

# Uloga biljnih bioaktivnih spojeva u zaštiti ljudskog organizma od oksidacijskog stresa

---

Šarolić, Jana

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:861240>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Jana Šarolić

**Uloga biljnih bioaktivnih spojeva u zaštiti  
ljudskog organizma od oksidacijskog stresa**

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Jana Šarolić

**The role of plant bioactive compounds in  
protecting human organism from oxidative  
stress**

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj je završni rad izrađen u sklopu studijskog programa Molekularna biologija na Botaničkom zavodu Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ivane Šola.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Uloga biljnih bioaktivnih spojeva u zaštiti ljudskog organizma od oksidacijskog stresa

Jana Šarolić

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

*Sažetak:* Koevolucijom biljaka i životinja, ljudski se organizam prilagodio kako bi optimalno iskoristio njemu korisne spojeve iz biljaka, a otrovne tvari primijenio hormetički, kao zaštitu od oksidacijskog stresa. Oksidacijski stres rezultat je neravnoteže između redukcijskih i oksidacijskih reakcija u stanici, označava ga pretjerana proizvodnja reaktivnih kisikovih vrsta koje neselektivno razaraju lipide, proteine i DNA. Takva oštećenja mogu prouzročiti nastanak i razvoj kardiovaskularnih, neurodegenerativnih bolesti i tumora. Biljni bioaktivni spojevi djeluju antioksidacijski zahvaljujući kemijskoj strukturi njihovih funkcionalnih skupina koje sudjeluju u enzimatskim reakcijama redoks-sustava, keliraju nepoželjne spojeve i metale, te olakšavaju unos i stabilizaciju esencijalnih hranjivih tvari. Na krvožilni sustav djeluju protuupalno, smanjuju razinu kolesterola u krvi i općenito smanjuju oksidacijski stres. Biljni spojevi mogu također zaštititi živčano tkivo, povećati plastičnost sinapsi i tako poboljšati kognitivne funkcije i pamćenje korisnika. Mogu kelirati kancerogene i djelovati prooksidacijski, odnosno razarajuće, ciljano na tumorske stanice. Znanstveno je dokazano da se uravnoteženom prehranom može prevenirati, kontrolirati i zaustaviti razvoj bolesti djelovanjem biljnih bioaktivnih spojeva na oksidacijski stres i upalne medijatore, a u kombinaciji s lijekovima moguće je smanjiti nuspojave i troškove terapije.

**Ključne riječi:** fitokemikalije, kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti, reaktivne kisikove vrste, tumori

(26 stranica, 4 slike, 98 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski jezik)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Šola

## BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

# The role of plant bioactive compounds in protecting the human organism from oxidative stress

Jana Šarolić

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

*Tekst sažetka na engleskom: Through co-evolution of plants and animals, human organism has adapted to optimize the benefits of plant substances, and hormetically use those which are poisonous, as a protection against oxidative stress. Oxidative stress occurs due to an imbalance between reduction and oxidation reactions in the cell, it is characterized by an overproduction of reactive oxygen species, which indiscriminately devastate lipids, proteins and DNA. Such damages may cause cardiovascular, neurodegenerative diseases and tumors. Plant bioactive compounds due to the chemical structure of their functional groups have an antioxidant effect by participating in enzymatic reactions of the redox system, chelating undesired compounds and metals and by facilitating the intake and stabilization of essential substances. They have an anti-inflammatory effect on the circulatory system, reduce cholesterol levels in the blood and reduce oxidative stress in general. Plant bioactive compounds can also protect nervous tissues, increase synapse plasticity, thus enhancing cognitive functions and memory. They can also chelate carcinogens and have a prooxidative, destructive, effect on tumor cells specifically. It is scientifically proven that a balanced diet can prevent, control and stop the development of diseases through the action of plant bioactive compounds in oxidative stress and inflammation, and also decrease side effects and costs of medical treatments.*

**Keywords:** cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, phytochemicals, reactive oxygen species, tumors

(26 pages, 4 figures, 98 references, original in: Croatian language)  
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: Dr. Ivana Šola, Assoc. Prof.

# Sadržaj

<b>Kratice</b> .....	<b>1</b>
<b>Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Oksidacijski stres</b> .....	<b>4</b>
1.1 Stanični redoks-sustav .....	4
1.2. Uloga oksidacijskog stresa u nastanku kardiovaskularnih bolesti.....	7
1.3. Uloga oksidacijskog stresa u nastanku neurodegenerativnih bolesti .....	8
1.4. Uloga oksidacijskog stresa u nastanku tumora .....	9
<b>2. Biljni bioaktivni spojevi</b> .....	<b>10</b>
2.1. Djelovanje biljnih bioaktivnih spojeva na staničnoj razini .....	10
2.2. Terpenoidi .....	12
2.3. Polifenoli.....	13
2.4. Alkaloidi .....	14
2.5. Glukozinolati.....	15
<b>Zaključak</b> .....	<b>15</b>
<b>Literatura</b> .....	<b>18</b>
<b>Životopis</b> .....	<b>26</b>

## Kratice

AR, engl. *aldose-reductase* – aldoza-reduktaza

eNOS, engl. *endothelial NO synthase* – endotelna sintaza dušikova monoksida

GPx, engl. *glutathione peroxidase* – glutation peroksidaza

GSH – glutation

I $\kappa$ B – inhibitor jezgrinog faktora-kapa beta (NF $\kappa$ B)

(IL)-6 – interleukin-6

iNOS, engl. *Ca<sup>2+</sup>-independent inducible NOS* – o kalciju neovisna inducibilna sintaza dušikova monoksida

JNKs, engl. *c-Jun N-terminal kinase* – c-Jun N-terminalna kinaza

NF $\kappa$ B, engl. *nuclear factor-kappa beta* – jezgrin faktor-kapa beta

nNOS, engl. *cellular Ca<sup>2+</sup>-dependent neuronal NOS* – o staničnom kalciju ovisna neuronska sintaza dušikova monoksida

NOS, engl. *nitric oxide synthase* – sintaza dušikova monoksida

NOX, engl. *NADPH oxidase* – NADPH-oksidaza

LDL, engl. *low-density lipoprotein* – lipoprotein niske gustoće

ONOO<sup>-</sup> – peroksinitrit

PKA, engl. *cAMP-induced protein kinase A* – c-AMP-om inducirana protein-kinaza A

p38 MAPK, engl. *p38 mitogen-activated protein kinase* – p38 protein-kinaza aktivirana mitogenom

ROS, engl. *reactive oxygen species* – reaktivne kisikove vrste

SERCA 2A, engl. *sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase* – kalcij-ATP-aza sarkoplazmatskog retikuluma

SOD, engl. *superoxide dismutase* – superoksid-dismutaza

TNF- $\alpha$ , engl. *tumor necrosis factor alpha* – faktor nekroze tumora alfa

XA, engl. *xanthine oxidase* – ksantin oksidaza



## Uvod

Evolucija čovjeka ne može se razmatrati odvojeno od evolucije biljaka. Biljke su kao nepokretni organizmi razvile niz prilagodbi na stres, kako na abiotički (nedostatak svjetla, suša, vrućina, teški metali...), tako i na biotički. Biotički stres prvenstveno podrazumijeva biljne nametnike i biljojede, među kojima su i ljudi. Među glavnim su načinima prilagodbe biosinteza i aktivacija bioaktivnih spojeva (fitokemikalija) koje biljke koriste kao dodatne fotosintetske pigmente ili zaštitne metabolite. S druge strane, ljudski se organizam prilagodio kako bi optimalno iskoristio njemu korisne spojeve iz biljaka koje unosi prehranom, a istovremeno je razvio toleranciju na biljne tvari koje su u višim koncentracijama za čovjeka otrovne (Murugaiyah i Mattson 2015). U samim začetcima civilizacije, razvio se i prvi oblik medicine, zasnovan upravo na biljnim pripravcima. U početku je znanje o korisnim učincima biljaka na čovjekovo zdravlje stjecano empirijski, no danas su poznati mehanizmi i načini djelovanja pojedinih bioaktivnih spojeva iz biljaka na zdravlje ljudskog organizma. Biljni bioaktivni spojevi specijalizirani su metaboliti koji im služe pri razmnožavanju i zaštiti (Bernhoft i sur. 2010). Prema kemijskoj strukturi dijele se na terpenoide, polifenole, alkaloidne i glukozinolate (Forni i sur. 2019). Biljkama daju boju i miris, služe im kao hormoni za rast i signalizaciju te za zaštitu od nametnika (Saxena i sur., 2013; Harborne i Baxter, 1993). Budući da su u suštini otrovni, za ljudsku je upotrebu ključno njihovo pravilno doziranje. Smatra se da primjerene doze biljnih bioaktivnih spojeva mogu prevenirati, kontrolirati i zaustaviti razvoj bolesti djelovanjem na oksidacijski stres i upalne medijatore (Pop i sur. 2018). Oksidacijski stres u stanici označava povećana razina reaktivnih kisikovih vrsta, ROS-ova (engl. *reactive oxygen species*), koje razaraju stanične makromolekule, odnosno proteine, lipide i DNA (Taniyama i Griendling 2003). Oksidacijski stres rezultat je poremećaja redoks-sustava koji u stanici održava oksidacijske i redukcijske reakcije u ravnoteži. Taj poremećaj može biti uzrokovan unutarnjim faktorima, kao što su pretilost i starenje, ili vanjskim faktorima, uključujući dim cigareta i ionizirajuća zračenja (Valko i sur. 2007). Oksidacijski stres zbog svog razarajućeg učinka smatra se uzrokom nastanka brojnih bolesti, u prvom redu kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti i tumorogeneze. Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzročnik smrti diljem svijeta, a tumori i neurodegenerativne bolesti nalaze se unutar deset vodećih (*World Health Organization*, 2024). U ovom će radu biti opisan oksidacijski stres i njegova uloga u nastanku i napredovanju

