Liječ Vjesn 2026;148:45–52
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-7

Pregled | Review

Oksidacijski stres i lipidna peroksidacija – od molekularnih mehanizama do klinike

Oxidative stress and lipid peroxidation – from molecular mechanisms to clinic

Suzana Borović Šunjić[1], Morana Jaganjac[1], Anita Stojanović Marković[1], Mirna Halasz[1], Josipa Vlainić[1], Petra Jurešić[2], Zlatko Marušić[2], Kamelija Žarković[2], Neven Žarković[1]✉

[1] Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb
[2] Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
OKSIDACIJSKI STRES – fiziologija;
LIPIDNA PEROKSIDACIJA – fiziologija;
REAKTIVNE KISIKOVE TVARI – metabolizam;
ALDEHIDI – metabolizam; ANTIOKSIDANSI;
REPERFUZIJSKA OZLJEDA – metabolizam, patologija;
HORMEZA; ATEROSKLEROZA – metabolizam;
NEURODEGENERATIVNE BOLESTI – metabolizam;
ALZHEIMEROVA BOLEST; AMILOID BETA PEPTIDI;
UPALA – metabolizam;
KARCINOGENEZA – metabolizam; BIOMARKERI

SAŽETAK. Pojam oksidacijski stres podrazumijeva procese stvaranja suviška reaktivnih kisikovih tvari (ROS) u odnosu na mogućnosti nadzora ROS-a od strane stanica i organizma putem antioksidansa. Posljedično ROS više ne obnašaju fiziološke uloge u regulaciji metabolizma i prijenosa staničnih signala potrebnih za rast i razvoj stanica, već postaju štetne tvari koje napadaju lipide, proteine i nukleinske kiseline. Oksidacijski stres prati organizam tijekom cijelog života, te može izazvati reverzibilna oštećenja koja u konačnici pogoduju jačanju obrambenih snaga organizma mehanizmom hormeze. Međutim, dugotrajan i agresivan oksidacijski stres pogoduje nastanku niza različitih bolesti vezanih uz starenje i stres, pa tako i neurodegenerativnih bolesti i zloćudnih tumora. Bitna sastavnica oksidacijskog stresa jest lipidna peroksidacija, koja poput oksidacijskog stresa može imati i poželjne i vrlo štetne učinke. To je uvelike zbog konačnih produkata oksidacije višestruko nezasićenih masnih kiselina, od kojih je posebno važan 4-hidroksinonenal (HNE) koji djeluje kao drugi glasnik ROS-a jer postiže slične učinke kao ROS, čak i kad prestane oksidacijski stres, te se mogu odrediti u tkivima i tjelesnim tekućinama. Zbog toga su istraživanja oksidacijskog stresa i lipidne peroksidacije važna radi boljeg razumijevanja bolesti vezanih uz starenje i stres, radi razvoja dijagnostičkih postupaka, kao i mogućnosti njihove primjene u integrativnoj medicini.

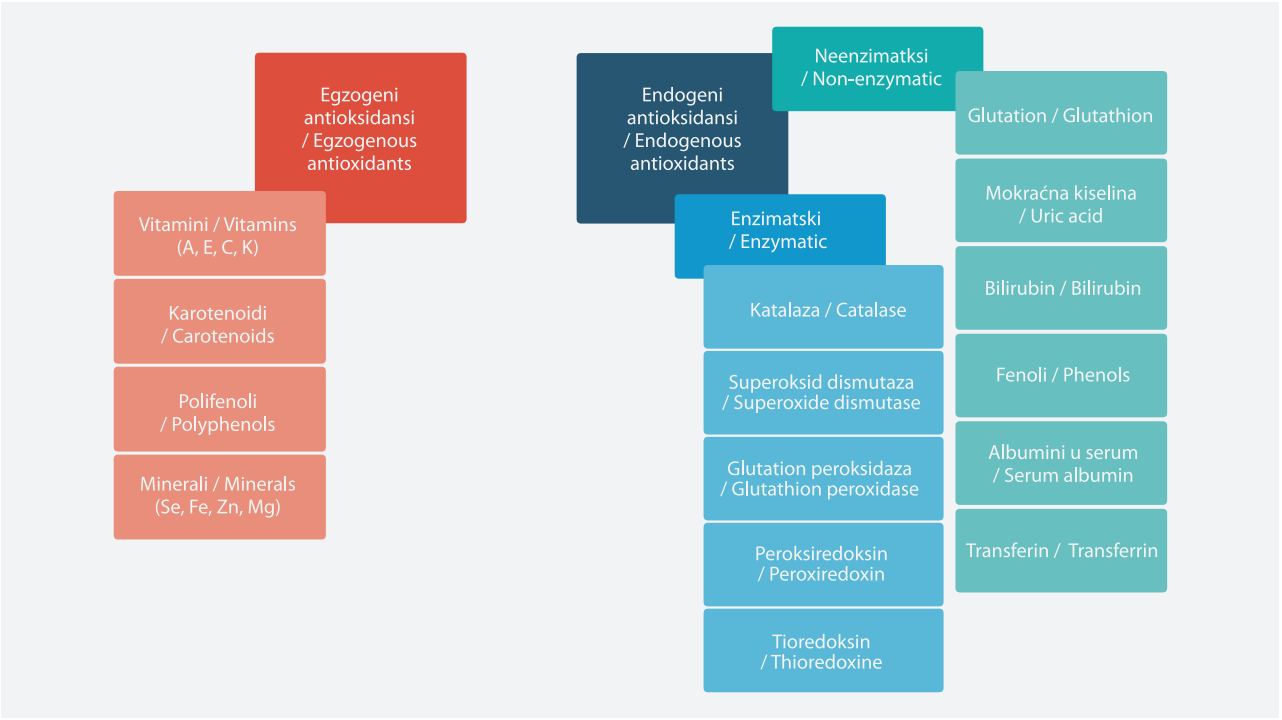
Descriptors
OXIDATIVE STRESS – physiology;
LIPID PEROXIDATION – physiology;
REACTIVE OXYGEN SPECIES – metabolism;
ALDEHYDES – metabolism; ANTIOXIDANTS;
REPERFUSION INJURY – metabolism, pathology;
HORMESIS; ATHEROSCLEROSIS – metabolism;
NEURODEGENERATIVE DISEASES – metabolism;
ALZHEIMER DISEASE; AMYLOID BETA-PEPTIDES;
I NFLAMMATION – metabolism;
CARCINOGENESIS – metabolism; BIOMARKERS

