

PGS.TS. Phan Tuý\*

Khoa Dược, Trường Đại học Hòa Bình

\*Tác giả liên hệ: phantuy@daihochoabinh.edu.vn

Ngày nhận: 29/11/2021

Ngày nhận bản sửa: 03/12/2021

Ngày duyệt đăng: 20/12/2021

### Tóm tắt

Các loại oxy hoạt động (Reactive oxygen species-ROS) và nitơ hoạt động (Reactive nitrogen species RNS) là sản phẩm của quá trình trao đổi chất bình thường của tế bào và các tác động có hại của chúng đã bị ngăn chặn bởi một hệ thống chống oxy hóa trong cơ thể.

Khi sự cân bằng giữa việc sinh các loại oxy hoạt động, nitơ hoạt động và khả năng của hệ thống chống oxy hóa bị xáo trộn theo hướng tăng ROS và RNS, stress oxy hóa phát sinh. Điều này dẫn đến sự biến đổi các đại phân tử sinh học do bị oxy hóa với hậu quả là làm rối loạn chức năng và cấu trúc tế bào, dẫn đến bệnh tật và lão hóa.

Gần đây nhất, các loại oxy hoạt động và các loại nitơ hoạt động được công nhận có các chức năng quan trọng trong hệ thống sinh học. Do đó, nếu lượng chất chống oxy hóa vượt quá mức cần thiết, chất chống oxy hóa có thể làm mất các tác dụng sinh học của ROS và RNS, stress chống oxy hóa phát sinh.

**Từ khóa:** Stress oxy hóa, stress chống oxy hóa

### Stress antioxidative

#### Abstract

The reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are products of normal cellular metabolism and their harmful effects are counteracted by an antioxidant defense system.

When the balance between ROS, RNS production and the capacity of antioxidant systems to neutralize them was disturbed in favour of the former, oxidative stress arose. This led to oxidative modification of biological macromolecules with consequent cell structural and functional dysfunction leading to diseases and aging.

Most recently, active oxygen species and active nitrogen species have been recognized to have important functions in biological systems. Therefore, if antioxidant intake is exceeded, antioxidants may counteract the biological effects of ROS and RNS, antioxidative stress arises.

**Keywords:** Oxidative stress, antioxidative stress

## 1. Đặt vấn đề

Hiện nay, trong giới khoa học và trên thông tin đại chúng có nhiều tài liệu về gốc tự do (Free Radical). Xu hướng chung trong thông tin đại chúng cho rằng gốc tự do là nguyên nhân của nhiều bệnh tật và sự lão hóa. Vì vậy, để ngăn ngừa bệnh tật và làm chậm quá trình lão hóa, cần sử dụng càng nhiều chất chống oxy hóa (Antioxidant) càng tốt để loại bỏ gốc tự do trong cơ thể.

Nhưng các kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy việc dư thừa chất chống oxy hóa không làm chậm quá trình lão hóa và không ngăn ngừa bệnh tật. Mặt khác, gốc tự do còn có các chức năng quan trọng trong hệ thống

sinh học. Chất chống oxy hóa dư thừa có thể làm mất vai trò của loại gốc tự do có chức năng sinh học và gây nguy hiểm cho sức khỏe.

Vì vậy, việc dùng chất chống oxy hóa phải hợp lý để tránh stress chống oxy hóa (Antioxidative Stress).

## 2. Tổng hợp, phân tích, bàn luận

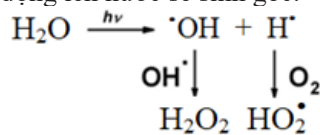
### 2.1. Gốc tự do (free radical) và chất oxy hóa (oxydant) trong cơ thể

Gốc tự do có thể là một nguyên tử, một phân tử, một ion, một gốc chứa một hoặc hai electron chưa ghép đôi (độc thân) ở orbital ngoài cùng. Vì vậy, gốc tự do có tính oxy hóa mạnh, có xu hướng lấy electron của nguyên tử hay phân tử khác khi tiếp cận [1]. Mỗi

electron chưa ghép đôi được ký hiệu bằng một dấu chấm (.).