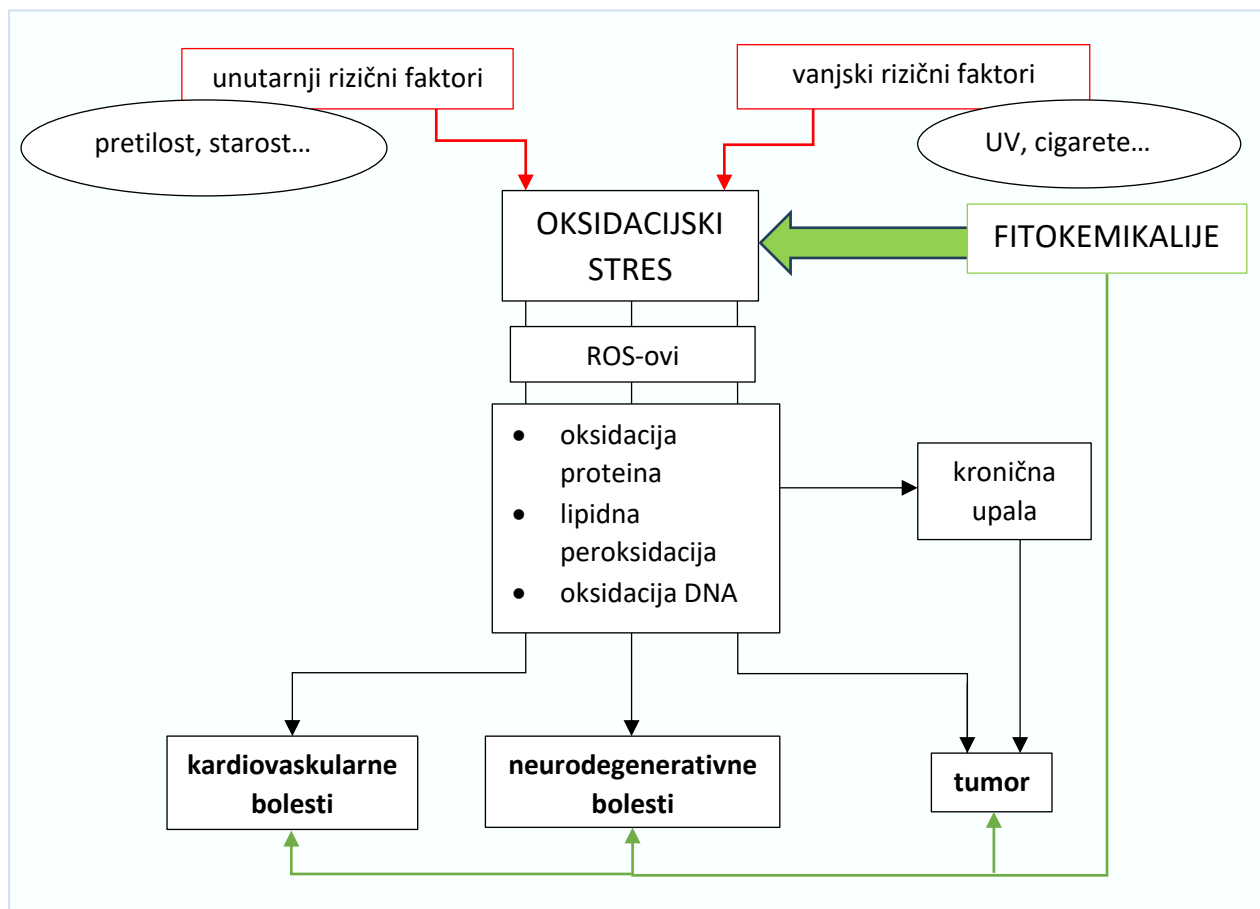
kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti i tumora te mogućnost prevencije i/ili liječenja tih stanja antioksidacijskim djelovanjem biljnih bioaktivnih spojeva.

Biljni bioaktivni spojevi svojim funkcionalnim skupinama djeluju u ljudskom organizmu višestruko korisno: djeluju kao supstrati, kofaktori ili supresori enzimatskih reakcija u staničnom redoks-sustavu (Alharbi i sur. 2021; Dillard i German, 2000; Zengin i sur. 2015), keliraju nepoželjne spojeve i metale u probavnom sustavu (Yu-Jie i sur., 2015) i olakšavaju unos i stabilizaciju esencijalnih hranjivih tvari (Selby-Pham i sur. 2017). U prehrani su važan izvor mikronutrijenata potrebnih za pravilno funkcioniranje metabolizma i kognitivne funkcije. Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization, WHO*) preporuča dnevni unos od 400 do 600 g voća i povrća kako bi se zadovoljio unos mikronutrijenata i tako smanjio rizik razvoja bolesti (Rodriguez-Casado 2014). Korištenje biljnih ekstrakata u kombinaciji s lijekovima moglo bi smanjiti potrebu za velikim količinama lijekova i tako smanjiti neugodne nuspojave i troškove terapije (Forni i sur. 2019). Međutim, standardizirana upotreba fitokemikalija u liječenju zbog određenih izazova još nije uspostavljena. Ti izazovi odnose se na unos fitokemikalija u ljudski organizam i njihov uspješan prijenos do ciljnog mjesta djelovanja bez promijenjene bioaktivnosti, u željenom obliku. Sam unos nije jednostavan budući da su biljni bioaktivni spojevi uglavnom hidrofilne, velike molekule, što znači da im je prolazak kroz lipofilne membrane uvelike otežan (Bhattacharya 2009). Ovaj se problem može riješiti unoseći biljne bioaktivne tvari u obliku laboratorijski prerađenih izoliranih spojeva. Neki od načina laboratorijske prerade biljnih spojeva za lakši unos i apsorpciju za ljudsku upotrebu jesu: stvaranje emulzija, liposoma, prilagodba molekularne strukture i slično, no trenutačno najveći potencijal pokazuju fito-fosfolipidni kompleksi, fitosomi (Barani i sur. 2021). Fitosomi su stabilni zbog vodikove veze između fosfolipidnog sloja i nošene aktivne komponente te njihovog molarnog omjera 1:1 i 2:1 (fosfolipidi su potrebni za prijenos kroz membrane, ali ne smije biti previsoka koncentracija jer su skloni oksidaciji). U preglednom radu Barani i sur. iz 2021. godine ovaj je pristup detaljno opisan s opširnim pregledom aktualne literature. Dodatan problem za unos biljnih bioaktivnih spojeva njihova je nestabilnost pri termičkoj obradi. Biljna se hrana obrađuje da bi se oslobodila mikroorganizama i da bi joj se produljio rok upotrebe, a porastom potražnje za široko dostupnom, trajnom hranom, ona se sve više i industrijski obrađuje (Huang i sur. 2016). Međutim, termičkom se obradom nutrijenti, uključujući bioaktivne spojeve, mogu promijeniti i izgubiti svoju biološku aktivnost uslijed oksidacije i cijepanja kovalentnih veza (Awuah i sur. 2007).

Porastom svijesti o važnosti životnog stila, prvenstveno prehrambenih navika, na zdravlje, porasla je i potražnja za prirodnim, biljnim pripravcima, na što ukazuje i podatak o ekonomskoj vrijednosti tržišta prirodnim dodatcima prehrani koje je samo u Sjedinjenim Američkim Državama u 2023. godini iznosilo preko 159 milijardi dolara s trendom rasta (*Economic Impact Study of the Dietary Supplement Industry 2024*). Zabrinjavaju rezultati znanstvenog rada Navarra i suradnika iz 2019. godine, u kojima je od 272 testiranih dodataka prehrani, njih čak 51 % pokazalo neko odstupanje od naznačenih sastojaka. Najviše je pogrešnih oznaka bilo na dodatcima za libido, mršavljenje i porast mišićne mase (Navarro i sur. 2019). Ovo je ozbiljan problem uzmemo li u obzir nagli porast trovanja i oštećenja jetre uzrokovan uzimanjem dodataka prehrani (Likhitsup i sur. 2024). Prema Likhitsup i sur. 2024 najčešće korišteni dodatci s rizikom za hepatotoksičnost jesu kurkumin, zeleni čaj, ashwagandha, *Garcinia cambogia*, crvena riža i grozdasta habulica.

# 1. Oksidacijski stres

U fiziološkim uvjetima u stanici vlada ravnoteža između oksidacijskih i redukcijskih reakcija, odnosno oksidacijskog i antioksidacijskog sustava. Ukoliko antioksidacijski sustav ne funkcionira kako treba i/ili je oksidacijski pojačan pod utjecajem unutarnjih i vanjskih faktora kao što su npr. starenje, pretilost, dim cigareta i ionizirajuća zračenja, u stanici nastupa oksidacijski stres (Valko i sur. 2007). Označava ga pretjerani nastanak ROS-ova koji mogu neselektivno razarati stanične makromolekule (Slika 1.) (Taniyama i Griending 2003).



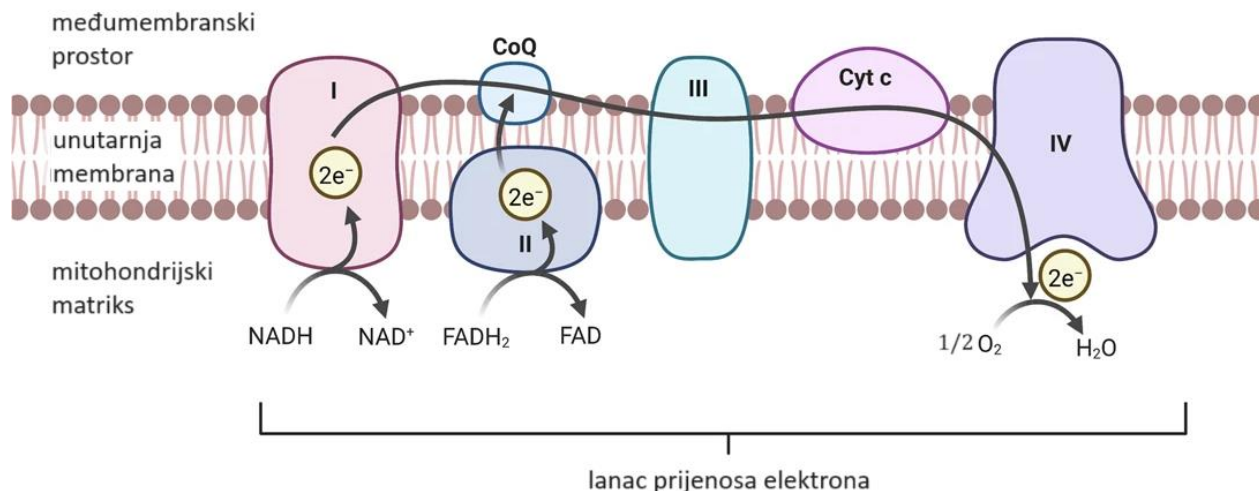
Slika 1. Shematski prikaz oksidacijskog stresa, glavnih uzročnika i uz stres povezanih bolesti. Izrađeno prema Chikara i sur. 2018, Guan i sur. 2021, Forni i sur. 2019.

