kinetik bosqichda rivojlanadi:

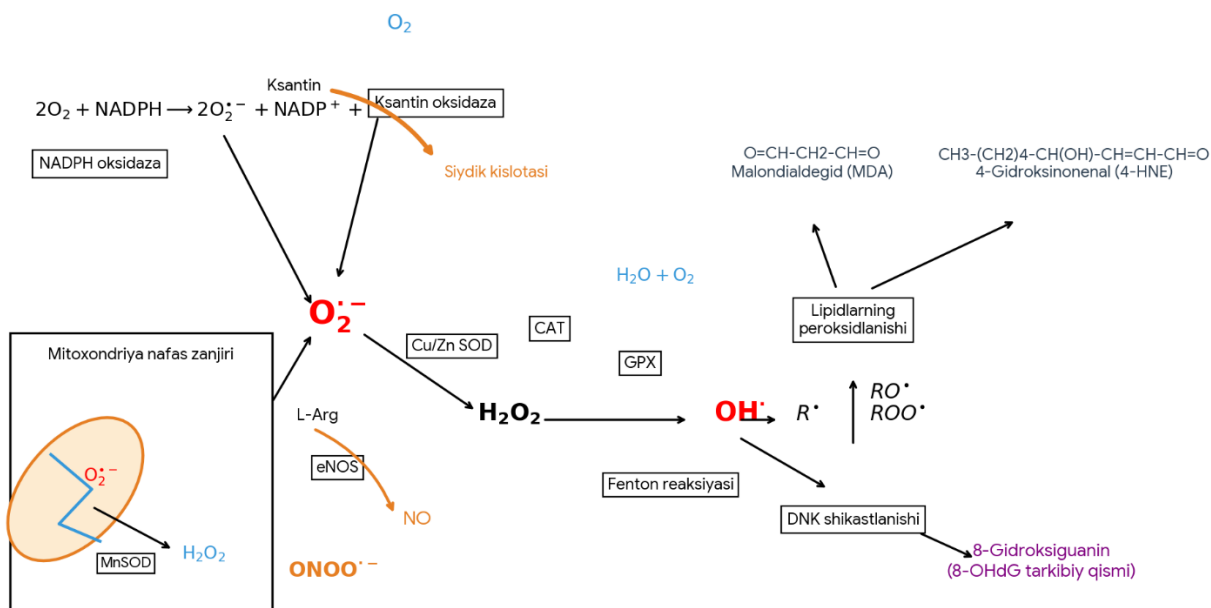
**1. Initsiatsiya (boshlanish):** Neytral molekuladan erkin radikalning hosil bo'lishi. Bu jarayon ko'pincha kovalent bog'ning gomolitik yorilishi hisobiga sodir bo'ladi. Bu yorilish metabolik energiya, ultrabinafsha (UB) nurlar, termal stress yoki ixtisoslashgan initsiator molekular ta'sirida yuzaga kelib, umumiy elektron juftini ikkita faol radikal oraliq birikmalariga ajratadi.

**2. Propagatsiya (zanjirning uzayishi):** Yuqori reaktiv radikal qo'shni barqaror molekulaga hujum qiladigan kaskadli yoki zanjirli reaksiya. Bu jarayon juftlashmagan elektron holatini ta'sirga uchragan strukturaga o'tkazadi va uni yangi, ikkilamchi erkin radikalga aylantiradi, natijada molekulyar parchalanish zanjiri uzluksiz davom etadi.

**3. Terminatsiya (zanjirning uzilishi):** Ikki xil radikal oraliq birikmalarining to'qnashishi va ularning juftlashmagan elektronlarining o'zaro bog'lanishi natijasida sodir bo'ladigan yakuniy bosqich bo'lib, barqaror, radikal bo'lmagan kovalent kimyoviy bog' hosil qiladi.

#### **ERKIN RADIKALLARNING HOSIL BO'LISH MEXANIZMLARI.**

Erkin radikallar turli xil mexanizmlar, ham endogen, ham ekzogen mexanizmlar orqali hosil bo'ladi va bu jarayonlarni tushunish ularning sog'liq va kasalliklardagi rolini aniqlash uchun juda muhimdir [**Rasm-2**]. Bu mexanizmlar KRSh va ARSh hosil qiluvchi bir qator biokimyoviy reaksiyalar va atrof-muhit o'zaro ta'sirlarini o'z ichiga oladi. Erkin radikallarning asosiy endogen manbalaridan biri mitoxondrial elektron transport zanjiri (ETZ) [5].