Trong cơ thể chúng ta có nhiều loại gốc tự do. Trong một số công trình, các gốc hình thành trong cơ thể được chia thành gốc ngoại sinh (чужеродные Радикалы) và gốc nội sinh (природные Радикалы) [1].

Các gốc ngoại sinh (чужеродные Радикалы) được hình thành dưới tác dụng của các yếu tố từ môi trường như tia phóng xạ, bức xạ, tia cực tím, v.v... Bức xạ tạo các gốc từ nước, phân tử sinh học, tia tử ngoại tạo gốc từ tế bào sắc tố, và các gốc tạo từ hóa chất xâm nhập vào cơ thể (Senbiotic). Ví dụ: bức xạ tác động lên nước sẽ sinh gốc.



Ngoài ra, các yếu tố thuộc môi trường sống như khói thuốc lá, rượu bia, thức ăn đã ôi thiu, thuốc hết hạn sử dụng, nguồn nước bị ô nhiễm bởi hóa chất, kim loại độc hại... cũng là nguyên nhân tạo gốc tự do ngoại sinh.

Các gốc nội sinh (природные радикалы) được chia thành 3 nhóm: Nhóm 1 (первичные радикалы), nhóm 2 (вторичные радикалы) và nhóm 3 (третичные радикалы).

Nhóm 1 gồm các gốc superoxide, nitroxide, semiquinon. Chúng cần thiết cho hoạt động bình thường của các tế bào sống và

toàn bộ cơ thể (Bảng 1).

Nhóm 2 có các gốc hydroxyl, các gốc lipid. Các gốc nhóm này có phản ứng mạnh và theo quy luật, gây hại cho các phân tử, tế bào xung quanh và toàn bộ cơ thể (Bảng 2).

Các gốc nội sinh hình thành chủ yếu tại ty thể. Ở ty thể, oxy tham gia phản ứng oxy hóa glucose tạo năng lượng cho cơ thể sống, đồng thời, tạo ROS. Như vậy, rõ ràng là chuỗi hô hấp của ty thể có thể đóng vai trò như một nguồn cung cấp oxy hoạt động.

Nhóm 3 gồm các gốc chống oxy hóa (antioxidant). Các hợp chất này tương tác với các gốc tự do, biến chúng thành các phân tử vô hại. Trong trường hợp này, các chất chống oxy hóa lại biến thành gốc. Loại gốc này có thể có lợi hoặc có hại, tùy thuộc vào hoàn cảnh.

Điều đáng chú ý là trước đây, các tài liệu nghiên cứu hầu như chỉ đề cập đến các gốc tự do. Về sau, những sản phẩm khác như H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hoặc axit hypochloro (HOCl), cũng được đề cập đến vì chúng cũng là chất oxy hóa mạnh, tham gia phản ứng tạo gốc tự do trong cơ thể sống [2]. Vì vậy, khi nghiên cứu quá trình oxy hóa trong cơ thể, các nhà khoa học đề cập đến các loại gốc tự do và chất oxy hóa không phải gốc tự do với thuật ngữ chung là “oxy hoạt động” (ROS) [4]. Đối với các loại gốc chứa nitơ, chẳng hạn như oxit nitric (NO<sup>o</sup>) và peroxyxynitrit (ONOO<sup>-</sup>), được chứng minh là các phân tử sinh học được gọi là nitơ hoạt động (RNS) [4].