SUMMARY. The term oxidative stress refers to the processes that create an excess of reactive oxygen species (ROS) in relation to the ability of cells and the body to control ROS with antioxidants. Consequently, ROS no longer play a physiological role in regulating metabolism and cell signaling necessary for the growth and development of cells, but instead become harmful substances that attack lipids, proteins, and nucleic acids. Oxidative stress accompanies the body throughout life and can cause reversible damage that ultimately favors the strengthening of the body's defenses by the hormesis mechanism. However, long-term and aggressive oxidative stress favors the development of many different diseases associated with aging and stress, including neurodegenerative diseases and malignant tumors. An important component of oxidative stress is lipid peroxidation, which, like oxidative stress, can have both desirable and very harmful effects. This is largely due to the formation of reactive aldehydes, as the final products of the oxidation of polyunsaturated fatty acids, of which 4-hydroxynonenal (HNE) is particularly important, acting as a second messenger of ROS because it achieves similar effects as ROS, even when oxidative stress ceases, and can be measured in tissues and body fluids. Therefore, research on oxidative stress and lipid peroxidation is important for a better understanding of diseases related to aging and stress, for the development of diagnostic procedures, and the possibilities of their application in integrative cancer therapies.

Oksidacijski stres danas se prepoznaje kao važan čimbenik u nastanku i napredovanju brojnih bolesti s kojima se liječnici svakodnevno susreću – od infarkta miokarda i moždanog udara, preko Alzheimerove bolesti, do zloćudnih tumora. Razumijevanje temeljnih mehanizama oksidacijskog stresa i lipidne peroksidacije stoga nije samo akademsko pitanje, već ima izravne implikacije za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika. Tijekom aerobnog metabolizma iz kisika mogu nastati različite vrlo reaktivne kisikove tvari (engl. *reactive oxygen species* – ROS). Iako se na ROS u početku gledalo isključivo kao na štetne nusprodukte metabolizma, danas je poznata njihova ključna uloga u tzv. „redoks signalnim putevima" te spoznaja da su ove tvari potrebne za normalnu funkciju stanica. Stoga su ROS bitne za održavanje normalnih fizioloških procesa u organizmu, sudjeluju u regulaciji staničnog rasta, funkcija i smrti stanica,[1,2] te igraju fiziološku ulogu u regulaciji funkcije imunološkog sustava.[3] Kada je stvaranje i uklanjanje ROS-a u ravnoteži, govorimo o redoks homeostazi, dok pomak ravnoteže u korist prooksidansa dovodi do dinamičkog procesa koji se naziva oksidacijski stres.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Neven Žarković, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5032-0369,
Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu,
Institut Ruđer Bošković, Bijenička 54, 10000 Zagreb, e-pošta: nz.2024@outlook.com

Primljeno 14. listopada 2025., prihvaćeno 29. prosinca 2025.



Slika 1. Egzogeni i endogeni sustavi antioksidacijske zaštite u ljudi
Figure 1. Exogenous and endogenous systems of antioxidant defense in humans

Oksidacijski stres i antioksidacijski mehanizmi zaštite

Do oksidacijskog stresa može doći zbog prekomjerne proizvodnje ROS-a i/ili oslabljenog antioksidacijskog odgovora. Manji poremećaji u ravnoteži često izazivaju homeostatske prilagodbe, štoviše snaže mogućnosti obrane od oksidacijskog stresa putem procesa prilagodbe – hormeze, dok intenzivniji i kronični oblici oksidacijskog stresa mogu dovesti do nepovratnih oštećenja stanica i njihove smrti. Oksidacijski stres igra ključnu ulogu u patofiziologiji ozljeda i upale te poremećaja vezanih uz stres i starenje. Posebno se ističe značaj oksidacijskog stresa u bolestima kardiovaskularnog sustava te u autoimunim poremećajima, ali i u degenerativnim procesima i zloćudnim tumorima. Oksidacijski stres doprinosi i oštećenju vida i drugih osjetila te u metaboličkim poremećajima, uključujući i metabolički sindrom.[4,5]

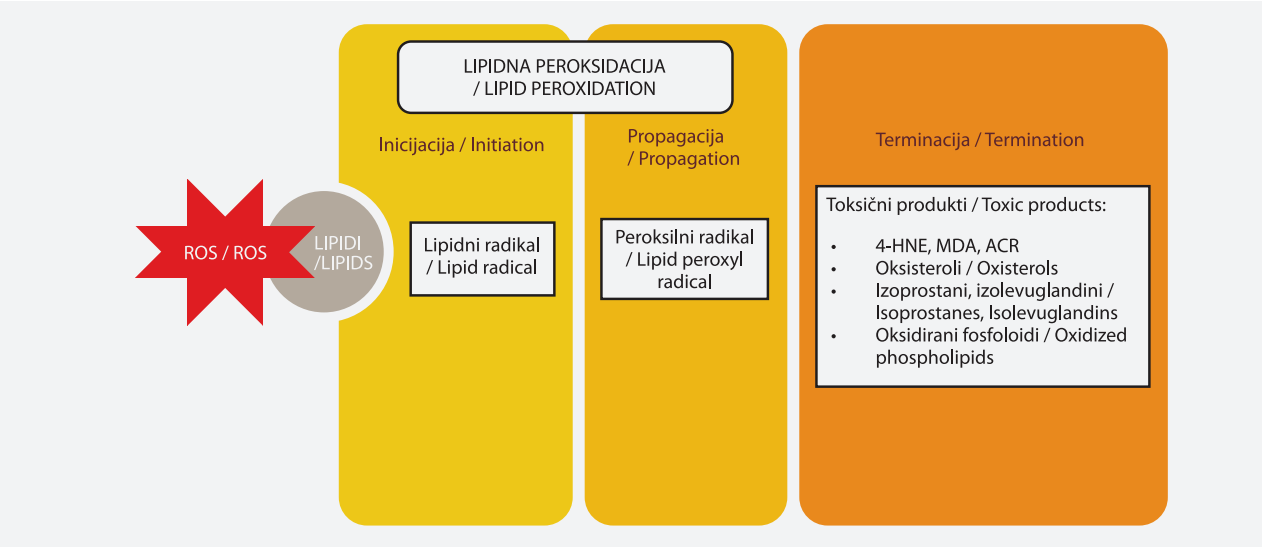
Kao što i sam naziv govori, ROS uključuju spojeve koji sadrže kisik, a mogu biti slobodni radikali, kao što je hidroksilni radikal ($OH^{\bullet}$) ili pak reaktivne molekule koje nisu radikali, kao što su vodikov peroksid (H_2O_2) i ozon (O_3). Prisutnost upale u organizmu često je izvor povećanoga endogenog stvaranja ROS-a, kao što je to i nepravilna prehrana, ali i svako stresno stanje, pa i pojačana tjelesna aktivnost. Oko 90% ROS-a u stanici nastaje u mitohondrijima, a potencijalnu opasnost za stanicu predstavlja nekontrolirano „curenje" 1 – 2% ovako nastaloga superoksidnog aniona (O_2^-), pa se enzim superoksid dismutaza (SOD) O_2^- pretvara u H_2O_2.[6–9] Premda nije slobodni radikal, jer nema nesparenih elektrona u omotaču, H_2O_2 je relativno stabilna ROS molekula koja može relativno lako prolaziti kroz stanične membrane koje pri tome često budu oštećene.[10] Iz H_2O_2 u nazočnosti željeza dolazi do stvaranja $OH^{\cdot}$, najreaktivnijeg i najštetnijeg kisikovog radikala, što mogu spriječiti tvari koje stabiliziraju željezo i enzim katalaza koja razgrađuje H_2O_2 u vodu i kisik.[11,12]