**Rasm-2.** Erkin radikal manbalari va ularning ta'siri haqida ma'lumot [6]

Hujayra nafas olish jarayonida elektronlar ichki mitoxondrial membranadagi bir qator komplekslar orqali o'tkaziladi va natijada kislorodni suvga qaytaradi. Biroq, bu jarayon to'liq samarali emas; elektronlarning oz qismi muddatidan oldin oqib ketishi va molekulyar kislorod bilan reaksiyaga kirishib, superoksid radikallarini ( $O_2^{\bullet-}$ ) hosil qilishi mumkin. Bu hosil bo'lish odatda ETZ ning I va III komplekslarida sodir bo'ladi. Superoksid radikali SOD fermenti tomonidan  $H_2O_2$  ga aylanishi mumkin [7].  $H_2O_2$ , erkin radikalning o'zi bo'lmasa-da, temir va mis kabi o'tish metallari ishtirokida Fenton reaksiyalari orqali yuqori reaktiv gidroksil radikallarini ( $\bullet OH$ ) hosil qilishi mumkin. Ushbu reaksiyalar seriyasi normal hujayrali nafas olishning tasodifan oksidlovchi stressga qanday hissa qo'shishini ta'kidlaydi.

Yana bir muhim endogen mexanizm turli oksidaza fermentlarining faolligidir. Masalan, neytrofillar va makrofaglar kabi fagotsitik hujayralar membranalarida mavjud bo'lgan NADPH oksidaza immun javobida muhim rol o'ynaydi. Faollashtirilganda, NADPH oksidaza elektronlarni NADPH dan kislorodga o'tkazadi va superoksid radikallarini hosil qiladi [8]. Bu nafas olish portlashi patogenlarni yo'q qilish uchun juda muhimdir. Xuddi shunday, purin metabolizmida ishtirok etadigan ferment bo'lgan ksantin oksidaza, ayniqsa oksidlovchi stress yoki to'qimalarning shikastlanishi sharoitida qo'shimcha mahsulotlar sifatida superoksid va vodorod peroksidni hosil qilishi mumkin [9].

Azot oksidi sintazasi (NOS) fermenti reaktiv azot turi bo'lgan azot oksidi ( $NO^{\bullet}$ ) ni ishlab chiqarish uchun javobgardir. NOS ning uchta izoformi mavjud: neyronal (nNOS), endotelial (eNOS) va induksiyanadigan (iNOS). Bu fermentlar L-argininning L-sitrulinga aylanishini katalizlaydi va jarayonda  $NO^{\bullet}$  ni chiqaradi [10]. Azot oksidi turli fiziologik funksiyalarni bajaradi, jumladan, vazodilatatsiya va neurotransmissiya [11]. Biroq, patologik holatlarda ortiqcha  $NO^{\bullet}$  superoksid bilan reaksiyaga kirishib, ONOO

– hosil qilishi mumkin, bu kuchli oksidlovchi bo'lib, oqsillardagi tirozin qoldiqlarini nitratlashi va lipidlar va DNKga zarar etkazishi mumkin [12].

Lipid peroksidlanishi erkin radikallarning shakllanishiga hissa qo'shadigan yana bir endogen yo'ldir. U vodorod atomini erkin radikal tomonidan ko'p to'yinmagan yog' kislotasidan ajratib olishdan boshlanadi va lipid radikalini ( $L\bullet$ ) hosil qiladi [9]. Bu lipid radikali molekulyar kislorod bilan reaksiyaga kirishib, lipid peroksil radikalini ( $LOO\bullet$ ) hosil qiladi, bu esa qo'shni lipidlardan vodorod atomlarini ajratib olish orqali zanjir reaksiyasini ko'paytirishi mumkin, bu esa ko'proq lipid radikallari va peroksil radikallarining paydo bo'lishiga olib keladi [13]. Malondialdehid (MDA) va 4-gidroksinonenal (4-GNE) kabi lipid peroksidlanishining oxirgi mahsulotlari o'zlari reaktiv bo'lib, oksidlovchi zararni yanada ko'paytirishi mumkin [14].

Ekzogen manbalar ham erkin radikallarning paydo bo'lishiga sezilarli darajada hissa qo'shadi. Quyoshdan keladigan ultrabinafsha (UB) nurlanish hujayra molekulalarining to'g'ridan-to'g'ri ionlanishiga olib kelishi mumkin, bu esa erkin radikallarning paydo bo'lishiga olib keladi. UB nurlanishi teri hujayralarini qo'zg'atishi mumkin, natijada singlet kislorod ( $^1O_2$ ) va superoksid radikallari kabi KRSh hosil bo'ladi [15]. Rentgen va gamma nurlari kabi ionlashtiruvchi nurlanish atomlardan mahkam bog'langan elektronlarni olib tashlash uchun yetarli energiyaga ega, bu esa ionlar va erkin radikallarni hosil qiladi. Bu yuqori energiyali zarrachalar kimyoviy bog'lanishlarni to'g'ridan-to'g'ri uzib, KRSh hosil qilishi mumkin, bu esa hujayralarning keng shikastlanishiga olib keladi [16].