**Bảng 1.** Các gốc nhóm 1 trong cơ thể [1]

Tên gốc	Cấu trúc của gốc	Hệ enzym tạo gốc	Chức năng sinh học
Superoxid	•OO <sup>-</sup>	NADPH oxidase	Chống vi khuẩn
Nitroxide	•NO	NO-synthase	Làm giãn mạch máu
Semiquinones: CoenzymeQ, Flavosemiquinones	HQ•	Chuỗi vận chuyển electron	Vận chuyển electron

**Bảng 2.** Các gốc nhóm 2 [1]

Tên gốc	Cấu trúc của gốc	Phản ứng tạo gốc
Hydroxyl	•OH	Fe <sup>2+</sup> + HOOH → Fe <sup>3+</sup> + HO <sup>-</sup> + •OH
		Fe <sup>2+</sup> + ClO <sup>-</sup> → Fe <sup>3+</sup> + Cl <sup>-</sup> + •OH
Gốc lipid	LO•	Fe <sup>2+</sup> + LOOH → Fe <sup>3+</sup> + HO <sup>-</sup> + LO <sup>o</sup>
	L•	LO• + LH → LH + L•
	LOO•	L• + O <sub>2</sub> → LOO•
Superoxid	OO <sup>-</sup>	•QH <sup>-</sup> + O <sub>2</sub> → •OO <sup>-</sup>

Như vậy, oxy hoạt động (ROS) và nitơ hoạt động (RNS) gọi chung là chất oxy hóa (oxydant) bao gồm các gốc tự do hydroxyl ( $\text{OH}\cdot$ ), superoxide ( $\text{O}_2^-$ ), nitric oxide ( $\text{NO}\cdot$ ), nitơ dioxide ( $\text{NO}_2\cdot$ ), peroxy ( $\text{ROO}\cdot$ ), lipid peroxy ( $\text{LOO}\cdot$ ) và các chất oxy hóa không phải gốc như hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), ozone ( $\text{O}_3$ ), singlet oxygen ( $^1\text{O}_2$ ), hypochlorous acid ( $\text{HOCl}$ ), nitro acid ( $\text{HNO}_2$ ), peroxy nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ), dinitrogen trioxide ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ), lipid peroxide ( $\text{LOOH}$ ). Ngoài ra, Senobiotics, cũng như nước, oxy và các hợp chất khác có nguồn gốc nội sinh tiếp xúc với bức xạ ion hóa, tia cực tím và tia laser cũng là những yếu tố tạo gốc tự do trong cơ thể [5].

Oxy hoạt động (ROS) và nitơ hoạt động (RNS) có vai trò kép vừa là hợp chất độc hại vừa là hợp chất có lợi. Sự cân bằng giữa hai tác dụng đối kháng này rõ ràng là một yếu tố quan trọng của sự sống. Ở mức độ thấp hoặc trung bình, ROS và RNS phát huy tác dụng có lợi đối với các phản ứng tế bào và chức năng miễn dịch. Ở nồng độ cao, chúng tạo ra stress oxy hóa làm hỏng tất cả các cấu trúc tế bào. Nhiều nghiên cứu cho thấy gốc tự do ở nồng độ cao sẽ sinh stress oxy hóa và gây tổn thương màng tế bào, góp phần vào sự phát triển của bệnh tim, gây tổn thương cơ chế nội bào, gây tổn thương di truyền và khuynh hướng ung thư, gây suy giảm chức năng của hệ thống miễn dịch, dẫn đến tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng, tăng nguy cơ ung thư và các bệnh viêm nhiễm không đặc hiệu như viêm khớp dạng thấp, gây tổn thương các protein của da, làm giảm độ đàn hồi và đẩy nhanh sự xuất hiện của các nếp nhăn v.v...

## 2.2. Chất chống oxy hóa (Antioxydant) và Stress chống oxy hóa (Antioxidative Stress)

Khi nồng độ các chất oxy hoạt động (ROS) và nitơ hoạt động (RNS) trong cơ thể tăng cao, stress oxy hóa xuất hiện. Để chống lại stress oxy hóa, chống lại bệnh tật do chất oxy hóa gây ra, cơ thể con người có một số cơ chế để sản sinh chất chống oxy hóa tự nhiên, tại chỗ (nội sinh) gồm chất chống oxy hóa enzym như superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GRx) và chất chống oxy hóa không enzym như axit lipoid, glutathione, L-arginine, coenzyme Q10, melatonin, axit uric, bilirubin, protein chelat

kim loại [6,7]. Ở điều kiện bình thường, ROS và RNS và chất chống oxy hóa nội sinh luôn ở trạng thái cân bằng.