U konačnici oksidacijski stres može oštetiti pojedine organe te dovodi do sustavnih poremećaja, šoka pa i smrti cijelog organizma. Stoga se organizam od štetnih učinaka ROS-a brani putem antioksidacijskih mehanizama zaštite koji se dijele na enzimatske i neenzimatske, a prema mjestu izvora na endogene i egzogene (slika 1). Endogene antioksidanse proizvodi sam organizam, dok se egzogeni unose putem prehrane, a oba sustava su bitna u neutralizaciji ROS-a.

Unatoč važnim pozitivnim učincima antioksidansa, njihov pretjeran unos, osobito u obliku dodataka prehrani, može imati negativne posljedice za organizam. Zato se preporučuje unos antioksidansa primarno putem uravnotežene prehrane bogate voćem i povrćem, bez umjetnih dodataka prehrani.

Lipidna peroksidacija

Stanični „lipidom" (sveukupni sastav lipida) vrlo je dinamičan zbog stalnog utjecaja različitih fizioloških i



Slika 2. Shematski prikaz lančane reakcije lipidne peroksidacije potaknute djelovanjem ROS-a
Figure 2. The scheme of the lipid peroxidation chain reaction triggered by ROS

patoloških čimbenika.[13] Višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA, od engl. *polyunsaturated fatty acids*) koje su sastavni dio bioloških membrana bitne su za funkcioniranje membrane i posebno osjetljive na visoke razine ROS-a. Lančana reakcija lipidne peroksidacije odvija se u tri faze: inicijacija, propagacija i terminacija (slika 2). Pri tome treba imati na umu da će inicijacija lipidne peroksidacije nastati tek u slučaju nedostatka antioksidansa topivih u masti (prvenstveno vitamina E). S tim povezano, pojam terminacija podrazumijeva prekid procesa lipidne peroksidacije zbog djelovanja antioksidansa, a ako ne dođe do terminacije/prekida lipidi će biti potpuno razgrađeni, uglavnom u toksične produkte lipidne peroksidacije.

Vrsta konačnog produkta lipidne peroksidacije ovisit će o vrsti oksidirane PUFA-e.[14] Među konačnim produktima lipidne peroksidacije omega-6 su medicinski posebno važni reaktivni aldehidi, poput malondialdehida (MDA), 4-hidroksinonenala (HNE ili 4-HNE) i akroleina.[15–18] Reaktivni aldehidi u visokim koncentracijama oštećuju stanične proteine i DNA, poput ROS-a. Upravo zato antioksidansi, poput vitamina E, imaju vrlo značajnu ulogu u zaštiti stanice od oštećenja uzrokovanih oksidacijskim stresom i lipidnom peroksidacijom.[19] Reaktivni aldehidi su manje reaktivni od ROS-a, zato mogu putovati kroz membrane, daleko od mjesta nastanka, te inicirati ponovno oksidacijski stres i lipidnu peroksidaciju.

Jedan od produkata lipidne peroksidacije koji je najviše istraživan zbog svojih bioaktivnih svojstava jest HNE. S obzirom na njegovu visoku reaktivnost HNE može ulaziti u interakcije s različitim makromolekulama te tako utjecati na brojne stanične funkcije i signalne puteve.[20–22] Stoga HNE može regulirati ekspresiju gena ili se pak vezati na proteine i DNA, čime uzrokuje njihovo oštećenje i/ili poremećaj funkcije. Zbog tih osobina HNE je poput ROS-a uključen u patogenezu mnogih bolesti, uključujući aterosklerozu, neurodegenerativne i tumorske bolesti.[5,15,16] Produkti lipidne peroksidacije mogu se određivati u tjelesnim tekućinama i smatraju se pouzdanim biljezima oksidacijskog stresa te se ponekad koriste kao dodatni predikcijski biljezi za razne bolesti.[23–25]

Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda i upala

Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda najčešći je oblik potencijalno patološkoga oksidacijskog stresa, posebice u slučaju infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta, te uzrokuje upalnu reakciju koja propagira oštećenje tkiva oksidacijskim stresom. Smanjena opskrba krvlju, ishemija, uglavnom je uzrokovana vazokonstrikcijom[26,27], upalom[28], aterosklerozom[29] ili blokadom protoka ugruščima u trombozi i emboliji.[30] Normalizacija protoka krvi kroz zahvaćeno područje, reperfuzija, uz poboljšanje opskrbe kisikom dovodi i do ishemijsko-reperfuzijske ozljede,[31] koja se najčešće opisuje u srcu,[32] mozgu[33] i plućima[34] , premda i drugi organi također mogu biti zahvaćeni. Ponovljeni napadi ishemije i reperfuzije također dovode do stvaranja rana i neuspjeha zacjeljivanja kroničnih rana kao što su dekubitusi i dijabetički ulkusi stopala.[35] Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda također igra važnu ulogu u oštećenju organa prilikom transplantacije i operativnih zahvata.[36,37] Da bi se smanjio njen učinak može se koristiti otopine antioksidanasa te ishemijsko prekondicioniranje koje se sastoji od kratkih perioda ishemije i reperfuzije.[38–40] Tako dolazi do aktivacije endogenih protektivnih staničnih mehanizama, a tretirana tkiva postaju otpornija na kasniju ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu mehanizmom hormeze prema načelu „što ne

ubije ojača".[41,42] U ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi dolazi i do lipidne peroksidacije, a krajnji produkti lipidne peroksidacije poput HNE[17] uzrokuju staničnu smrt.[43–45] U ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi također sudjeluju i reaktivni oblici dušika, koji mogu imati zaštitnu ulogu u početnoj fazi ishemije zbog vazodilatacijskog učinka dušikovog oksida na krvne žile, dok je njegova daljnja proizvodnja štetna.[46]