Atrof-muhit ifloslantiruvchi moddalari va toksinlari erkin radikallarning sezilarli ekzogen manbalari hisoblanadi. Masalan, sigaret tutuni tarkibida erkin radikallar va prooksidantlarning murakkab aralashmasi mavjud. Sigaret tutunining qatron fazasida uzoq umr ko'radigan radikallar, gaz fazasida esa azot oksidi va superoksid kabi qisqa umr ko'radigan radikallar mavjud. Bu radikallar to'qimalarga tarqalib, lipid peroksidlanishining zanjirli reaksiyalarini va boshqa oksidlovchi jarayonlarni boshlashi mumkin [17]. Xuddi shunday, qo'rg'oshin, kadmiy va simob kabi og'ir metallarga ta'sir qilish Fentonga o'xshash reaksiyalar orqali KRSh ishlab chiqarishni katalizlash yoki hujayra antioksidantlarini kamaytirish orqali oksidlanish-qaytarilish balansini buzishi mumkin [18].

### **ERKIN RADIKALLAR BILAN BOG'LIQ KASALLIKLAR.**

Erkin radikallar, turli fiziologik jarayonlardagi muhim rollariga qaramay, ularning darajasi to'g'ri tartibga solinmaganda jiddiy zarar yetkazishi mumkin [19]. Erkin radikallar ishlab chiqarilishi va organizmning antioksidant himoyasi o'rtasidagi nomutanosiblik oksidlovchi stressga olib keladi, bu esa ko'plab kasalliklarning patogenezida ishtirok etadi. Haddan tashqari erkin radikallar lipidlar, oqsillar va DNK kabi hujayra tarkibiy qismlariga zarar etkazishi mumkin, bu esa yurak-qon tomir kasalliklari, neyrodegenerativ kasalliklar, saraton va yallig'lanish kasalliklari kabi surunkali holatlarga olib keladi [20]. Aksincha, erkin radikal faolligining yetarli

emasligi immunitet reaksiyasini susaytirishi va hujayra signalizatsiyasini buzishi mumkin [21].

**Yurak-qon tomir kasalliklari:** Erkin radikallar arterial qon tomirlarning subendotelial qavatida aylanib yuruvchi past zichlikdagi lipoproteinlarni (ZPLP) oksidlaydi [22]. Oksidlangan ZPLP molekulalari endotelial hujayralar shikastlanishini, makrofaglar migratsiyasini va ko'pikli hujayralar hosil bo'lishini stimullaydi, bu esa ateroskleroz va yurakning ishemik kasalligini keltirib chiqaradi.

**Ateroskleroz.** Ateroskleroz - bu arterial qon tomirlar devorlarida xolesterinli pilakchalar to'planishi bilan tavsiflangan surunkali yallig'lanish kasalligi. Bu jarayon endotelial disfunktsiyadan boshlanadi, bu ateroskleroz patogenezida muhim hisoblanadi [23]. Qon tomirlarining ichki devori bo'lgan endoteliy vazodilatatsiya, qon oqimi va trombositlar agregatsiyasini tartibga solish orqali qon tomir gomeostazini saqlashda muhim rol o'ynaydi [24]. Endotelial hujayralar azot oksidi (NO•) ni ishlab chiqaradi, bu erkin radikal bo'lib, u vazodilatator vazifasini bajaradi va trombositlar agregatsiyasi va yopishishini oldini oladi [25].

**Mikokard infarkti.** Miokard infarkti (MI), odatda yurak xuruji deb nomlanuvchi, yurak mushagining bir qismiga qon oqimi to'xtatilganda yuzaga keladi, bu esa ishemiya va to'qimalarning shikastlanishiga olib keladi. Oksidlovchi stress MI patogenezida va undan keyingi qon oqimi tiklanganda yuzaga keladigan reperfuziya shikastlanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi [26]. Ishemiya paytida kislorod va ozuqa moddalarining yetishmasligi ATFning kamayishiga va metabolik chiqindi mahsulotlarning to'planishiga olib keladi, bu esa yurak hujayralari uchun juda stressli muhit yaratadi. Reperfuziya paytida kislorodning to'satdan kirib kelishi KRSh ishlab chiqarishning keskin oshishiga olib keladi va hujayra shikastlanishini kuchaytiradi. Reperfuziya shikastlanishi deb nomlanuvchi bu hodisa hujayra tarkibiy qismlarining oksidlanishini, mitoxondrial disfunktsiyani va yallig'lanish yo'llarining faollashishini o'z ichiga oladi [27]. Reperfuziya shikastlanishi oksidlovchi stressning kuchayishi bilan tavsiflanadi, bu esa kardiomiotsitlar, endotelial hujayralar va hujayradan tashqari matritsaga zarar yetkazadi [28]. Reperfuziya paytida KRShning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishi mitoxondrial membrananing o'tkazuvchanligining oshishiga olib kelishi mumkin, bu esa mitoxondrial shishishni, membrana potensialining yo'qolishini va hujayra o'limiga olib keladi [29].