## 1.1 Stanični redoks-sustav

U stanicama svakodnevno nastaju ROS-ovi poput superoksidnog radikala ( $O_2^{\cdot-}$ ), vodikova peroksida ( $H_2O_2$ ), hidroksilnog radikala ( $\cdot OH$ ) i singletnog kisika ( $^1O_2$ ). Oni su važni u fosforilaciji proteina, aktivaciji transkripcijskih faktora, apoptozi, imunom odgovoru i diferencijaciji stanica

(Pizzino i sur. 2017, Valko i sur. 2007), no za pravilno odvijanje metabolizma ključna je njihova koncentracija u stanici (Rajendran i sur. 2014). Ukoliko nastane previše reaktivnih oblika, nastupa oksidacijski stres, koji razaranjem staničnih makromolekula može uzrokovati razne bolesti (Taniyama i Griendling 2003). U ovom će radu naglasak biti na kardiovaskularnim i neurodegenerativnim bolestima te na nastanku tumora (Slika 1.).

ROS-ovi nastaju u fiziološkim i patološkim uvjetima iz molekule kisika ( $O_2$ ) preko superoksidnog aniona (Zorov i sur. 2014). Najviše reaktivnih vrsta nastane u mitohondrijima prilikom staničnog disanja. Produkt staničnog disanja inače je metabolička voda, koja nastaje lančanim prijenosom elektrona (engl. *electron transport chain*) i protona na unutarnjoj membrani mitohondrija s kisikom kao konačnim primateljem četiriju elektrona (Slika 2.).

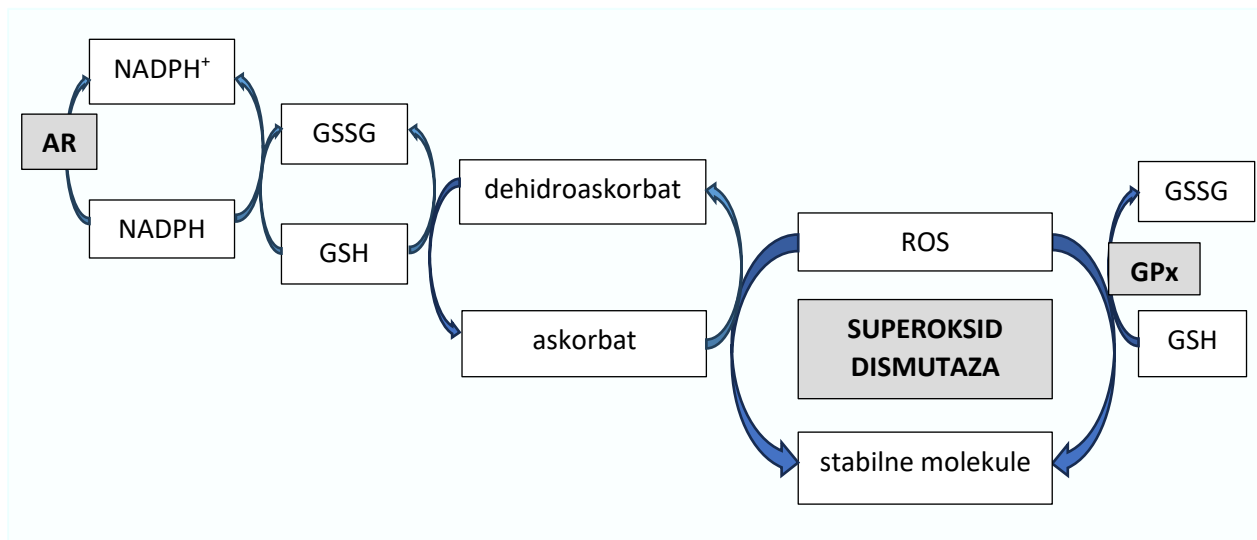


Slika 2. Shematski prikaz mitohondrijskog lanca prijenosa elektrona s naznačenim kompleksima (I – IV) i kofaktorima (NADH, FADH<sub>2</sub>, CoQ - koenzim Q, Cyt c - citokrom c). Strelice prikazuju smjer kretanja elektrona. Preuzeto iz Xu i Yang 2022.

Međutim, tijekom staničnog disanja nerijetko se dogodi nedovoljna redukcija kisika, na način da singletni elektroni „procure“ i reduciraju molekulu kisika u ROS-ove, pri čemu najprije nastaje superoksidni radikal  $O_2^{\cdot-}$ , a iz njega dalje singletni kisik  $^1O_2$ , vodikov peroksid  $H_2O_2$  i hidrosilni radikal  $\cdot OH$  (Mailloux i sur. 2013). Osim stvaranja radikala unutar stanice, endogeno, ROS-ovi mogu nastati egzogeno zbog unosa teških metala, lijekova, alkohola, nepravilnog načina pripreme hrane, ionizirajućih zračenja i slično (Valko i sur. 2007). Osim toga, mogu biti neenzimatskog podrijetla, npr. kao produkt reakcije kisika s organskim spojevima, ili ih mogu proizvoditi enzimi

kao što su ksantin-oksidaža (engl. *xanthine oxidase*, XA), NADPH-oksidaža (engl. *NADPH oxidase*, NOX) i ostali (Dubois-Deruy i sur. 2020). Enzimatske reakcije iz kojih mogu nastati ROS-ovi reakcije su u sklopu dišnog lanca, sinteze prostaglandina, fagocitoze i sustava citokrom P450 (Halliwell 2007).

U stanici postoje i enzimi koji djeluju kao antioksidansi proizvodeći u reakciji sa slobodnim radikalima stabilne molekule s pomoću redoks-metabolita (Slika 3.). Antioksidacijski su enzimi superoksid-dismutaza (engl. *superoxid dismutase*, SOD), katalaza (engl. *catalase*, CAT), glutation-peroksidaza (engl. *glutathione peroxidase*, GPx) i aldoza-reduktaza (engl. *aldose reductase*, AR) (Deponte 2013). Ovi enzimi inhibiraju oksidaciju drugih molekula, odnosno prijenos elektrona s tih molekula na oksidirajuće sredstvo. Da bi to učinili, oni se sami moraju oksidirati, odnosno otpustiti elektrone, što znači da su antioksidacijski enzimi reducirajuća sredstva, odnosno nukleofili (tiolna skupina kod GPx) ili metaloenzimi (SOD, CAT) (Bhaduri i Fulekar 2012). Zaustavljajući lančane reakcije i uklanjajući intermedijere radikala, antioksidacijski enzimi sprječavaju njihovu daljnju oksidaciju i razarajući učinak reaktivnih vrsta na stanice.



Slika 3. Antioksidacijski sustav enzima (AR - aldoza-reduktaza, GPx - glutation-peroksidaza, superoksid dismutaza) i redoks-metabolita (reducirani oblici: NADPH, GSH - glutation, askorbat). Izrađeno prema Bhaduri i Fulekar 2012.

Za pravilno odvijanje metabolizma potrebna je ravnoteža između oksidacijskog i antioksidacijskog sustava. Oksidacijski je stres zapravo posljedica prevage oksidacijskih reakcija, a dovodi do razaranja membrana, lipida, proteina, lipoproteina i deoksiribonukleinske kiseline (DNA) (Dröge

2002, Taniyama i Griendling 2003). Membrane se oštete zbog lančanih reakcija lipidne peroksidacije (Frei 1994), uslijed kojih nastaju malondialdehid (MDA) i konjugirani dieni, koji su citotoksični i mutageni. Najčešće oštećenje DNA jest nastanak 8-okso-2'-deoksigvanozina (8-OHdG), što dovodi do besmislene mutacije (engl. *missense*) GC>TA (Nishida i sur. 2013).

## 1.2. Uloga oksidacijskog stresa u nastanku kardiovaskularnih bolesti

Rizični su faktori za kardiovaskularne bolesti pretilost, dijabetes, dim cigareta, sedentarni stil života, genske predispozicije i starenje (Benjamin i sur. 2017). U srcu ROS-ovi najviše nastaju u mitohondrijskom lancu prijenosa elektrona i djelovanjem enzima kao što su ksantin-oksidaza, NADPH-oksidaza i sintaza dušikova monoksida (engl. *nitric oxide synthase*, NOS). Superoksidni anioni u reakciji s dušikovim monoksidom (NO) stvaraju visokoreaktivne spojeve: peroksininitrit (ONOO<sup>-</sup>) ili vodikov peroksid reakcijom koju katalizira SOD (Dubois-Deruy i sur. 2020).

U fiziološkim uvjetima vlada ravnoteža između stvaranja i odbacivanja ROS-ova, a njihova prisutnost u određenim količinama ima ulogu u staničnoj signalizaciji i pravilnom radu kardiovaskularnih tkiva (Tsutsui i sur. 2008). Mnoge su kinaze pod redoks-signalizacijom, npr. p38 mitogen-aktivirana protein kinaza (engl. *p38 mitogen-activated protein kinase*, p38 MAPK) i c-Jun N-terminalna kinaza (engl. *c-Jun N-terminal kinase*, JNKs), a inhibiraju prijenos signala aktiviran inzulinom, koji regulira frekvenciju i jačinu srčanog rada. Protein-kinaza inducirana cAMP-om (engl. *cAMP-induced protein kinase A*, PKA) također je aktivirana oksidacijom regulatorne podjedinice R1 $\alpha$  i translokacijom iz citosola u membranu, odakle regulira povezivanje (engl. *coupling*) stimulatornog signala i kontrakcije srčanog mišića te širenje krvnih žila (Burgoyne i sur. 2012). Jezgrin faktor-kapa beta (engl. *nuclear factor-kappa beta*, NF $\kappa$ B) regulira upalni proces, a aktiviraju ga ROS-ovi kad oštete njegov inhibitor (I $\kappa$ B) (Moris i sur. 2017). Osim NF $\kappa$ B, ROS-ovi reguliraju i ostale transkripcijske faktore, često one aktivne u antioksidacijskom sustavu (Lismont i sur. 2019).