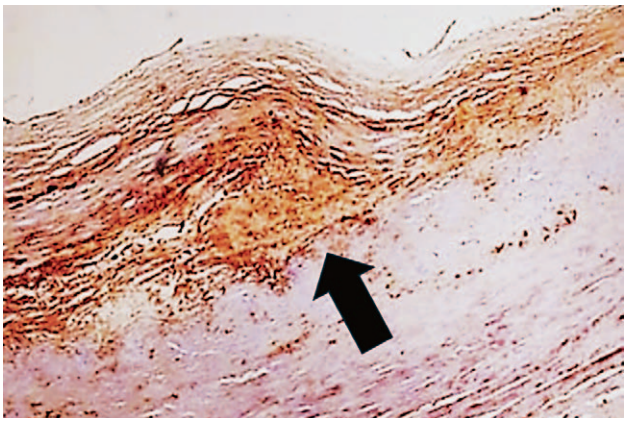
Proizvodnja ROS-a tijekom reperfuzije oštećuje i aktivira endotelne stanice krvnih žila, pa se upalne stanice vežu za endotelne stanice i aktiviraju.[36,37] Aktivirane upalne stanice proizvode upalne citokine i ROS, a također sadrže fagocitnu mijeloperoksidazu, koja katalizira stvaranje hipoklorne kiseline te ROS-a i dušikovih radikala.[10,47] U upalnoj reakciji također dolazi i do lipidne peroksidacije, što povećava propusnost kapilara i arteriola te dolazi do izlaska tekućine iz krvi u tkiva.

Osim lokalnih učinaka, djelovanje ishemijsko-reperfuzijske ozljede može se očitovati i na razini cijelog organizma. Takva su oštećenja česta prilikom transplantacije organa i sepse. U slučaju sekundarnog oštećenja crijeva dolazi do poremećaja propusnosti stijenke crijeva, zbog čega dolazi i do translokacije bakterija i prolaska endotoksina u krv, što može uzrokovati sepsu,[48,49] a važan medijator povećane propusnosti crijevne barijere jest i HNE.[50]

Upala uključuje imunološki sustav obrane od patogena, ali i olakšavanje popravka oštećenja tkiva.[51,52] Fagociti, prvenstveno neutrofilni leukociti i makrofazi, nastoje uništiti patogene ili oštećene stanice, a tijekom fagocitoze kontinuirano stvaraju ROS kroz snažan oksidacijski metabolizam, tzv. oksidacijski „prasak". Danas je poznato i da ROS nastale putem oksidacijskog „praska" uzrokuju nespecifičnu lizu stanica[53] te imaju važnu ulogu u progresiji, ali i u regresiji tumora.[51,54–59] Najnovija istraživanja također upućuju na važnu ulogu oksidacijskog „praska" neutrofilnih leukocita u regeneraciji rana. Naime, neutrofilni leukociti putem ROS-a usmjeravaju monocite/makrofage prema proregeneracijskom fenotipu koji je neophodan za regeneraciju.[60] Međutim, neučinkovita kronična upala može pogodovati razvoju raznih bolesti kao što su reumatoidni artritis, autoimune bolesti i metabolički poremećaji. Česta posljedica kroničnoga oksidacijskog stresa jest i povećana koncentracija oksidiranih lipida u cirkulaciji te oksidacija LDL-a (od engl. *low-density lipoprotein*). Oksidirani LDL također se smatra jednim od pokretača upale u krvnim žilama, stoga ateroskleroza uključuje dugotrajnu lipidnu peroksidaciju i upalu u stijenkama krvnih žila gdje se taloži oksidirani LDL.[23]

Ateroskleroza i lipidna peroksidacija

Kardiovaskularne bolesti su najvažniji uzrok morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama, a u osnovi su multifaktorijalne bolesti. Vodeći čimbenici rizika



Slika 3. Prikaz imunohistokemijski pozitivnih HNE-proteinskih konjugata (smeđe, označeno strelicom) u aterosklerotskom intimalnom plaku u aorti (povećanje 100 x)

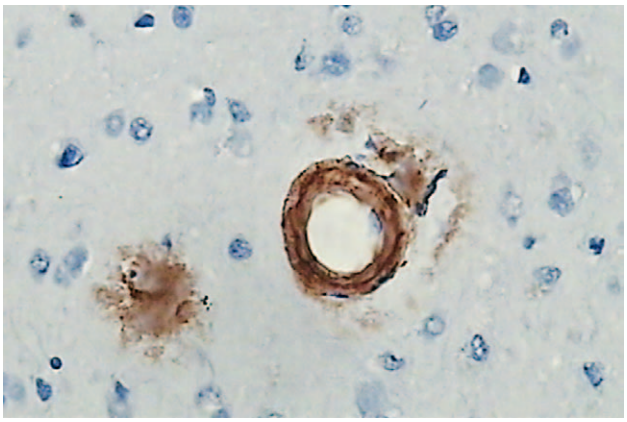
Figure 3. The example of immunohistochemically positive HNE-protein adducts (brown, indicated by the arrow) in atherosclerotic plaque within the intima of the aorta (magnification 100x)

dijele se na urođene, kao što su dob, spol i genetski čimbenici, i promjenjive koji su značajniji jer se na njih promjenom ponašanja i navika može utjecati. Kao vodeći čimbenici rizika ističu se povišene razine kolesterola i drugih lipida, hipertenzija, pušenje, pridružene metaboličke bolesti kao dijabetes, pretilost te sjedilački način života, uz isticanje sve važnije uloge oksidacijskog stresa kao okidača ili dodatnog kofaktora u nastanku bolesti iz ove skupine. Oksidacijski stres ima važnu ulogu u nastanku ateroskleroze, koja se prema suvremenoj hipotezi „odgovora na ozljedu" definira kao kronični upalni odgovor i cijeljenje arterijske stijenke koji nastaju kao odgovor na oštećenja endotela. Smatra se da aterosklerotski plak nastaje uslijed interakcije LDL-a i njegovih oksidiranih oblika koji sadrže HNE-proteinske konjugate (slika 3) te upalnih stanica s endotelnim i glatkomišićnim stanicama u stijenkama arterija. Ovaj oblik upalnog zbivanja rezultira ozljedom endotela, što dovodi do aktivacije makrofaga i stvaranja ROS-a, što pak dovodi do akumulacije lipida u pjenušavim makrofazima. Radi se o procesu koji u koegzistenciji s prethodno spomenutim čimbenicima rizika dovodi do procesa koji započinje već u ranim tridesetim godinama života, međutim bez kliničkih simptoma, da bi do kliničke manifestacije ateroskleroze i bolesti kojima je ona u podlozi došlo desetljećima kasnije. Niz studija je dokazao ulogu oksidacijskog stresa u nastanku ateroskleroze, hipertenzije, ishemične bolesti srca i kardiomiopatija.[61,62]