**Qandli diabet:** Qandli diabet - bu insulin ishlab chiqarishdagi nuqsonlar, insulin ta'siri yoki ikkalasi natijasida kelib chiqadigan surunkali giperglikemiya bilan tavsiflangan murakkab metabolik kasallik. Bu holat turli organlar va tizimlarga sezilarli darajada ta'sir qiluvchi keng ko'lamli asoratlarga olib keladi. Ushbu asoratlarning asosiy omillaridan biri oksidlovchi stress bo'lib, u asosan KRSh va ARSh kabi erkin radikallar tomonidan boshqariladi. Giperglikemiya va oksidlovchi stress o'rtasidagi o'zaro ta'sir diabetik asoratlarning patogeneziga, jumladan, neyropatiya, nefropatiya, retinopatiya va yurak-qon tomir kasalliklariga olib keladi [30]. Giperglikemiya keltirib chiqaradigan

oksidlovchi stress glyukoza darajasining oshishi tufayli KRSh ning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishi bilan boshlanadi. Glyukoza avtooksidlanishga uchraydi ya'ni aldozoreduktaza fermenti yordamida sorbitolga aylanadi. Bu reyaksiyada KRSh larni neytrallash uchun zarur NADFH lar sarflanib ketadi. Natijada KRSh qo'shimcha mahsulotlar sifatida ishlab chiqaradi. Bundan tashqari, yuqori glyukoza darajasi kamaytiruvchi uglevodlar va hujayra oqsillari, lipidlar yoki nuklein kislotalar o'rtasidagi fermentativ bo'lmagan reaksiya orqali rivojlangan glikozillanishning oxirgi mahsulotlari (GOM) ning hosil bo'lishini oshiradi. GOMlar, o'z navbatida, metall katalizlangan oksidlanish reaksiyalari kabi turli mexanizmlar orqali KRSh hosil qiladi. Oksidlovchi stressning bu kaskadi hujayra disfunktsiyasi va shikastlanishiga olib kelishi mumkin, bu esa turli to'qimalar va organlarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [31].

**Radiatsiya keltirib chiqaradigan o'pka shikastlanishi.** Erta pnevmonit va undan keyin fibroz ko'pincha o'pka va qizilo'ngach saraton uchun radioterapiyaning yon ta'siri sifatida yuzaga keladi [32]. Hujayralar nurlanish ta'siriga uchraganda, H<sub>2</sub>O ning gomolitik parchalanishi to'g'ridan-to'g'ri •OH hosil qiladi, keyin u makromolekulalarni oksidlaydi va yallig'lanish reaksiyasini qo'zg'atadi, bu esa yallig'lanish hujayralarining o'pkaga infiltratsiyasiga (pnevmonit) va hujayralar o'limiga olib keladi. Uzoqroq vaqt davomida sitokinlarning uzluksiz ishlab chiqarilishi uchun aberrant redoks signalizatsiyasi kollagen va o'pka fibrozining to'planishiga olib keladi. Bundan tashqari, kalamushlarda nurlanish keltirib chiqaradigan o'pka shikastlanishi natijasida o'pkada yuqori lipid peroksidlanishi va DNK oksidlanishi (8-gidroksi-2-deoksiguanozin) kuzatilgan, bu nurlanish ta'siridan keyin bir necha oy davom etishi mumkin [33].

**Saraton.** Saraton - bu nazoratsiz hujayra o'sishi, atrofdagi to'qimalarga invaziya va ko'pincha uzoq organlarga metastaz bilan tavsiflangan murakkab va ko'p qirrali kasallik [34]. Erkin radikallarning, xususan, KRSh va ARShning saraton kasalligining boshlanishi, rivojlanishidagi roli yaxshi o'rganilgan. Bu reaktiv turlar DNK, oqsillar va lipidlarga zarar yetkazishi mumkin, shu bilan genomik beqarorlik va o'sma rivojlanishiga hissa qo'shadi. Organizm ushbu reaktiv turlarni zararsizlantirish uchun murakkab antioksidant tizimlariga ega bo'lsada bo'lsada, erkin radikallar ishlab chiqarilishi va antioksidant himoyasi o'rtasidagi nomutanosiblik oksidlovchi stressga olib kelishi mumkin, bu saraton rivojlanishiga yordam beradigan holat hisoblanadi [35]. Erkin radikallarning saratonga hissa qo'shishining asosiy mexanizmlaridan biri bu DNKning to'g'ridan-to'g'ri shikastlanishi. KRSh va ARSh DNK bilan o'zaro ta'sir qilishi mumkin, bu esa DNK tarkibidagi azot asoslari modifikatsiyalari, bitta va ikki qatorli uzilishlar va o'zaro bog'lanishlarga olib keladi. DNK oksidlanishining keng tarqalgan shikastlanishlaridan biri bu KRShning guanin asoslari bilan o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladigan 8-gidroksideoksiguanozin (8-OHdG). 8-OHdG DNK replikatsiyasi paytida adenin bilan mos kelmasligi mumkin, bu esa G dan T gacha transversiyalarga olib keladi. Bunday mutatsiyalar, agar ular onkogenlar yoki o'sma suppressor

(bostiruvchi) genlar kabi muhim genlarda yuzaga kelsa, normal hujayralarning o'sma hujayralarga aylanishiga olib kelishi mumkin [36].