U patološkim uvjetima ROS-ovi u velikim koncentracijama mogu modificirati stanične makromolekule: lipide, proteine i DNA (Taniyama i Griendling 2003). ROS-ovi mogu uzrokovati kontraktilnu disfunkciju srčanog mišića oksidacijom Ca<sup>2+</sup>-ATP-aze sarkoplazmatskog retikuluma (engl. *sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase*, SERCA 2A) (Lancel i sur. 2010). Smatra se da je jedan od glavnih uzročnika srčanog udara i zatajenja srca endotelna disfunkcija (Dubois-Deruy

i sur. 2020). Endotelna disfunkcija definira se kao smanjena proizvodnja i dostupnost NO te oslabljena interakcija između endotelnih faktora kontrakcija i relaksacija povezanih s proupalnim i protrombinskim stanjem (Scioli i sur. 2020). Dušikov monoksid kritičan je signal u krvožilnom sustavu, vazodilatator, inhibitor agregacije trombocita, adhezije leukocita za endotel i proliferacije glatkih mišića krvnih žila (Freedman i sur. 1999), a regulira i kontraktilnost srčanog mišića (Lundberg i sur. 2015). U uvjetima oksidacijskog stresa zbog prisutnosti ROS-ova smanjena je biodostupnost NO, što može uzrokovati aterosklerozu, hipertenziju, hiperkolesterolemiju, *diabetes mellitus*, zatajenje srca, trombozu i srčani udar (Lundberg i sur. 2015).

Pretilost je rizični faktor za kardiovaskularne bolesti zbog povećane proizvodnje ROS-ova, koji onda smanjuju aktivnost NO (Viridis i sur. 2019), povećane sekrecije faktora nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ) i interleukina (IL)-6, koji održavaju blago upalno stanje (Yudkin 2003) i povišene razine arginaze, enzima koji cijepa arginin, supstrat za proizvodnju NO, i natječe se s endotelnom sintazom NO (engl. *endothelial NO synthase*, eNOS) (El Assar i sur. 2016).

Stariji ljudi imaju veći rizik za kardiovaskularne bolesti zbog većeg oksidacijskog stresa i, posljedično, endotelne disfunkcije i upalnih procesa. Naime, kod starijih je osoba smanjena biodostupnost NO, a povećana proizvodnja ROS-ova (Briet i sur. 2016). Dodatno, NF- $\kappa$ B aktiviran ROS-ovima potiče transkripciju proupalnih citokina (Donato i sur. 2015).

Dim cigareta djeluje kao supresor eNOS-a, dakle smanjuje biodostupnost NO. Također posreduje u stvaranju ROS-ova, remodeliranju tkiva i povećanju ekspresije adhezijskih molekula i protrombinskih faktora, što sve dovodi do razvoja kardiovaskularnih bolesti (Chen i sur. 2004).

### 1.3. Uloga oksidacijskog stresa u nastanku neurodegenerativnih bolesti

Mozak je jedan od metabolički najaktivnijih organa u tijelu, 20 % kisika u tijelu koristi se upravo za njegov rad (Kim i sur. 2015). U mozgu se nalazi mnogo redoks-aktivnih metala (željezo, bakar) potrebnih za formaciju ROS-ova (Kim i sur. 2015). Navedena svojstva čine taj organ posebno osjetljivim na oksidacijski stres. Osim toga, membrane stanica u mozgu sadrže mnogo višestruko nezasićenih masnih kiselina, koje su osobito povoljan supstrat za lipidnu peroksidaciju, jedno od glavnih oksidacijskih oštećenja (Wang i Michaelis 2010). U isto je vrijeme u mozgu smanjena razina glutationa (GSH), koji je inače jedan od glavnih antioksidansa (Ferreira i sur. 2015).



Neke su vrste reaktivnije od drugih pa djeluju na mjestu nastanka ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{ONOO}^-$ ), dok ostale reagiraju na specifičnom, udaljenom mjestu ( $^1\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) (Cordeiro 2014). Jedne s drugima reagiraju pri čemu nastaju još aktivniji oblici, kao što je to sa  $\text{O}_2^{\cdot-}$  i  $\text{NO}$  koji daju peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) (Blough i Zafiriou 1985). Dušikov monoksid sudjeluje u mnogim procesima unutar središnjeg živčanog sustava, uključujući regulaciju protoka krvi u mozgu, pamćenje, imunosti sustav i modulaciju proizvodnje citokina (Niedzielska i sur. 2016). Djeluje na susjedne stanice uzrokujući pritom somatske mutacije i utječe na regulatorne proteine staničnog ciklusa, apoptozu i popravak DNA (Forstermann i Sessa 2012). U astrocitima, mikroglia-stanicama i makrofagima eksprimirana je neuronska sintaza  $\text{NO}$  ovisna o staničnom kalciju (engl. *cellular  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent neuronal NOS*, nNOS), a u endotelu krvnih žila nalazi se o kalciju neovisna inducibilna sintaza  $\text{NO}$  (engl.  *$\text{Ca}^{2+}$ -independent inducible NOS*, iNOS) (Niedzielska i sur. 2016).

Mnogi okolišni čimbenici (ionizirajuća zračenja, metali, dim...) i stil života (loša prehrana, pušenje...) negativno utječu na živčani sustav uzrokujući oksidacijski stres, koji onda oštećenjem makromolekula može dovesti i do ozbiljnih bolesti kao što su amiotrofična lateralna skleroza, Huntingtonova bolest, Parkinsonova i Alzheimerova bolest (Beal 1995).

#### 1.4. Uloga oksidacijskog stresa u nastanku tumora

Oksidacijski stres sudjeluje u svim trima fazama razvoja tumora: inicijaciji, promociji i progresiji (Chikara i sur. 2018). Tijekom inicijacijske faze oksidacijski stres uzrokuje mutacije onkogenih i tumor-supresivnih gena (Toyokuni 2006). Povećana razina 8-OHdG očekuje se u stanicama tumorskog i pretumorskog tkiva u odnosu na zdrave stanične linije (Kubo i sur. 2014), a ukoliko se ta modifikacija ne ispravi, nastaje besmislena mutacija (engl. *missense*)  $\text{GC} > \text{TA}$ , odnosno transformirana stanica (Wang i sur. 1998). Promotivna faza označava širenje transformiranih stanica, a također može biti regulirana ROS-ovima. Brojni se signalizacijski putevi poremete zbog oksidacije cisteina i metionina, odnosno promjene strukture i enzimatske aktivnosti proteina koji u tim putevima sudjeluju (Ja 2007). Jedna od važnih skupina proteina na koju utječu ROS-ovi su fosfataze, koje kada ih se inaktivira ne mogu defosforilirati, odnosno inaktivirati ciljane signalne proteine, zbog čega oni budu konstitutivno aktivni, a stanice nekontrolirano proliferiraju (Lee i sur. 2002). Konačno, u progresivnoj fazi ROS-ovi doprinose genskoj nestabilnosti i povećavaju potencijal tumorskih stanica za metastaziranje (Chikara i sur. 2018). Osim što sudjeluju u

oštećivanju DNA, reaktivne vrste imaju kritičnu ulogu u kancerogenezi putem lipidne peroksidacije, čiji produkti mogu dodatno povećati oksidacijski stres i potaknuti kancerogenezu modifikacijom proteina i DNA (Chikara i sur. 2018).

## 2. Biljni bioaktivni spojevi

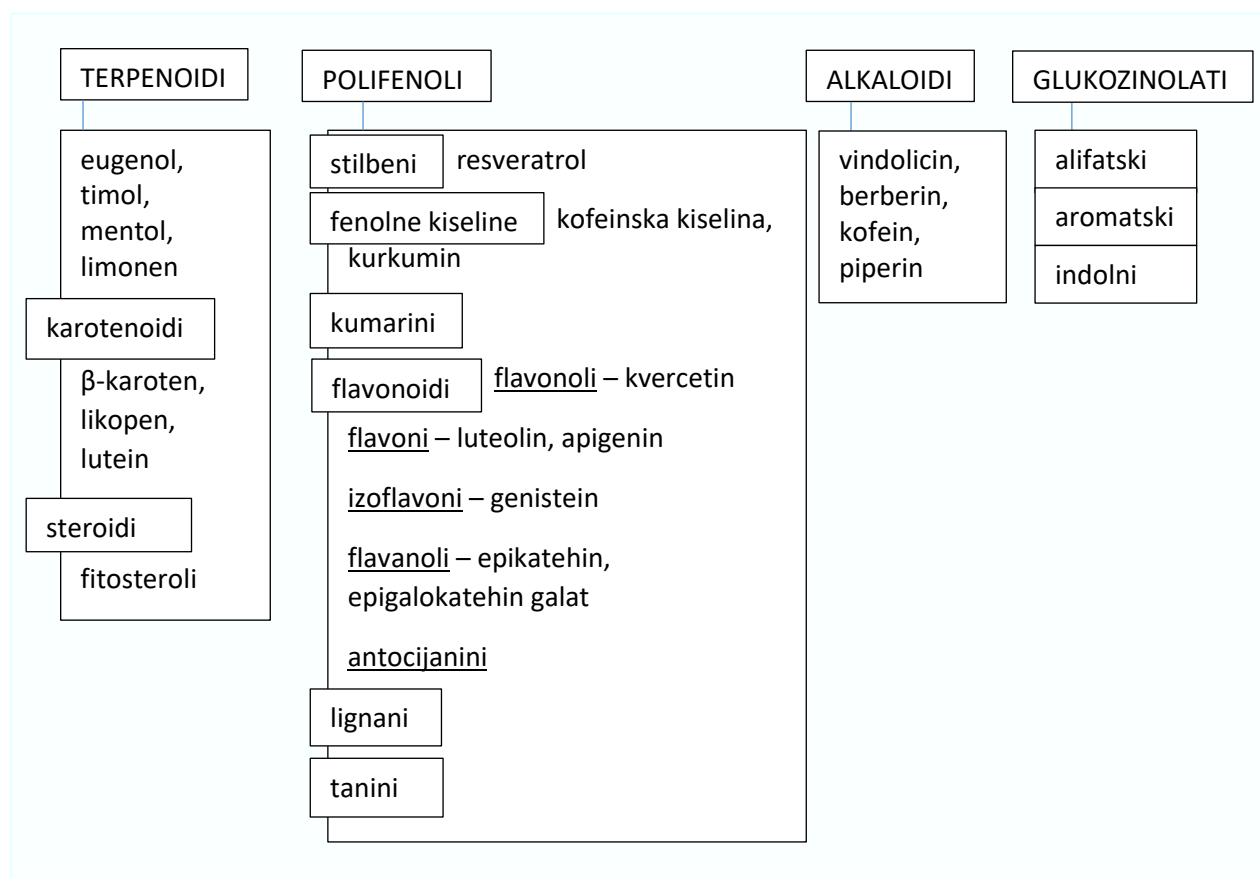
### 2.1. Djelovanje biljnih bioaktivnih spojeva na staničnoj razini