Oksidacijski stres u patogenezi neurodegenerativnih bolesti

Oksidacijski stres se povezuje s nastankom niza neuroloških bolesti, od ishemijskih preko upalnih do me-

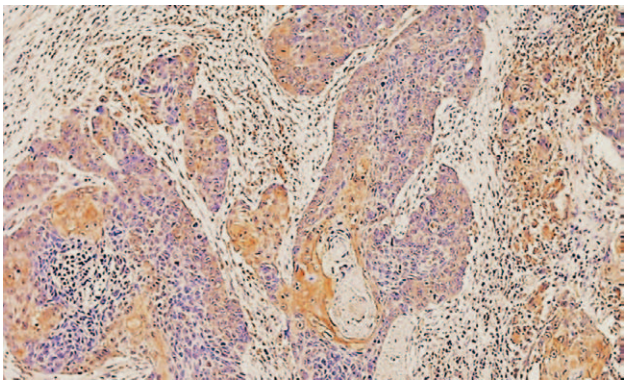
taboličkih i degenerativnih, od čega se izdvaja utjecaj na razvoj Parkinsonove i Alzheimerove bolesti, multiple skleroze, amiotrofične lateralne skleroze (ALS) i depresije. Peroksidacija lipida u staničnim membranama neurona dovodi do stvaranja HNE-a, pa se visoke koncentracije HNE-a mogu naći u tkivu mozga i u likvoru osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti, a također i u kralježničkoj moždini oboljelih od ALS-a. Njegov značaj se nalazi i u činjenici da se prisutnost HNE-a može dokazati u središnjem živčanom sustavu oboljelih od Alzheimerove bolesti, ALS-a i Parkinsonove bolesti.[16] Tako se u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti stvara β-amiloid, oligopeptidni spoj konjugiran HNE-om, koji se također nalazi u mozgu, što se može dokazati imunohistokemijski (slika 4), a smatra se uzrokom neurodegenerativnih promjena.[63]



Slika 4. Pozitivna imunohistokemijska reakcija na HNE-proteinske konjugate (smeđe) u mozgovnoj kori bolesnika s Alzheimerovom bolesti. Cirkularni pozitivitet zamjećuje se u krvnoj žili, a granularni u senilnoj ploči (povećanje 400 x).
Figure 4. Immunohistochemically positive reaction for the HNE-protein adducts (brown) in the brain cortex of a patient with Alzheimer's disease, circular positivity is visible in the blood vessel, while the granular positivity is visible in the senile plaque (magnification 400x).

Oksidacijski stres, lipidna peroksidacija i zloćudni tumori

Karcinogeneza je višefazni proces koji uključuje inicijaciju, promociju i progresiju stanica prema malignom fenotipu. Oksidacijski stres igra ključnu ulogu u svakoj od ovih faza. Oksidacijski stres sve se više prepoznaje kao ključni čimbenik u onkogenezi, a njegova uloga u različitim vrstama zloćudnih tumora predmet je intenzivnih istraživanja. Iako pospješuju rast i razvoj tumora, visoke razine ROS-a ujedno imaju i citotoksično djelovanje.[64] Tumorske stanice su osjetljivije od normalnih stanica na toksično djelovanje ROS-a i HNE-a, te nastoje izbjeći lipidnu peroksidaciju, a normalne stanice nastoje pojačano stvarati HNE radi obrane od tumorske invazije. Pri tome treba imati na umu i da su različiti oblici onkološke terapije vezani upravo uz citotoksično djelovanje ROS-a i produkata lipidne peroksidacije, a oksidacijski stres se javlja i tijekom kirurških zahvata, posebice putem ishemijsko-reperfuzijske ozljede.[65,66] Usprkos tomu, oksidacijski stres se doživljava prvenstveno kao bitan čimbenik karcinogeneze. U raku pluća oksidacijski stres je često izazvan vanjskim čimbenicima poput cigaretnog dima i zagađenja zraka koji uzrokuju lipidnu peroksidaciju, što doprinosi mutacijama koje vode do zloćudne promjene, ali i omogućava povećanu invazivnost i kapacitet za širenje tumora. Ekspresija HNE-a je povišena u raku pluća, a povezana je s veličinom tumora te ima potencijal u praćenju odgovora na terapiju (slika 5). Zanimljivo je da biljezi lipidne peroksidacije kod metastaza u plućima pokazuju višu ekspresiju u okolnom netumorskom tkivu nego što je to slučaj kod primarnog karcinoma pluća, što može predstavljati mehanizam obrane protiv metastatskog karcinoma.[67]



Slika 5. Prikaz imunohistokemijski pozitivnih HNE-proteinskih konjugata (smeđe) u atipičnim pločastim stanicama planocelularnog karcinoma pluća i u dijelu stromalnih upalnih stanica u tumorskom tkivu (povećanje 200 x)
Figure 5. The immunohistochemical appearance of the HNE-positive protein adducts (brown) in atypical cells of the planocellular carcinoma of the lungs, as well as in inflammatory cells within the tumor tissue (magnification 200 x)

Oksidacijski stres ima važnu ulogu i u nastanku raka dojke koji je jedan od najčešćih zloćudnih tumora žena, budući da ROS izazivaju oštećenje DNA, što može rezultirati mutacijama u onkogenu *HER2* i inaktivaciji tumor-supresorskih gena. Ekspresija biljega oksidacijskog stresa u karcinomu dojke je kompleksna; pokazano je da je ekspresija 8-hidroksideoksiguanozina (8-OHdG) i HNE-a prisutna već u netumorskim proliferativnim promjenama poput uobičajene duktalne hiperplazije, no razvojem invazivnog karcinoma ekspresija 8-OHdG se smanjuje (što se pokušava objasniti indukcijom popravka DNA), dok ekspresija HNE-a raste.[68] Rak debelog crijeva također pokazuje značajnu povezanost s oksidacijskim stresom. Kao i u

slučaju drugih tumora, ROS mogu izazvati oštećenje DNA, što doprinosi aktivaciji onkogena i inaktivaciji tumor-supresorskih gena. Tumorske stanice raka debelog crijeva mogu izbjeći regulaciju rasta posredovanu lipidnom peroksidacijom, dok višestruko nezasićene masne kiseline i željezo iz hemoglobina mogu poticati kolorektalnu karcinogenezu.[69,70]