**Avtoimmun kasalliklari.** Autoimmun kasalliklar organizmning immun tizimi o'z to'qimalariga xatolik bilan hujum qilib, ularni begona deb bilganda yuzaga keladi. Erkin radikallar, ayniqsa KRSh va ARSh, autoimmun kasalliklar patogenezida muhim rol o'ynaydi [37]. Erkin radikallar ishlab chiqarilishi va organizmning antioksidant himoyasi o'rtasidagi nomutanosiblik bilan tavsiflangan oksidlovchi stressning paydo bo'lishi autoimmun reaksiyalarning faollashishi va davom etishiga olib kelishi mumkin [38]. Oksidlovchi shikastlanish autoimmun reaksiyalarni bir nechta mexanizmlar orqali boshlashi va ko'paytirishi mumkin. Erkin radikallarning autoimmun kasalliklarga hissa qo'shishining asosiy mexanizmlaridan biri bu o'z-o'zini antigenlarni modifikatsiyalashdir [39]. Oksidlanish stressi oqsillarda va boshqa molekulalarda strukturaviy o'zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin, bu esa immun tizimi tomonidan begona deb tan olingan neo-antigenlarni hosil qiladi [40]. Masalan, KRSh oqsillarda karbonil guruhlarining shakllanishini keltirib chiqarishi, ularning tuzilishi va antigenligini o'zgartirishi mumkin. Bu modifikatsiyalangan oqsillar antigen taqdim etuvchi hujayralar tomonidan qabul qilinishi, qayta ishlanishi va T hujayralariga taqdim etilishi mumkin, bu esa avtoreaktiv T hujayralarining faollashishiga va avtoantikorlarning ishlab chiqarilishiga olib keladi. Bu mexanizm revmatoid artrit (RA) kabi kasalliklarda ishtirok etadi, bu yerda sinovial suyuqlikdagi oqsillarning oksidlovchi modifikatsiyalari avtoimmun javobga hissa qo'shadi [41].

**Neyrodegenerativ buzilishlar.** Neyrodegenerativ kasalliklar, jumladan, Altsgeymer kasalligi (AK), Parkinson kasalligi (PK), Xantington kasalligi (XK) va amiotrofik lateral skleroz (ALS), neyronlarning tuzilishi va funktsiyasining progressiv ravishda yo'qolishi bilan tavsiflanadi, bu esa kognitiv va motor buzilishlariga olib keladi [42]. Ko'payib borayotgan dalillar KRSh va ARSh kabi erkin radikallar vositachiligidagi oksidlovchi stressni ushbu kasalliklarning patogenezida muhim omil sifatida ko'rsatmoqda. Miya, ayniqsa, kislorodning yuqori iste'moli, lipidlarning ko'pligi va antioksidantlarning nisbatan pastligi tufayli oksidlovchi shikastlanishga moyil [43].

**Altsgeymer kasalligida (AK)** oksidlovchi stress asosiy xususiyat bo'lib, kasallik patogenezida muhim rol o'ynaydi. AK amiloid-beta ( $A\beta$ ) blyashkalarining va giperfosforlangan tau oqsilidan tashkil topgan neyrofibrillaryar chalkashliklarning to'planishi bilan tavsiflanadi [44]. Oksidlovchi stress bu patologik xususiyatlarni bir nechta mexanizmlar orqali kuchaytirishi mumkin. KRSh hujayra makromolekulalariga, jumladan, lipidlar, oqsillar va DNKga bevosita zarar etkazishi mumkin, bu esa neyronlarning disfunktsiyasi va o'limiga olib keladi [45]. Bundan tashqari, oksidlovchi stress  $A\beta$  peptidlarining agregatsiyasini kuchaytirishi mumkin.  $A\beta$  o'zi KRShni hosil qilishi, oksidlovchi stress va  $A\beta$  to'planishining yomon siklini yaratishi mumkin.  $A\beta$  va temir va mis kabi metallar o'rtasidagi o'zaro ta'sir Fenton reaksiyalari orqali KRSh ishlab chiqarilishini katalizlashi mumkin [46]. Bundan tashqari, oksidlovchi stress  $A\beta$

ning klirens mexanizmlarini, jumladan, avtofagiya va proteazomal parchalanishni buzishi va uning to'planishiga hissa qo'shishi mumkin [47].

**Parkinson kasalligida (PK)** oksidlovchi stress substantia nigra tarkibidagi dopaminergik neyronlarning degeneratsiyasi bilan chambarchas bog'liq. PK ning asosiy patologik belgisi alfa-sinuklein oqsilining hujayra ichidagi agregatlari bo'lgan Lewy tanachalarining mavjudligidir. Oksidlovchi stress PK patogeneziga mitoxondrial disfunktsiya, oqsilning noto'g'ri katlanishi va neyroinflamatsiya kabi bir nechta mexanizmlar orqali hissa qo'shadi [48]. Dopaminergik neyronlar, ayniqsa, dopamin metabolizmi tufayli oksidlovchi stressga moyil. Dopaminning fermentativ oksidlanishi KRSh va dopamin xinonlarini hosil qiladi, ular hujayra oqsillari, lipidlar va nuklein kislotalar bilan reaksiyaga kirishib, oksidlovchi zararga olib kelishi mumkin. Bundan tashqari, dopaminning monoamin oksidaza (MAO) tomonidan metabolizmi vodorod peroksid ( $H_2O_2$ ) ni hosil qiladi, bu esa o'tish metallari ishtirokida Fenton reaksiyalari orqali yuqori reaktiv gidroksil radikallariga aylanishi mumkin [49].