Biljke kao nepokretni organizmi nisu mogle opstati bez određenih prilagodbi na stres, uključujući one mehaničke i kemijske (fitokemikalije). Fitokemikalije su specijalizirani metaboliti, bioaktivni spojevi koji biljkama omogućavaju preživljenje u uvjetima abiotičkog (suša, smrzavanje, salinitet...) i biotičkog stresa (herbivori, insekti), a sintetiziraju se po potrebi, obično u malim koncentracijama. Specijalizirani metaboliti prema kemijskoj strukturi mogu se podijeliti na terpenoide, polifenole, alkaloidne i glukozinolate, koji se onda dalje pojedinačno dijele (Slika 4.). Bioaktivni su zbog svojih funkcionalnih skupina, najčešće su to hidroksilna skupina, uključujući -OH s fenolnih skupina (polifenoli), amino-skupina (alkaloidi), tiolna skupina (glukozinolati), a kod terpenoida, primjerice karotenoida, singletni kisik i peroksid rezonantno stabiliziraju elektroni iz njihovih visoko konjugiranih izoprenskih lanaca. Te su funkcionalne skupine nukleofilne i mogu reagirati sa slobodnim radikalima u stanici na način da im doniraju jedan elektron ili elektron zajedno s protonom (homolitičkim cijepanjem npr. -OH) (Charlton i sur. 2023). Djeluju kao supstrati, kofaktori ili supresori enzimatskih reakcija staničnog redoks-sustava (Alharbi i sur. 2021; Dillard i German, 2000; Zengin i sur. 2015). Kao kelatori uklanjaju nepoželjne spojeve u probavnom sustavu (Yu-Jie i sur., 2015), ali i olakšavaju unos i stabilnost esencijalnih hranjivih tvari (Selby-Pham i sur. 2017).

Zahvaljujući koevoluciji s biljkama, životinje, pa i ljudi, prilagođeni su ovim inače otrovnim spojevima. Štoviše, u optimalnim koncentracijama fitokemikalije uzrokuju blagi oksidacijski stres, nastanak ROS-ova, koji stanicu čini otpornijom na stres općenito. Takvo se djelovanje inače naziva hormezom (Lee i sur. 2014, Mattson 2008). Hormeza je u ovom slučaju moguća jer su stanični sustavi za održavanje homeostaze i preživljavanje uvelike regulirani ROS-ovima. Na primjer ROS-ovi mogu posttranslacijski (fosforilacija, acetilacija) modificirati antioksidacijske proteine kao što su SOD, CAT, odnosno regulirati njihovu razinu i aktivnost u stanici, tj. pripremiti stanicu na potencijalni oksidacijski stres (Bjørklund i Chirumbolo 2017). S obzirom na to da mitohondriji

proizvode ROS-ove, njihova je uloga ključna u održavanju metaboličke ravnoteže i ti su organeli meta djelovanja fitokemikalija (Bjørklund i Chirumbolo 2017). Fitokemikalije također djeluju na popravak DNA i regulaciju proteasomalne razgradnje (Nakae i sur. 2008).

Kažemo da fitokemikalije djeluju bimodalno ili bifazno, što znači da mogu biti antioksidansi, ali mogu i uzrokovati oksidacijski stres (prooksidansi), što je posebno značajno u prevenciji i liječenju tumora. Polifenoli na primjer mogu prooksidacijskim djelovanjem ciljano ubijati tumorske stanice mobilizacijom unutarstaničnih iona bakra, što dovodi do oksidacijskog razaranja DNA i stanične smrti. To je djelovanje selektivno za tumorske stanice jer one sadrže veći udio iona bakra u odnosu na zdrave stanice (Khan i sur. 2012).



Slika 4. Podjela biljnih specijaliziranih metabolita s navedenim reprezentativnim primjerima za odgovarajuće skupine. Izrađeno prema Forni i sur. 2019, Guan i sur. 2021.

## 2.2. Terpenoidi

Terpenoidi ili izoprenoidi brojni su i raznoliki specijalizirani metaboliti sa zajedničkom strukturnom okosnicom, tzv. izoprenskom jedinicom. Kemijski naziv za terpene prvo je upotrijebljen za ugljikohidrate pronađene u turpentinu, hidrolatu drvene smole, koji sadrži uglavnom alfa i beta pinene (Mercier i sur. 2009). Nalaze se u zelenom povrću, soji i žitaricama (Britton 1995). Proizvode ih vegetativna tkiva, cvjetovi, rjeđe korijenje. Glavne su komponente esencijalnih ulja, daju im miris i aromu (Ludwiczuk i sur. 2017). Lipofilni su, što im omogućava lakši prolazak kroz staničnu membranu. Dokazano je da djeluju antimikrobno. Bakterije ubijaju oštećenjem membrana i potencijala membrane što rezultira izlaskom staničnog sadržaja van stanice, denaturacijom citoplazmatskih proteina i inaktivacijom staničnih enzima (Raut i Karuppaiyil 2014). Jedan od najaktivnijih i najistraženijih terpenoidnih spojeva u borbi protiv upala je eugenol. Eugenol djeluje na ionske kanale oslabljujući prijenos bolnog impulsa, inhibira proizvodnju NO (Ludwiczuk i sur. 2017) i djeluje protutumorski ubijajući selektivno samo tumorske, ali ne i zdrave stanice (Lesgards i sur. 2014). Selektivni prooksidansi tumorskih stanica su i  $\beta$ -kariofilen i timol. Mentol i limonen olakšavaju unos lijekova, kao što su kofein i hidrokortizon, i hlade kožu, što dodatno povećava protuupalno i analgetičko djelovanje npr. indometacina (Kamatou i sur. 2013). Limonen također djeluje i protiv tumora tako što mijenja gensku ekspresiju, uzrokuje apoptozu i staničnu rediferencijaciju, što je dokazano klinički liječenjem modelnih miševa *R-(+)*-limonenom i njegovim oksigeniranim derivatom, perililnim alkoholom.

U kontekstu terpenoida kao korisnih biljnih specijaliziranih metabolita najpoznatiji su karotenoidi i fitosteroli. Karotenoidi biljkama služe kao dodatni fotosintetski pigmenti i daju obojenost cvjetovima (najčešće žuta) i plodovima (narančasta i crvena). Osobito su jaki antioksidansi upravo zbog svoje uloge u hvatanju elektrona u fotoreakcijama (Dillard i German 2000). Pojedinačni su karoteni tkivno specifični pa ih je najbolje uzimati kombinirano (Ludwiczuk i sur. 2017). Fitosteroli su strukturno slični kolesterolu, stoga su primjenjivi u smanjenju razine kolesterola u organizmu tako što se natječu za unos i olakšavaju njegovo izlučivanje (Dillard i German 2000). Razina kolesterola mora biti regulirana jer višak nošen krvlju u obliku lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) može stvarati naslage na endotelu krvnih žila, što dovodi do razvoja kardiovaskularnih bolesti (Carluccio i sur. 2016). Likopen je terpenoid koji inhibira oksidaciju LDL-a i lipidnu peroksidaciju (Dugas i sur. 1999). Smanjuje štetnost okolišnih neurotoksina, regulira puteve staničnog preživljavanja i pozitivno djeluje na bolesti živčanog

sustava (Paul i sur. 2020). Protiv neurodegenerativnih bolesti često se koriste i ginkgolidi kao vazodilatatori, antagonisti faktora agregacije krvnih pločica i antioksidansi. U prehrani se mogu koristiti kao začini u obliku esencijalnih ulja organski proizvedenih biljaka (Ludwiczuk i sur. 2017).

### 2.3. Polifenoli

Polifenoli su biljni specijalizirani metaboliti s više velikih fenolnih strukturnih jedinica. Dostupni su u voću (grožđe, bobičasto voće, jabuka, kruška), povrću, žitaricama, kavi i čaju (Dubois-Deruy i sur. 2020). Prema broju fenolnih prstenova i strukturnih elemenata koji te prstenove povezuju mogu se podijeliti na stilbene, kumarine, fenolne kiseline, flavonoide, lignane i tanine (Slika 4., Vermerris i sur. 2008). Stilbeni nisu u velikim koncentracijama prisutni u ljudskoj prehrani (Forni i sur. 2019). Među njima je najistraživaniji resveratrol, derivat stilbena, koji se nalazi u grožđu (crnom vinu) i kikirikiju, djeluje antioksidacijski na više organskih sustava, ponajviše krvožilni i živčani sustav. Sprječava endotelnu disfunkciju, upalne procese, a poticanjem ekspresije eNOS-a sprječava i hipertenziju (Huang i sur. 2018). Neuroprotektivna mu je uloga u sprječavanju stvaranja amiloida, nakupina oštećenih proteina (Porquet i sur. 2013). Crno vino kao dodatak prehrani pretilih laboratorijskih štakora u eksperimentu autora rada Agouni i sur. 2009 tim je životinjama smanjilo razinu kolesterola i poboljšalo metabolizam glukoze, srčani rad i disfunkciju endotela.

Flavonoidi su velika skupina polifenola sa zajedničkom okosnicom od dvaju benzenskih prstenova povezanih heterocikličkim piranskim C-prstenom, flavanom (Guelfi i sur. 2023). Apsorbiraju velik udio UV dijela spektra, a boja koju daju biljci ovisi o pH-vrijednosti biljnog tkiva (Guelfi i sur. 2023). Flavonoidi su važni u privlačenju oprašivača i zaštiti biljke od zračenja UV-B spektra (Tomas-Barberan i sur. 2001). Česti su u soji, čaju, crnom vinu... (Dubois-Deruy i sur. 2020). Najpoznatiji su po svom antioksidacijskom djelovanju, a ono ovisi o funkcionalnoj skupini i njezinom strukturnom položaju (Kaleem i Ahmad 2018). Flavonoidi mogu izravno uklanjati ROS-ove ili zaustaviti njihovo stvaranje keliranjem metalnih iona uključenih u oksidacijske reakcije (npr. kvercetin kelira i stabilizira željezo) ili inaktivacijom enzima koji ROS-ove stvaraju te aktivacijom antioksidacijskog odgovora (Dias i sur. 2021). Štite krvožilni sustav kontrolirajući oksidacijski stres i upalne procese (katehini iz čaja i kaka), induciraju vazodilataciju (kvercetin, naringenin, hesperetin, katehini) i reguliraju apoptozu u endotelu (Dias i sur. 2021). Djeluju i

protutumorski svojim antioksidacijskim djelovanjem, inaktiviraju kancerogene, uzrokuju apoptozu tumorskih stanica i smanjuju njihovu proliferaciju (Terahara 2015).