Kao i kod ovih zloćudnih tumora, postoji povezanost lipidne peroksidacije s drugim zloćudnim tumorima, premda je riječ o vrlo različitim vrstama tumora. Tako nazočnost akroleina u kombinaciji s ostalim prognostičkim čimbenicima poput stadija bolesti ili pozitivnih rubova vrlo pouzdano može predvidjeti biokemijski relaps bolesti.[71] Na temelju istraživanja uzoraka plazme, čini se da HNE ima ulogu u modifikaciji metabolizma nezasićenih masnih kiselina u pacijenata s karcinomom prostate, s posljedičnom promjenom metaboloma iako se HNE u tkivu karcinoma prostate rijetko nalazi i to uglavnom u stromalnim stanicama.[72] Nadalje, u glijalnih tumora središnjega živčanog sustava pokazano je da ekspresija HNE-a raste s gradusom tumora, pa je tako snažnija i difuznija u glioblastomu i anaplastičnom astrocitomu negoli u difuznom astrocitomu,[73,74] što je slično i kod tumora ependimalnog podrijetla, uz napomenu da i tkivo mozga pojačano stvara HNE u blizini tumora.[75] U slučaju stanica osteosarkoma pokazano je pak da HNE inhibira proliferaciju i potiče apoptozu u učinku razmjernom koncentraciji i stupnju diferencijacije tumorskih stanica, što je najvjerojatnije povezano s učinkom na metabolizam masnih kiselina i redoks signalizaciju.[76–78] Kod karcinoma jetre, HNE ima ulogu u inicijaciji tumorskog rasta kao i u kontroli apoptoze, pogotovo ako normalne jetrene stanice povećano stvaraju HNE.[79,80] Naposlijetku, u karcinomu orofarinksa zabilježena je naglašena ekspresija HNE-a u dobro diferenciranog i umjereno diferenciranog pločastog karcinoma, u odnosu na normalno tkivo, no s porastom gradusa karcinoma u slabo diferenciranim tumorima ekspresija HNE-a naglo pada uz istodoban rast u okolnom netumorskom tkivu (fenomen sličan onomu opisanom u plućnim metastazama karcinoma kolona, u tkivu mozga uz glioblastom i u jetri).[81]

Zaključak

Oksidacijski stres i lipidna peroksidacija imaju važan utjecaj na ljudsko zdravlje. Dokazano je u nizu istraživanja kako su upravo ROS važna karika u započinjanju i progresiji niza bolesti, od kojih ističemo s jedne strane kardiovaskularne, upalne i neurodegenerativne bolesti, a na drugoj strani zloćudne tumore kao iznimno važne zbog njihove visoke incidencije, prevalencije, morbiditeta i mortaliteta.

Značaj oksidacijskog stresa ogleda se u činjenici da se dio spojeva koji pritom nastaju, poput završnog produkta lipidne peroksidacije HNE-a, mogu izolirati iz ljudskih stanica, tkiva te tjelesnih tekućina, što predstavlja potencijalno važan dijagnostički, ali i terapijski aspekt istraživanja bolesti vezanih uz starenje i stres.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: NŽ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SBŠ, MJ, ASM, MH, JV, PJ, ZM, KŽ, NŽ

Pisanje prve verzije rada: ASM, MH, MJ, SBŠ, JV, PJ, ZM, KŽ, NŽ

Kritička revizija: SBŠ, MJ, KŽ, NŽ

LITERATURA

1. *Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39(1):44–84.
2. *Sies H, Jones DP.* Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020; 21(7):363–83.
3. *Gostner JM, Becker K, Fuchs D, Sucher R.* Redox regulation of the immune response. Redox Rep. 2013;18(3):88–94.
4. *Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K.* Oxidative stress and regeneration. Free Radic Biol Med. 2022;181: 154–65.
5. *Jaganjac M, Milkovic L, Gegotek A, Cindric M, Zarkovic K, Skrzydlewska E i sur.* The relevance of pathophysiological alterations in redox signaling of 4-hydroxynonenal for pharmacological therapies of major stress-associated diseases. Free Radic Biol Med. 2020;157:128–53.
6. *Balaban RS, Nemoto S, Finkel T.* Mitochondria, Oxidants, and Aging. Cell. 2005;120(4):483–95.
7. *Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ.* Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. Physiol Rev. 2014;94(3):909–50.
8. *Chazelas P, Steichen C, Favreau F, Trouillas P, Hannaert P, Thuillier R i sur.* Oxidative Stress Evaluation in Ischemia Reperfusion Models: Characteristics, Limits and Perspectives. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2366.
9. *Fujii J, Homma T, Osaki T.* Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death. Antioxidants. 2022;11(3):501.
10. *Villalpando-Rodriguez GE, Gibson SB.* Reactive Oxygen Species (ROS) Regulates Different Types of Cell Death by Acting as a Rheostat. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:9912436.
11. *Poljak-Blazi M, Jaganjac M, Sabol I, Mihaljevic B, Matovina M, Grce M.* Effect of ferric ions on reactive oxygen species formation, cervical cancer cell lines growth and E6/E7 oncogene expression. Toxicol In Vitro. 2011;25(1):160–6.
12. *Thomas C, Mackey MM, Diaz AA, Cox DP.* Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases

associated with iron accumulation. Redox Report. 2009;14 (3):102–8.
13. *Sarmento MJ, Llorente A, Petan T, Khnykin D, Popa I, Nikolac Perkovic M i sur.* The expanding organelle lipidomes: current knowledge and challenges. Cell Mol Life Sci. 2023;80(8):237.
14. *Radovanović V, Vlainić J, Hanžić N, Ukić P, Oršolić N, Baranović G i sur.* Neurotoxic effect of ethanolic extract of propolis in the presence of copper ions is mediated through enhanced production of ROS and stimulation of caspase-3/7 activity. Toxins (Basel). 2019;11(5):273.
15. *Zarkovic N.* 4-Hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. Mol Aspects Med. 2003;24(4–5): 281–91.
16. *Zarkovic K.* 4-Hydroxynonenal and neurodegenerative diseases. Mol Aspects Med. 2003;24(4–5):293–303.
17. *Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H.* Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic Biol Med. 1991;11(1):81–128.
18. *Jaganjac M, Cindrić M, Jakovčević A, Žarković K, Žarković N.* Lipid peroxidation in brain tumors. Neurochem Int. 2021; 149:105118.
19. *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.
20. *Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D i sur.* Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:5080843.
21. *Živković M, Žarković K, Škrinjar L, Waeg G, Poljak-Blaži M, Borović Šunjić S i sur.* A New Method for Detection of HNE-histidine Conjugates in Rat Inflammatory Cells. Croatica Chemica Acta. 2005;78(1):91–8.
22. *Jaganjac M, Čačev T, Čipak A, Kapitanović S, Trošelj KG, Žarković N.* Even stressed cells are individuals: Second messengers of free radicals in pathophysiology of cancer. Croat Med J. 2012;53(4):304–9.
23. *Gianazza E, Brioschi M, Martinez Fernandez A, Casalnuovo F, Altomare A, Aldini G i sur.* Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Antioxid Redox Signal. 2021; 34(1):49–98.
24. *Łuczaj W, Moniuszko A, Rusak M, Pancewicz S, Zajkowska J, Skrzydlewska E.* Lipid peroxidation products as potential bioindicators of Lyme arthritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(3):415–22.
25. *Halasz M, Łuczaj W, Jarocka-Karpowicz I, Stasiewicz A, Soldo AM, Soldo I i sur.* Relationship between systemic biomarker of lipid peroxidation 4-hydroxynonenal and lipidomic profile of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Free Radic Biol Med [Internet]. 2024;224:564–73. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584924006658 [Pristupljeno 8. studenoga 2024.].
26. *Livesey M, Jauregui JJ, Hamaker MC, Pensy RA, Langhammer CG, Eglseder WA.* Management of vasopressor induced ischemia. J Orthop. 2020;22:497–502.
27. *Rehan R, Weaver J, Yong A.* Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Life (Basel). 2022;12(8):1124.
28. *Uppal S, Goel S, Randhawa B, Maheshwary A.* Autoimmune-Associated Vasculitis Presenting as Ischemic Stroke With Hemorrhagic Transformation: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2020;12(9):e10403.
29. *Ndrepepa G.* Atherosclerosis & ischaemic heart disease: Here to stay or gone tomorrow. Indian J Med Res. 2017;146(3): 293–7.
30. *Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M.* Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. J Clin Med. 2019;8(8):1215.
31. *Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, Peón AN.* Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. Mediators Inflamm. 2020;2020:8405370.
32. *Zhang M, Liu Q, Meng H, Duan H, Liu X, Wu J i sur.* Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):12.
33. *Daniele SG, Trummer G, Hossmann KA, Vrselja Z, Benk C, Gobeske KT i sur.* Brain vulnerability and viability after ischaemia. Nat Rev Neurosci. 2021;22(9):553–72.
34. *Weyker PD, Webb CAJ, Kiamanesh D, Flynn BC.* Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to-bedside review. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2013;17(1):28–43.
35. *Mustoe T.* Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. Am J Surg. 2004;187(5A):65S–70S.
36. *Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G.* Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. J Pers Med. 2022;12(10):1557.
37. *Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW.* Ischaemia–reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10(2):79–89.
38. *Lepoittevin M, Giraud S, Kerforne T, Barrou B, Badet L, Bucur P i sur.* Preservation of Organs to Be Transplanted: An Essential Step in the Transplant Process. Int J Mol Sci. 2022;23 (9):4989.
39. *Southard JH, Belzer FO.* Organ Preservation. Annu Rev Med. 1995;46:235–47.
40. *Ostróżka-Cieślik A.* The Effect of Antioxidant Added to Preservation Solution on the Protection of Kidneys before Transplantation. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3141.
41. *Iliodromitis EK, Lazou A, Kremastinos DT.* Ischemic preconditioning: protection against myocardial necrosis and apoptosis. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(5):629–37.
42. *Sukkar L, Hong D, Wong MG, Badve S V, Rogers K, Perkovic V i sur.* Effects of ischaemic conditioning on major clinical outcomes in people undergoing invasive procedures: systematic review and meta-analysis. Brit Med J. 2016;i5599.
43. *Siems WG, Hapner SJ, Van Kuijk FJGM.* 4-Hydroxynonenal inhibits Na+-K+-ATPase. Free Radic Biol Med. 1996;20(2): 215–23.
44. *Irwin WA, Gaspers LD, Thomas JA, Irwin WA, Gaspers LD.* Inhibition of the mitochondrial permeability transition by aldehydes. Biochem Biophys Res Commun. 2002;291(2): 215–9.
45. *Lemasters JJ, Theruvath TP, Zhong Z, Nieminen AL.* Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death. Biochim Biophys Acta. 2009;1787(11):1395–401.
46. *Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN i sur.* Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018(1):3804979.
47. *Carbone F, Bonaventura A, Montecucco F.* Neutrophil-Related Oxidants Drive Heart and Brain Remodeling After Ischemia/Reperfusion Injury. Front Physiol. 2020;10:1587.
48. *Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O.* Ischemia/reperfusion injury revisited: An overview of the latest pharmacological strategies. Int J Mol Sci. 2019;20 (20):5034.
49. *Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K i sur.* Global consequences of liver