**ANTIOKSIDANTLARNING ROLI.** Antioksidantlar erkin radikallarni boshqarishda va turli xil kasalliklar bilan bog'liq bo'lgan oksidlovchi stressni yumshatishda muhim rol o'ynaydi. Erkin radikallarni zararsizlantirish va oksidlovchi zararni kamaytirish orqali antioksidantlar hujayralarning yaxlitligi va funksiyasini saqlashga yordam beradi, natijada umumiy sog'liq va kasalliklarning oldini olishga hissa qo'shadi [50]. Organizm oksidlovchi stressga qarshi turish uchun ko'p qirrali himoya tizimidan foydalanadi, bunda endogen va ekzogen antioksidantlar ishtirok etadi. Endogen antioksidantlar organizmda ishlab chiqariladi va fermentativ va fermentativ bo'lmagan komponentlarni o'z ichiga oladi. Asosiy fermentativ antioksidantlarga SOD, katalaza va glutation eroxidaza kiradi [51]. SOD superoksid radikallarining vodorod peroksidiga aylanishini katalizlaydi, keyin esa katalaza va glutation peroksidaza tomonidan detoksifikatsiya qilinadi. Bu fermentlar zararli KRSh darajasini pasaytirish va oksidlovchi shikastlanishning oldini olish uchun birgalikda ishlaydi. Glutation (GSH) kabi fermentativ bo'lmagan antioksidantlar KRShni detoksifikatsiya qilishda muhim rol o'ynaydi. GSH - bu erkin radikallarni to'g'ridan-to'g'ri neytrallashtiradigan va boshqa antioksidantlarni qayta tiklaydigan, hujayralar ichidagi oksidlovchi stress muvozanatini saqlaydigan tripeptid [52].

**KRSH larning foydali fiziologik va terapevtik ta'sirlari.** O'zining sitotoksik salohiyatiga qaramay, reaktiv shakllar past fiziologik konsentratsiyalarda saqlanganda hayot uchun mutlaqo zarur bo'lib, muhim signal molekullari bo'lib xizmat qiladi:

**1. Redoks signal uzatish yo'llari:** Vodorod peroksid ( $H_2O_2$ ) va azot monoksidi ( $NO\bullet$ ) transkripsiya omillari (masalan, NF-kB va Nrf2) faolligini modulyatsiya qiluvchi, hujayra proliferatsiyasi, differensiallanishi va yashovchanligini tartibga soluvchi ikkilamchi messenjerlar sifatida ishlaydi.

**2. Radiatsion onkologiya:** Lokalizatsiyalangan oksidativ stressning sitodestruktivaviy qobiliyatidan saratonni davolashda keng foydalaniladi. Kobalt-60

manbalari yoki maqsadli gamma nurlaridan foydalanadigan klinik nur terapiyasi (radioterapiya) o'simta massasi ichidagi suv molekularining darhol radiolizini keltirib chiqaradi. Bu o'simta hujayralari replikatsiyasini butunlay to'xtatuvchi kovalent DNK zanjiri uzilishlarini yuzaga keltiruvchi gidroksil va organik erkin radikallarning mahalliy portlashini hosil qiladi.

**3. Sanoatda oziq-ovqat mahsulotlarini saqlash:** Sanoat miqyosida maqsadli gamma nurlanishidan oziq-ovqat mahsulotlarini sterillash uchun foydalaniladi. Bu usul ozuqaviy profilni o'zgartirmasdan, patogen virusli va bakterial kontaminatsiyalarni yo'q qiluvchi lokalizatsiyalangan KRSh ishlab chiqarishga asoslangan.

**Endogen antioksidant himoya tizimi.** Kislorodga boy muhitda yashash uchun aerob organizmlar hayotiy muhim substratlarning oksidativ shikastlanishini oldini oluvchi, kechiktiruvchi yoki yumshatuvchi, o'zaro sinergik ishlaydigan ko'p bosqichli endogen va ekzogen antioksidantlar tarmog'idan foydalanadi.

#### **Fermentativ antioksidant tizimlar.**

1. Superoksid dismutaza (SOD): Ushbu metallofermentlar sinfi superoksid anionining vodorod peroksid va molekulyar kislorodga dismutatsiyalanishini katalizlaydi. Marganets-SOD (Mn-SOD) mitoxondriyaning ichki matritsasiidagi asosiy himoyachi bo'lib xizmat qilsa, (Cu/Zn-SOD) sitoplazma va ekstrasellyulyar bo'shliqni himoya qiladi.

2. Katalaza: Peroksisomalarda yuqori konsentratsiyada to'plangan, tarkibida gem saqlovchi tetramer ferment. U o'ta yuqori aylanish tezligiga ega bo'lib, hujayraning qaytaruvchi ekvivalentlarini talab qilmasdan, ikkita vodorod peroksid molekulasi suv va molekulyar kislorodga aylantiradi:  $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ .

3. Glyutationperoksidaza: Majburiy elektron donori sifatida qaytarilgan glyutationdan (GSH) foydalangan holda vodorod peroksid va organik gidroperoksidlarni suv yoki barqaror spirtlarga qaytaruvchi selenga bog'liq fermentlar oilasi.

4. Ikkilamchi regenerativ fermentlar: Glyutationreduktaza, tioredoksinreduktaza va glyukoza-6-fosfatdehidrogenaza fermentlari erkin radikallarni to'g'ridan-to'g'ri neytrallamaydi. Buning o'rniga, ular hujayraning redoks buferlik qobiliyatini saqlab qolish uchun oksidlangan glyutationni (GSSG) uning faol, himoyalovchi qaytarilgan shakliga (GSH) aylantirishda zarur bo'lgan NADPH ni hosil qiluvchi metabolik yo'llarni boshqaradi.

#### **Fermentativ bo'lmagan antioksidantlar.**

1. Endogen tiol buferlari: Bevosita hujayra tomonidan sintez qilinadigan Glyutation (GSH) tripeptidi asosiy intrasellyulyar redoks bufer bo'lib, oqsillarning sulfhidril guruhlarini ularning funktsional holatida saqlaydi. Koenzim Q va siydik kislotasi qo'shimcha endogen fermentativ bo'lmagan himoyani ta'minlaydi.

2. Vitaminlar: C vitamini (askorbin kislotasi) sitrus mevalar va sabzavotlarda ko'p bo'lib, suvda o'ta eruvchandir. U dehidroaskorbin kislotasini (DGA) hosil qiluvchi ikki

elektronli oksidlanish orqali superoksidlar va gidroksil radikallarini neytrallaydi. E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol) esa hujayra membranalariga bevosita integratsiyalashgan, lipidda o'ta eruvchan bioaktiv vitamin bo'lib, lipid peroksid radikallarini ( $\text{LOO}\bullet$ ) tutib olish orqali radikallar keltirib chiqaradigan zanjirli reaksiyalarni uzadi.

**Xulosa.** Erkin radikallar hamda kislorod va azotning reaktiv shakllari organizmda normal metabolik jarayonlar natijasida hosil bo'lib, hujayra signalizatsiyasi va immun himoyada muhim fiziologik vazifalarni bajaradi. Biroq, ularning ortiqcha hosil bo'lishi va antioksidant tizimlar faoliyatining susayishi oksidlovchi stress rivojlanishiga olib keladi. Natijada hujayra membranalari, oqsillar va DNK shikastlanib, yurak-qon tomir, neyrodegenerativ, autoimmun va onkologik kasalliklarning rivojlanishiga sabab bo'ladi. Organizmning fermentativ va fermentativ bo'lmagan antioksidant himoya tizimlari erkin radikallarning zararli ta'sirini cheklashda muhim ahamiyatga ega. Shu bois erkin radikallar va antioksidantlar o'rtasidagi muvozanatni saqlash hamda oksidlovchi stress bilan bog'liq kasalliklarni davolash va oldini olishda yuqoridagilarni bilish muhim hisoblanadi.

#### ADABIYOTLAR

1. Y. Yu, Y. Cui, L. Niedernhofer, and Y. Wang, "Occurrence, biological consequences, and human health relevance of oxidative stress-induced DNA damGOM," *Chemical Research in Toxicology*, vol. 29, no. 12, pp. 2008–2039, 2016.
2. B. Salehi, Z. Selamoglu, M. Sevindik et al., "Achillea spp.: a comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, phytopharmacology and industrial Applications," *Cellular & Molecular Biology*, vol. 66, no. 4, pp. 78–103, 2020.
3. K. Chen, J. Zhang, N. M. Beeraka et al., "Advances in the prevention and treatment of obesity-driven effects in breast cancers," *Frontiers in Oncology*, vol. 12, pp. 1–22, 2022.
4. G. Martemucci, C. Costagliola, M. Mariano, L. D'andrea, P. Napolitano, and A. D'Alessandro, "Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health," *Oxygen*, vol. 2, pp. 48–78, 2022.
5. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30:11–26.
6. A. Hansa, A. Devi, M. Upadhyay et al., "Toxicological implications of industrial effluents on plants: a review focusing on phytoremediation techniques," *International journal of Environmental Science and Technology*, vol. 21, no. 2, pp. 2209–2224, 2024.
7. Sakamoto T, Imai H. Hydrogen peroxide produced by superoxide dismutase SOD-2 activates sperm in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*. 2017;292: 14804–13.
8. Panday A, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol*. 2015;12:5–23.

9. Ma J, Yang L, Ren J, Yang J. Chapter 20 - Autophagy, oxidative stress, and redoxregulation. In: Ren J, Sowers JR, Zhang Y, editors. *Autophagy and Cardiometabolic Diseases*: Academic Press; 2018. p. 237-51.

10. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33:829–37, 37a-37d.

11. Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, Shahriar SMS, Cordon B, Ma B, et al. Nitric oxide: physiological functions, delivery, and biomedical applications. *Adv Sci*. 2023;10:2303259.

12. Islam BU, Habib S, Ahmad P, Allarakha S, Moinuddin, Ali A. Pathophysiological role of peroxynitrite induced DNA damGOM in human diseases: a special focus on poly(ADP-ribose) polymerase (PARP). *Indian J Clin Biochem*. 2015;30:368–85.

13. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.

14. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxid (Basel)*. 2018;7:102.

15. Reisz JA, Bansal N, Qian J, Zhao W, Furdui CM. Effects of ionizing radiation on biological molecules—mechanisms of damGOM and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21:260–92.

16. Tulchinsky TH, Varavikova EA, Cohen MJ. Chapter 9 - Environmental and occupational health. In: Tulchinsky TH, Varavikova EA, Cohen MJ, editors. *The New Public Health (Fourth Edition)*. San Diego: Academic Press; 2023. p. 681-750.

17. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damGOM, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2021;787:108365.

18. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014;94:329–54.

19. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30:11–26.

20. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4:118–26.

21. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4:89–96.

22. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova EV, et al. Overview of OxZPLP and its impact on cardiovascular health: focus on atheKRShcleKRShis. *Front Pharm*. 2020;11:613780.

23. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233–41.
24. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:302–12.
25. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36:307–21.
26. Rivlin N, Barkan R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: important milestones at the various steps of tumorigenesis. *Genes Cancer*. 2011;2:466–74.
27. Nakamura E, Aoki T, Endo Y, Kazmi J, Hagiwara J, Kuschner CE, et al. Organspecific mitochondrial alterations following ischemia–reperfusion injury in postcardiac arrest syndrome: a comprehensive review. *Life* [Internet]. 2024;14:477.
28. Xiang M, Lu Y, Xin L, Gao J, Shang C, Jiang Z, et al. Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6614009.
29. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) and K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-induced K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> release. *Physiol Rev*. 2014;94:909–50.
30. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45:6651–66.
31. Uceda AB, Mariño L, Casasnovas R, Adrover M. An overview on glycation: molecular mechanisms, impact on proteins, pathogenesis, and inhibition. *Biophys Rev*. 2024;16:189–218.
32. Giuranno, L., Ient, J., De Ruyscher, D. & Vooijs, M. A. Radiation- induced lung injury (RILI). *Front. Oncol*. 9, 877 (2019).
33. Fleckenstein, K. et al. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 196–204 (2007).
34. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the definition of cancer. *Mol Cancer Res*. 2023;21:1142–7.
35. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4:118–26.
36. Płachetka A, Adamek B, Strzelczyk JK, Krakowczyk Ł, Migula P, Nowak P, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in colorectal adenocarcinoma—is it a result of oxidative stress? *Med Sci Monit*. 2013;19:690–5.
37. Cannas D, Loi E, Serra M, Firinu D, Valera P, Zavattari P. Relevance of essential trace elements in nutrition and drinking water for human health and autoimmune disease risk. *Nutrients*. 2020;12:2074.
38. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763.

39. Kurien BT, Scofield RH. Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmun Rev.* 2008;7:567–73.

40. Morris G, Gevezova M, Sarafian V, Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cell Mol Immunol.* 2022;19:1079–101.

41. Shu P, Liang H, Zhang J, Lin Y, Chen W, Zhang D. Reactive oxygen species formation and its effect on CD4+ T cell-mediated inflammation. *Front Immunol.* 2023;14:1199233.

42. Sahoo RK, Gupta T, Smily, Kumar V, Rani S, Gupta U. Chapter 1 - Aetiology and pathophysiology of neurodegenerative disorders. In: Yadav AK, Shukla R, Flora SJS, editors. *Nanomaterial Drug Delivery for Neurodegenerative Diseases: Academic Press*; 2022. p. 1-16.

43. Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7152.

44. Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons. *J Alzheimers Dis.* 2017;57:975–99.

45. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2013;8:2003–14.

46. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450–64.

47. Somin S, Kulasiri D, Samarasinghe S. Alleviating the unwanted effects of oxidative stress on A $\beta$  clearance: a review of related concepts and strategies for the development of computational modelling. *Transl Neurodegener.* 2023;12:11.

48. Srinivasan E, Chandrasekhar G, Chandrasekar P, Anbarasu K, Vickram AS, Karunakaran R, et al. Alpha-synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:736978.

49. Leatham A, Ortiz-Cerda T, Dennis JM, Witting PK. Evidence for oxidative pathways in the pathogenesis of PD: are antioxidants candidate drugs to ameliorate disease progression? *Int J Mol Sci.* 2022;23:6923.

50. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem.* 2023;11:1158198.

51. Korczowska-Łącka I, Słowikowski B, Piekut T, Hurła M, Banaszek N, Szymanowicz O, et al. Disorders of endogenous and exogenous antioxidants in neurological diseases. *Antioxid (Basel).* 2023;12:1811.

52. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J* 2016;15:71.