Polifenoli produljuju životni vijek živčanih stanica aktivacijom izvanstaničnih regulatornih proteinskih kinaza i poboljšavaju kognitivne sposobnosti osobe koja polifenole konzumira (Spencer 2009). Ti spojevi zbog svoje lipofilnosti i električnog naboja mogu neometano prijeći krvno-moždanu barijeru, što ih čini dobrim neuroprotektantima (Zhao i sur. 2020). Za živčani su sustav osobito blagotvorne sjemenke i njihova ulja (orahovo, maslinovo ulje), koja su bogata  $\alpha$ -linolenskom kiselinom i polifenolima (Pan i sur. 2012). Orasi su bogati masnim kiselinama, vitaminima i polifenolima (elaginska kiselina), spojevima koji smanjuju vjerojatnost nastanka neurodegenerativnih bolesti (Ahmed i sur. 2016).

#### 2.4. Alkaloidi

Kemijski gledano alkaloidi su spojevi koji sadrže jedan ili više atoma dušika unutar heterocikličkog prstena (Debnath i sur. 2018). Uglavnom su otrovni jer ih biljke proizvode kao zaštitne metabolite. Proizvode ih biljke sjemenjače kao što su žabnjaci, mahunarke, makovi (De Luca i St Pierre 2000). Neki od poznatih i široko korištenih alkaloida su nikotin, kokain i atropin. Antioksidacijsko pak djelovanje imaju vindolicin, berberin, kofein i piperin (Debnath i sur. 2018). Vindolicin iz listova vrste *Catharanthus roseus* djeluje hipoglikemijski i antioksidacijski, osobito na stanice gušterače, što ga čini potencijalnim antidijabetičkim spojem (Tiong i sur. 2013).

Živčani sustav štite berberin i kofein koji inhibiraju acetilkolinesterazu, enzim koji cijepa neurotransmiter acetilkolin, čiji je nedostatak uočen kod pacijenata s Alzheimerovom bolesti (Williams i sur. 2011). Piperin poboljšava kognitivne funkcije, štiti stanice i djeluje antioksidacijski (Mao i sur. 2012).

Kofein zajedno s drugim fitokemikalijama inhibira drugu fazu kancerogeneze kelirajući kancerogene, sprječavajući njihovo vezanje na stanične membrane i DNA (Kennedy 2008). Kofein djeluje i psihoaktivno, a dokazano je i da povećava plastičnost sinapsi, olakšava učenje i pamćenje i usporava propadanje živčanog sustava kod bolesnika s Alzheimerovom ili Parkinsonovom bolesti (Laurent i sur. 2014).

## 2.5. Glukozinolati

Glukozinolati su po kemijskoj strukturi  $\beta$ -tioglukozid-*N*-hidroksisulfati, a dijele se prema strukturi bočnog lanca na alifatske, aromatske i indolne glukozinolate (Kopjar i sur. 2012). Dominantno su prisutni kod svojiti roda *Brassica* (kupusnjače), sadrže dušik ili sumpor i hidroliziraju u bioaktivne nitrile, indole, tiocijanate, izotiocijanate rezanjem, kuhanjem, žvakanjem i probavom djelovanjem biljnog enzima mirozinaze (Palliyaguru i sur. 2018). Zbog ovoga je bitno obratiti pažnju na prisutnost i funkcionalnost enzima mirozinaze u pripravcima koji se daju s ciljem unosa ovih bioaktivnih spojeva (Oliviero i sur. 2014). Biljnom rodu *Brassica* pripadaju važne prehrambene namirnice kao što su brokula, kelj, cvjetača i kupus.

Glukozinolati dostupni u brokuli, uglavnom glukorafanin, hidroliziraju u izotiocijanate (sulforafan) i kao takvi pozitivno utječu na krvožilni sustav smanjujući razinu negativnog LDL-kolesterola (Armah i sur. 2015). Talalay i suradnici u svom radu iz 1992. godine dokazali su pozitivno djelovanje sulforafana izoliranog iz brokule na protutumorske detoksificirajuće enzime. Najbolje istraženi produkti hidrolize glukozinolata su upravo izotiocijanati. Biološki je aktivna okosnica izotiocijanata izrazito elektrofilni središnji ugljikov atom u funkcionalnoj skupini  $N=C=S$ , koji brzo reagira s nukleofilima na bazi sumpora, dušika i kisika (Kopjar i sur. 2012). Postoje naznake obrnuto proporcionalnog odnosa prehrane bogate kupusnjačama i pojave raka u epidemiološkim istraživanjima. Na primjer, dokazano je da kupusnjače povećavaju urinarnu ekskreciju 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo(4,5-b)piridina, heterocikličkog amina koji nastaje kuhanjem mesa, a kancerogen je, zbog čega novozelandski domoroci imaju manju pojavnost kolorektalnog raka iako im je prehrana bogata crvenim mesom jer jedu i više kupusnjača u odnosu na nedomorotsko stanovništvo (Walters i sur. 2004). Zajedno s kofeinom, glukozinolati inhibiraju drugu fazu kancerogeneze kelirajući kancerogene, sprječavajući njihovo vezanje na stanične membrane i DNA (Kennedy 2008).

## Zaključak

Biljke u odgovoru na stres proizvode i izlučuju zaštitne metabolite, bioaktivne spojeve koje nazivamo i fitokemikalijama. Te su kemikalije često otrovne, no zahvaljujući evolucijskoj adaptaciji na čovjeka u malim koncentracijama djeluju hormetički, tj. aktiviraju sustav za zaštitu organizma od većeg stresa (Lee i sur. 2014, Mattson 2008). Čovjek taj učinak koristi od davnina u

obliku biljne medicine, prilagođene prehrane i pripravljanja raznih dodataka prehrani. U današnje doba industrijske hrane, razvoja prehrambene tehnologije, standardizirane ekstrakcije određenih sastojaka, sve je veći interes za prirodnim pripravcima i ekstraktima u obliku dodataka prehrani i potencijal u liječenju i prevenciji bolesti. Smatra se da bi biljni bioaktivni spojevi mogli prevenirati, kontrolirati i zaustaviti razvoj bolesti djelovanjem na oksidacijski stres i upalne medijatore (Pop i sur. 2018). Oksidacijski stres označava pretjeranu proizvodnju inače u manjoj mjeri prisutnih ROS-ova, koji onda neselektivno razaraju stanične makromolekule: poglavito lipide, proteine i molekule DNA (Taniyama i Griendling 2003). Mogu ga uzrokovati unutarnji faktori poput nepravilnosti u ravnoteži oksidacijskih i antioksidacijskih enzima, prevelike reduciranosti dišnog lanca elektrona, reakcije kisika s organskim spojevima u stanici i vanjski faktori, npr. alkohol, dim cigareta, ionizirajuća zračenja, nezdrav stil života (Valko i sur. 2007). Takva oštećenja dovode do mutacija, apoptoze, metaboličkog stresa u stanicama, odnosno mogu prouzrokovati razvoj i napredak bolesti kao što su kardiovaskularne, neurodegenerativne bolesti i tumori (Taniyama i Griendling 2003). Bioaktivne tvari djeluju kao supstrati, kofaktori ili supresori enzimatskih reakcija u redoks-sustavu (Alharbi i sur. 2021; Dillard i German, 2000; Zengin i sur. 2015), keliraju nepoželjne spojeve i metale u probavnom sustavu (Yu-Jie i sur., 2015) i olakšavaju unos i stabilizaciju esencijalnih hranjivih tvari (Selby-Pham i sur. 2017). Njihova je uloga dvojaka, mogu biti antioksidansi ili prooksidansi, što znači da su bimodalni i mogu se koristiti za ciljano ubijanje tumorskih stanica (Khan i sur. 2012). Biljni se bioaktivni spojevi prema kemijskoj strukturi dijele na terpenoide, polifenole, alkaloidne i glukozinolate (Forni i sur. 2019). Ti se spojevi nalaze u brojnim vrstama povrća, voća, žitarica... Za uravnoteženu prehranu preporuča se dnevni unos od 400 do 600 g voća i povrća kako bi se zadovoljio unos mikronutrijenata i tako smanjio rizik razvoja bolesti (Rodriguez-Casado 2014). Neke su namirnice posebno bogate korisnim nutrijentima, npr. eterična ulja i začini bogati terpenoidima (Ludwiczuk i sur. 2017), polifenolima bogate sjemenke i njihova ulja (osobito orah) (Pan i sur. 2012), čaj (katehini) i crno vino (resveratrol) (Huang i sur. 2018), glukozinolatima bogate kupusnjače (Walters i sur. 2004), kava s flavonoidima i alkaloidima (Laurent i sur. 2014)...

Kardiovaskularne bolesti često su rezultat disfunkcije endotela zbog nedostatka biodostupnosti NO, upalnih procesa i naslaga kolesterola (Dubois-Deruy i sur. 2020), zbog čega pozitivan utjecaj imaju fitosteroli, koji smanjuju razinu kolesterola u krvi (Dillard i German 2000), i svi antioksidansi koji djeluju protuupalno (resveratrol iz crnog vina, kofein...). Neurodegenerativne



bolesti označavaju progresivno propadanje živčanog tkiva, najpoznatije su Alzheimerova i Parkinsonova bolest, a biljni spojevi mogu pomoći u usporavanju napredovanja bolesti (resveratrol iz crnog vina, polifenoli iz sjemenki, kava i čaj) te poboljšanju kognitivnih funkcija i pamćenja (kava, čaj) (Laurent i sur. 2014). U epidemiološkim su istraživanjima glukozinolati iz kupusnjača (brokule) pokazali potencijal u protutumorskom djelovanju: uočena je pojačana ekskrecija kancerogenih amina iz crvenog mesa, smatra se da glukozinolati keliraju kancerogene (Walters i sur. 2004).