ischemia/reperfusion injury. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014:906965.
50. *Cindric M, Cipak A, Zapletal E, Jaganjac M, Milkovic L, Waeg G i sur.* Stobadine attenuates impairment of an intestinal barrier model caused by 4-hydroxynonenal. Toxicol In Vitro. 2013;27(1):426–32.
51. *Jaganjac M, Cipak A, Schaur RJ, Zarkovic N.* Pathophysiology of neutrophil-mediated extracellular redox reactions. Front Biosci (Landmark Ed). 2016;21(4):839–55.
52. *Kolaczkowska E, Kubes P.* Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol. 2013; 13(3):159–75.
53. *Dallegri F, Ottonello L, Ballestrero A, Dapino P, Ferrando F, Patrone F i sur.* Tumor cell lysis by activated human neutrophils: analysis of neutrophil-delivered oxidative attack and role of leukocyte function-associated antigen 1. Inflammation. 1991;15(1):15–30.
54. *Zivkovic M, Poljak-Blazi M, Egger G, Sunjic SB, Schaur RJ, Zarkovic N.* Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils. BioFactors. 2005;24(1–4):305–12.
55. *Zivkovic M, Poljak-Blazi M, Zarkovic K, Mihaljevic D, Schaur RJ, Zarkovic N.* Oxidative burst of neutrophils against melanoma B16-F10. Cancer Lett. 2007;246(1–2):100–8.
56. *Jaganjac M, Poljak-Blazi M, Zarkovic K, Schaur RJ, Zarkovic N.* The involvement of granulocytes in spontaneous regression of Walker 256 carcinoma. Cancer Lett. 2008;260(1–2): 180–6.
57. *Jaganjac M, Matijevic Glavan T, Zarkovic N.* The Role of Acrolein and NADPH Oxidase in the Granulocyte-Mediated Growth-Inhibition of Tumor Cells. Cells. 2019;8(4):292.
58. *Jaganjac M, Poljak-Blazi M, Kirac I, Borovic S, Joerg Schaur R, Zarkovic N.* Granulocytes as effective anticancer agent in experimental solid tumor models. Immunobiology. 2010;215 (12):1015–20.
59. *Jaganjac M, Poljak-Blazi M, Schaur RJ, Zarkovic K, Borovic S, Cipak A i sur.* Elevated neutrophil elastase and acrolein-protein adducts are associated with W256 regression. Clin Exp Immunol. 2012;170(2):178–85.
60. *Yang W, Tao Y, Wu Y, Zhao X, Ye W, Zhao D i sur.* Neutrophils promote the development of reparative macrophages mediated by ROS to orchestrate liver repair. Nat Commun. 2019; 10(1):1076.
61. *Ceriello A.* Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. Diabetes care. Diabetes Care. 2008;31 (Suppl 2):S181–4.
62. *Bahoran T, Soobrattee MA, Luximon-Ramma V, Aruoma OI.* Free Radicals and Antioxidants in Cardiovascular Health and Disease. Internet J Med Update. 2006;1(2):25–41.
63. *Rabacchi SA, Friedman WJ, Shelanski ML, Troy CM.* Divergence of the apoptotic pathways induced by 4-hydroxynonenal and amyloid beta-protein. Neurobiol Aging. 2004;25 (8):1057–66.
64. *Reczek CR, Birsoy K, Kong H, Martínez-Reyes I, Wang T, Gao P i sur.* A CRISPR screen identifies a pathway required for paraquat-induced cell death. Nat Chem Biol. 2017;13(12): 1274–9.
65. *Jaganjac M, Milkovic L, Gegotek A, Cindric M, Zarkovic K, Skrzydlewska E i sur.* The relevance of pathophysiological alterations in redox signaling of 4-hydroxynonenal for pharmacological therapies of major stress-associated diseases. Free Radic Biol Med. 2020;157:128–53.
66. *Yang H, Villani RM, Wang H, Simpson MJ, Roberts MS, Tang M i sur.* The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37(1):266.
67. *Živković NP, Petrovečki M, Lončarić ČT, Nikolić I, Waeg G, Jaganjac M i sur.* Positron emission tomography-computed tomography and 4-hydroxynonenal-histidine immunohistochemistry reveal differential onset of lipid peroxidation in primary lung cancer and in pulmonary metastasis of remote malignancies. Redox Biol. 2017;11:600–5.
68. *Karihtala P, Kauppila S, Puistola U, Jukkola-Vuorinen A.* Divergent behaviour of oxidative stress markers 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in breast carcinogenesis. Histopathology. 2011;58(6):854–62.
69. *Biasi F, Tessitore L, Zanetti D, Cutrin JC, Zingaro B, Chiarpotto E i sur.* Associated changes of lipid peroxidation and transforming growth factor β1 levels in human colon cancer during tumour progression. Gut. 2002;50(3):361–7.
70. *Guéraud F, Taché S, Steghens JP, Milkovic L, Borovic-Sunjic S, Zarkovic N i sur.* Dietary polyunsaturated fatty acids and heme iron induce oxidative stress biomarkers and a cancer promoting environment in the colon of rats. Free Radic Biol Med. 2015;83:192–200.
71. *Custovic Z, Zarkovic K, Cindric M, Cipak A, Jurkovic I, Sonicki Z i sur.* Lipid peroxidation product acrolein as a predictive biomarker of prostate carcinoma relapse after radical surgery. Free Radic Res. 2010;44(5):497–504.
72. *Perkovic MN, Jaganjac M, Milkovic L, Horvat T, Rojo D, Zarkovic K i sur.* Relationship between 4-Hydroxynonenal (4-HNE) as Systemic Biomarker of Lipid Peroxidation and Metabolomic Profiling of Patients with Prostate Cancer. Biomolecules. 2023;13(1):145.
73. *Zarkovic K, Juric G, Waeg G, Kolenc D, Zarkovic N.* Immunohistochemical appearance of HNE-protein conjugates in human astrocytomas. Biofactors. 2005;24(1–4):33–40.
74. *Jaganjac M, Cindrić M, Jakovčević A, Žarković K, Žarković N.* Lipid peroxidation in brain tumors. Neurochem Int. 2021; 149:105118.
75. *Juric-Sekhar G, Zarkovic K, Waeg G, Cipak A, Zarkovic N.* Distribution of 4-hydroxynonenal-protein conjugates as a marker of lipid peroxidation and parameter of malignancy in astrocytic and ependymal tumors of the brain. Tumori. 2009; 95(6):762–8.
76. *Sunjic SB, Cipak A, Rabuzin F, Wildburger R, Zarkovic N.* The influence of 4-hydroxy-2-nonenal on proliferation, differentiation and apoptosis of human osteosarcoma cells. Biofactors. 2005;24(1–4):141–8.
77. *Sunjic SB, Gasparovic AC, Jaganjac M, Rechberger G, Meinitzer A, Grune T i sur.* Sensitivity of Osteosarcoma Cells to Concentration-Dependent Bioactivities of Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal Depend on Their Level of Differentiation. Cells. 2021;10(2):269.
78. *Borović Šunjić S, Jaganjac M, Vlainić J, Halasz M, Žarković N.* Lipid Peroxidation-Related Redox Signaling in Osteosarcoma. Int J Mol Sci. 2024;25(8):4559.
79. *Marquez-Quiñones A, Čipak A, Žarkovic K, Fattel-Fazenda S, Villa-Treviño S, Waeg G i sur.* HNE-protein adducts formation in different pre-carcinogenic stages of hepatitis in LEC rats. Free Radic Res. 2010;44(2):119–27.
80. *Zhong H, Xiao M, Zarkovic K, Zhu M, Sa R, Lu J i sur.* Mitochondrial control of apoptosis through modulation of cardiolipin oxidation in hepatocellular carcinoma: A novel link between oxidative stress and cancer. Free Radic Biol Med. 2017; 102:67–76.
81. *Jakovčević A, Žarković K, Jakovčević D, Rakušić Z, Prgomet D, Waeg G i sur.* The appearance of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in squamous cell carcinoma of the oropharynx. Molecules. 2020;25(4):868.