Potencijal ovih i drugih bioaktivnih spojeva svakodnevno raste uz napredak metoda njihove ekstrakcije, analize i administracije u prevenciji i liječenju bolesti povezanih uz oksidacijski stres s ciljem smanjenja nuspojava klasičnih, često i skupljih lijekova. Ključno je istražiti djelovanje spojeva *in vitro* i *in vivo* te strogo regulirati sastav i čistoću biljnih pripravaka dostupnih na tržištu te upozoriti korisnike na važnost ozbiljnog pristupanja doziranju.

## Literatura

1. Agouni, A., Lagrue-Lak-Hal, A. H., Mostefai, H. A., Tesse, A., Mulder, P., Rouet, P., Andriantsitohaina, R. (2009): Red wine polyphenols prevent metabolic and cardiovascular alterations associated with obesity in Zucker fatty rats (Fa/Fa). **Public Library of Science** 4: 5557.
2. Ahmed, T., N Setzer, W., Fazel Nabavi, S., Erdogan Orhan, I., Braidy, N., Sobarzo-Sanchez, E., Mohammad Nabavi, S. (2016): Insights into effects of ellagic acid on the nervous system: a mini review. **Current Pharmaceutical Design** 22: 1350-1360.
3. Armah, C. N., Derdemezis, C., Traka, M. H., Dainty, J. R., Doleman, J. F., Saha, S., Mithen, R. F. (2015): Diet rich in high glucoraphanin broccoli reduces plasma LDL cholesterol: Evidence from randomised controlled trials. **Molecular Nutrition & Food Research** 59: 918-926.
4. Awuah, G. B., Ramaswamy, H. S., Economides, A., (2007): Thermal processing and quality: principles and overview. **Chemical Engineering and Processing** 46: 584–602.
5. Barani, M., Sangiovanni, E., Angarano, M., Rajizadeh, M. A., Mehrabani, M., Piazza, S., Nematollahi, M. H. (2021): Phytosomes as innovative delivery systems for phytochemicals: A comprehensive review of literature. **International Journal of Nanomedicine** 6983-7022.
6. Beal, M. F. (1995): Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Annals of Neurology** 38: 357-366.
7. Bernhoft, A., Siem, H., Bjertness, E., Meltzer, M., Flaten, T., Holmsen, E. (2010): Bioactive compounds in plants—benefits and risks for man and animals. **The Norwegian Academy of Science and Letters** 11-17.
8. Bhaduri, A. M., Fulekar, M. H. (2012): Antioxidant enzyme responses of plants to heavy metal stress. **Reviews in Environmental Science and Bio/Technology** 11: 55-69.
9. Bhattacharya, S. (2009): Phytosomes: the new technology for enhancement of bioavailability of botanicals and nutraceuticals. **International Journal of Health Research** 2: 225-232.
10. Bjørklund, G., Chirumbolo, S. (2017): Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. **Nutrition** 33.
11. Blough, N. V., Zafiriou, O. C. (1985): Reaction of superoxide with nitric oxide to form peroxonitrite in alkaline aqueous solution. **Inorganic Chemistry Journal** 24: 3502–3504.

12. Briet, M., Barhoumi, T., Mian, M. O. R., Coelho, S. C., Ouerd, S., Rautureau, Y., Schiffrin, E. L. (2016): Aldosterone-induced vascular remodeling and endothelial dysfunction require functional angiotensin type 1a receptors. **Hypertension** 67: 897-905.
13. Britton, G. (1995): Structure and properties of carotenoids in relation to function. **Federation of American Societies for Experimental Biology Journal** 9: 1551-1558.
14. Burgoyne, J. R., Mongue-Din, H., Eaton, P., Shah, A. M. (2012): Redox signaling in cardiac physiology and pathology. **Circulation Research** 111: 1091-1106.
15. Carluccio, F., Lenucci, M., Piro, G., Siems, W., Lu, O. J. (2016): Integrated medicine with vegetable derived antioxidant and vitamin D: effects on oxidative stress and bone mineral metabolism of aged patients with renal disease. **Functional Foods in Health and Disease** 6: 379-387.
16. Charlton, N. C., Mastuyugin, M., Török, B., Török, M. (2023): Structural features of small molecule antioxidants and strategic modifications to improve potential bioactivity. **Molecules** 28: 1057.
17. Chen, J., Mehta, J. L., Haider, N., Zhang, X., Narula, J., Li, D. (2004): Role of caspases in Ox-LDL-induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells. **Circulation Research** 94: 370-376.
18. Chikara, S., Nagaprashantha, L. D., Singhal, J., Horne, D., Awasthi, S., Singhal, S. S. (2018): Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. **Cancer Letters** 413: 113-124.
19. Cordeiro, R. M. (2014): Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: distribution, mobility and permeation. **Biochimica et Biophysica Acta** 1838: 438–444.
20. Council for Responsible Nutrition. The science behind the supplements: economic impact of the dietary supplement industry (2024) [Economic Impact Study of the Dietary Supplement Industry | Council for Responsible Nutrition \(crnusa.org\)](#) (pristupljeno 8. 8. 2024.).
21. Debnath, B., Singh, W. S., Das, M., Goswami, S., Singh, M. K., Maiti, D., Manna, K. (2018): Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. **Materials Today Chemistry** 9: 56-72.
22. De Luca, V., St Pierre, B. (2000): The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. **Trends in Plant Science** 5: 168-173.

23. Deponete, M. (2013): Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects** 1830: 3217-3266.
24. Dias, M. C., Pinto, D. C., Silva, A. M. (2021): Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. **Molecules** 26: 5377.
25. Dillard, C. J. i German, J. B. (2000): Phytochemicals: nutraceuticals and human health. **Journal of the Science of Food and Agriculture** 80: 1744-1756.
26. Donato, A. J., Morgan, R. G., Walker, A. E., Lesniewski, L. A. (2015): Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** 89: 122-135.
27. Dröge, W. (2002): Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews** 82: 47-95.
28. Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., Pinet, F. (2020): Oxidative stress in cardiovascular diseases. **Antioxidants** 9: 864.
29. Dugas, T.R., Morel, D.W., Harrison, E.H. (1999): Dietary supplementation with  $\beta$ -carotene, but not with lycopene, inhibits endothelial cell-mediated oxidation of low-density lipoprotein. **Free Radical Biology and Medicine** 26: 1238-1244.
30. El Assar, M., Angulo, J., Santos-Ruiz, M., Ruiz de Adana, J. C., Pindado, M. L., Sánchez-Ferrer, A., Rodríguez-Mañas, L. (2016): Asymmetric dimethylarginine (ADMA) elevation and arginase up-regulation contribute to endothelial dysfunction related to insulin resistance in rats and morbidly obese humans. **The Journal of Physiology** 594: 3045-3060.
31. Ferreira, M. E., de Vasconcelos, A. S., da Costa Vilhena, T., da Silva, T.L., da Silva Barbosa, A., Gomes, A. R., Dolabela, M. F., Percário, S. (2015): Oxidative stress in Alzheimer's Disease: Should we keep trying antioxidant therapies? **Cellular and Molecular Neurobiology** 35: 595-614.
32. Forni, C., Facchiano, F., Bartoli, M., Pieretti, S., Facchiano, A., D'Arcangelo, D., Norelli, S., Valle, G., Nisini, R., Beninati, S., Tabolacci, C., Jadeja, R. N. (2019): Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. **BioMed Research International** 8748253.
33. Forstermann, U., Sessa, W. C. (2012): Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal** 33:829–837.

34. Freedman, J. E., Sauter, R., Battinelli, E. M., Ault, K., Knowles, C., Huang, P. L., Loscalzo, J. (1999): Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. **Circulation Research** 84: 1416-1421.
35. Frei, B. (1994): Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. **The American Journal of Medicine** 97: 5-13.
36. Guan, R., van Le, Q., Yang, H., Zhang, D., Gu, H., Yang, Y., Sonne, C., Lam, S. S., Zhong, J., Jianguang, Z., Liu, R., Peng, W. (2021): A review of dietary phytochemicals and their relation to oxidative stress and human diseases. **Chemosphere** 271.
37. Guelfi, G., Pasquariello, R., Anipchenko, P., Capaccia, C., Pennarossa, G., Brevini, T. A., Maranesi, M. (2023): The role of genistein in mammalian reproduction. **Molecules** 28: 7436.
38. Gülçin, İ., Büyükkuroğlu, M. E., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö. İ. (2003): Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe. **Journal of Ethnopharmacology** 86: 51-58.
39. Halliwell, B. (2007): Biochemistry of oxidative stress. **Biochemical Society Transactions** 35: 1147-1150.
40. Howes, M. J. R. (2017): Phytochemicals as anti-inflammatory nutraceuticals and phytopharmaceuticals. **Immunity and Inflammation in Health and Disease** 363-388.
41. Huang, J. P., Hsu, S. C., Li, D. E., Chen, K. H., Kuo, C. Y., Hung, L. M. (2018): Resveratrol mitigates high-fat diet-induced vascular dysfunction by activating the Akt/eNOS/NO and Sirt1/ER pathway. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** 72: 231-241.
42. Huang, Y., Xiao, D., Burton-Freeman, B. M., Edirisinghe, I. (2016): Chemical changes of bioactive phytochemicals during thermal processing. **Reference Module in Food Science** 1-7.
43. Ja, M. (2007): Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. **Biochimica Biophysica Acta** 1773: 1263-1284.
44. Kaleem, M. i Ahmad, A. (2018): Flavonoids as nutraceuticals. **Therapeutic, Probiotic, and Unconventional Foods** 137-155.
45. Kamatou, G. P. P., Vermaak, I., Viljoen, A. M., Lawrence, B. M. (2013): Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. **Phytochemistry** 96: 15-25.
46. Kennedy, M. J. (2008): Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 84: 662-673.

47. Khan, H. Y., Hadi, S. M., Mohammad, R. M., Azmi, A. S. (2020): Prooxidant anticancer activity of plant-derived polyphenolic compounds: An underappreciated phenomenon. **Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy** 221-236.
48. Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., Yoon, S. (2015): The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Experimental Neurobiology** 24: 325.
49. Klotz, L. O., Sánchez-Ramos, C., Prieto-Arroyo, I., Urbánek, P., Steinbrenner, H., Monsalve, M. (2015): Redox regulation of FoxO transcription factors. **Redox Biology** 6: 51–72.
50. Kopjar, M., Šubarić, D., Piližota, V. (2012): Glukozinolati: Biodostupnost i utjecaj na zdravlje. **Hrana u zdravlju i bolesti** 1: 22-35
51. Kubo, N., Morita, M., Nakashima, Y., Kitao, H., Egashira, A., Saeki, H., Maehara, Y. (2014): Oxidative DNA damage in human esophageal cancer: clinicopathological analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine and its repair enzyme. **Diseases of the Esophagus** 27: 285-293.
52. Lancel, S., Qin, F., Lennon, S. L., Zhang, J., Tong, X., Mazzini, M. J., Colucci, W. S. (2010): Oxidative posttranslational modifications mediate decreased SERCA activity and myocyte dysfunction in Gαq-overexpressing mice. **Circulation Research** 107: 228-232.
53. Laurent, C., Eddarkaoui, S., Derisbourg, M., Leboucher, A., Demeyer, D., Carrier, S., Blum, D. (2014): Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. **Neurobiology of Aging**, 35: 2079-2090.
54. Lee, S. R., Yang, K. S., Kwon, J., Lee, C., Jeong, W., Rhee, S. G. (2002): Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Journal of Biological Chemistry** 277: 20336-20342.
55. Lesgards, J. F., Baldovini, N., Vidal, N., Pietri, S. (2014): Anticancer activities of essential oils constituents and synergy with conventional therapies: a review. **Phytotherapy Research** 28: 1423-1446
56. Likhitsup, A., Chen, V. L., Fontana, R. J. (2024): Estimated Exposure to 6 Potentially Hepatotoxic Botanicals in US Adults. **JAMA Network Open** 7: 25822-25822.
57. Lismont, C., Revenco, I., Fransen, M. (2019): Peroxisomal hydrogen peroxide metabolism and signaling in health and disease. **International Journal of Molecular Sciences** 20: 3673.
58. Lundberg, J. O., Gladwin, M. T., Weitzberg, E. (2015): Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. **Nature Reviews Drug Discovery** 14: 623-641.

59. Mailloux, R. J., McBride, S. L., Harper, M. (2013): Unearthing the secrets of mitochondrial ROS and glutathione in bioenergetics. **Trends in Biochemical Science** 38: 592–602.
60. Mao, Q. Q., Huang, Z., Ip, S. P., Xian, Y. F., Che, C. T. (2012): Protective effects of piperine against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells. **Cellular and Molecular Neurobiology** 32: 531-537.
61. Mercier, B., Prost, J., Prost, M. (2009): The essential oil of turpentine and its major volatile fraction ( $\alpha$ - and  $\beta$ -pinenes). **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health** 22: 331-342.
62. Moris, D., Spartalis, M., Tzatzaki, E., Spartalis, E., Karachaliou, G. S., Triantafyllis, A. S., Theocharis, S. (2017): The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation. **Annals of Translational Medicine** 5: 16.
63. Nakae, J., Oki, M., Cao, Y. (2008): The FoxO transcription factors and metabolic regulation. **FEBS letters** 582: 54-67.
64. Navarro, V., Avula, B., Khan, I., Verma, M., Seeff, L., Serrano, J., Ahmad, J. (2019): The contents of herbal and dietary supplements implicated in liver injury in the United States are frequently mislabeled. **Hepatology Communications** 3: 792-794.
65. Niedzielska, E., Smaga, I., Gawlik, M., Moniczewski, A., Stankowicz, P., Pera, J., Filip, M. (2016): Oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Molecular Neurobiology** 53: 4094-4125.
66. Nishida, N., Arizumi, T., Takita, M., Kitai, S., Yada, N., Hagiwara, S., Kudo, M. (2013): Reactive oxygen species induce epigenetic instability through the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in human hepatocarcinogenesis. **Digestive Diseases**, 31: 459-466.
67. Oliviero, T., Verkerk, R., Vermeulen, M., Dekker, M. (2014): In vivo formation and bioavailability of isothiocyanates from glucosinolates in broccoli as affected by processing conditions. **Molecular Nutrition & Food Research** 58: 1447-1456.
68. Palliyaguru, D. L., Yuan, J. M., Kensler, T. W., Fahey, J. W. (2018): Isothiocyanates: Translating the power of plants to people. **Molecular Nutrition & Food Research** 62: 1700965.
69. Pan, H., Hu, X. Z., Jacobowitz, D. M., Chen, C., McDonough, J., Van Shura, K., Marini, A. M. (2012): Alpha-linolenic acid is a potent neuroprotective agent against soman-induced neuropathology. **Neurotoxicology** 33: 1219-1229.

70. Paul, R., Mazumder, M. K., Nath, J., Deb, S., Paul, S., Bhattacharya, P., Borah, A. (2020): Lycopene - a pleiotropic neuroprotective nutraceutical: deciphering its therapeutic potentials in broad spectrum neurological disorders. **Neurochemistry International** 140: 104823.
71. Paulsen, B. S. (2010): Bioactive compounds in plants-benefits and risks for man and animals. Proceedings from a Symposium Held in Norwegian Academy of Science and Letters, Oslo, str. 18-29.
72. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., Bitto, A. (2017): Oxidative stress: harms and benefits for human health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** 8416763.
73. Pop, R. M., Popolo, A., Trifa, A. P., Stanciu, L. A. (2018): Phytochemicals in cardiovascular and respiratory diseases: Evidence in oxidative stress and inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** 1603872.
74. Porquet, D., Casadesús, G., Bayod, S., Vicente, A., Canudas, A. M., Vilaplana, J., Del Valle, J. (2013): Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. **Age** 35: 1851-1865.
75. Raut, J. S. i Karuppayil, S. M. (2014): A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products** 62: 250-264.
76. Rajendran, P., Nandakumar, N., Rengarajan, T., Palaniswami, R., Gnanadhas, E. N., Lakshminarasiah, U., Gopas, J., Nishigaki, I. (2014): Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta** 436: 332–347.
77. Rodriguez-Casado, A. (2016): The health potential of fruits and vegetables phytochemicals: notable examples. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition** 56: 1097-1107.
78. Scioli, M.G., Storti, G., D'Amico, F., Rodríguez Guzmán, R., Centofanti, F., Doldo, E., Miranda, E.M.C., Orlandi, A. (2020): Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. **Journal of Clinical Medicine** 9: 1995.
79. Spencer, J. P. (2009): Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. **Genes & Nutrition** 4: 243-250.
80. Taniyama, Y., Griendling, K. K. (2003): Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. **Hypertension** 42: 1075-1081.



81. Talalay, P., Fahey, J. W., Holtzclaw, W. D., Prester, T., Zhang, Y. (1995): Chemoprotection against cancer by phase 2 enzyme induction. **Toxicology Letters** 82: 173-179.
82. Terahara, N. (2015): Flavonoids in foods: a review. **Natural Product Communications** 10.
83. Tiong, S. H., Looi, C. Y., Hazni, H., Arya, A., Paydar, M., Wong, W. F., Awang, K. (2013): Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. **Molecules** 18: 9770-9784.
84. Tomas-Barberan, F. A. (2001): The Handbook of Natural Flavonoids, 2 volume set, Edited by JB Harborne FRS and H. Baxter. **Phytochemical Analysis** 12: 214-214.
85. Toyokuni, S. (2006): Novel aspects of oxidative stress-associated carcinogenesis. **Antioxidants & Redox Signaling** 8: 1373-1377.
86. Tsutsui, H., Kinugawa, S., Matsushima, S. (2009): Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. **Cardiovascular Research** 81: 449-456.
87. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., Telser, J. (2007): Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology** 39: 44-84.
88. Vermerris, W., Nicholson, R., Vermerris, W., Nicholson, R. (2006): Isolation and identification of phenolic compounds: a practical guide. **Phenolic Compound Biochemistry** 151-196.
89. Viridis, A., Masi, S., Colucci, R., Chiriaco, M., Uliana, M., Puxeddu, I., Taddei, S. (2019): Microvascular endothelial dysfunction in patients with obesity. **Current Hypertension Reports** 21: 1-7.
90. Walters, D. G., Young, P. J., Agus, C., Knize, M. G., Boobis, A. R., Gooderham, N. J., Lake, B. G. (2004): Cruciferous vegetable consumption alters the metabolism of the dietary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in humans. **Carcinogenesis** 25: 1659-1669.
91. Wang, M., Abbruzzese, J. L., Friess, H., Hittelman, W. N., Evans, D. B., Abbruzzese, M. C., Li, D. (1998): DNA adducts in human pancreatic tissues and their potential role in carcinogenesis. **Cancer Research** 58: 38-41.
92. Wang, X., Michaelis, E. K. (2010): Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. **Frontiers in Aging Neuroscience** 2: 12.
93. Williams, P., Sorribas, A., Howes, M. J. R. (2011): Natural products as a source of Alzheimer's drug leads. **Natural Product Reports** 28: 48-77.

94. World Health Organization. The top 10 causes of death (2024) [The top 10 causes of death \(who.int\)](https://www.who.int) (pristupljeno 12. 8. 2024.)
95. Xu, H., Yang, F. (2022): The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. **Translational Psychiatry** 12: 464.
96. Yudkin, J. S. (2003): Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. **International Journal of Obesity** 27: S25-S28.
97. Zhao, D., Simon, J. E., Wu, Q. (2020): A critical review on grape polyphenols for neuroprotection: Strategies to enhance bioefficacy. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition** 60: 597-625.
98. Zorov, D. B., Juhaszova, M., Sollott, S. J. (2014): Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. **Physiological Reviews** 94: 909-950.

## Životopis

Završila sam III. (prirodoslovno-matematičku) gimnaziju u Splitu i Glazbenu školu Josipa Hatzea kao glazbenik klavirist 2021. godine. Iste godine upisala sam preddiplomski studij Molekularne biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Aktivno sam sudjelovala na znanstveno-popularnoj manifestaciji Dan i noć na PMF-u 2024. Tijekom ljetnog semestra treće godine prijediplomskog studija obavila sam laboratorijsku stručnu praksu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ivane Šola na Botaničkom zavodu u sklopu istraživanja biljnih metabolita promijenjenih pod utjecajem stresnih čimbenika.