Những chất chống oxy hóa không thể sản sinh trong cơ thể mà được cung cấp từ bên ngoài qua thực phẩm hoặc chất bổ sung như vitamin E, vitamin C, carotenoid, kim loại vi lượng (selen, mangan, kẽm), flavonoid, axit béo omega-3 và omega-6, v.v... gọi là chất chống oxy hóa ngoại sinh. Các chất chống oxy hóa nội sinh và ngoại sinh hoạt động nhằm ngăn ngừa tác hại do ROS và RNS dư thừa gây ra.

Song, hiện nay, người ta đã xác định rõ rằng trạng thái cân bằng giữa chất oxy hóa và chất chống oxy hóa cũng có thể bị phá vỡ nếu lượng chất chống oxy hóa vượt quá mức cần thiết. Chất chống oxy hóa đóng vai trò ngăn chặn stress oxy hóa, nhưng chúng không thể phân biệt giữa các gốc tạo ra tổn thương và những gốc đóng vai trò sinh lý. Vì vậy, khi dư thừa chất chống oxy hóa, chúng tấn công cả oxy hoạt động (ROS) và nitơ hoạt động (RNS) có vai trò sinh lý. Dündar và Aslan [8] gọi tình trạng này bằng thuật ngữ “stress chống oxy hóa” (Antioxidative Stress). Stress chống oxy hóa là sự dư thừa các hợp chất chống oxy hóa làm ảnh hưởng đến khả năng của hệ thống miễn dịch của cơ thể. Vì vậy, liều cao chất chống oxy hóa trong một số trường hợp có thể liên quan đến nguy cơ sức khỏe, bao gồm cả tỷ lệ tử vong cao hơn. Ví dụ, liều lượng cao beta-carotene và vitamin E đã được phát hiện làm tăng nguy cơ ung thư phổi và tỷ lệ tử vong nói chung ở những người hút thuốc; liều cao vitamin E có thể làm tăng nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt và một loại đột quỵ; các chất bổ sung chống oxy hóa cũng có thể tương tác với một số loại thuốc [9].

Nhiều loại thực phẩm có chứa chất chống oxy hóa và nhiều loại thực phẩm chức năng có hàm lượng chất chống oxy hóa cao đặc biệt. Thực phẩm được tiếp thị là có lợi cho sức khỏe thường quảng cáo hàm lượng chất chống oxy hóa như một khía cạnh có lợi của sản phẩm mà không xem xét sự cân bằng oxy hóa tổng thể trong chế độ ăn. Điều này thường là do tác dụng sinh học của chất chống oxy hóa bị hiểu nhầm trong văn hóa đại chúng, vì chỉ tập trung vào các đặc tính có lợi của chúng để giảm ROS nhằm ngăn chặn lượng gốc tự do quá mức có thể dẫn đến các tình trạng bệnh

nguy hiểm.

Mặt khác, các hợp chất chống oxy hóa không chỉ hoạt động chống oxy hóa mà còn có tác dụng pro-oxidant. Ví dụ, vitamin C là một chất chống oxy hóa nổi tiếng, có bằng chứng cho thấy axit ascorbic cũng có thể hoạt động như một chất pro-oxid. Sự dư thừa axit ascorbic dẫn đến việc cung cấp liên tục axit ascorbic bị khử nên liên tục tạo gốc  $\bullet\text{OH}$  [10]. Nhiều hợp chất chống oxy hóa cũng là chất phản dinh dưỡng, chẳng hạn như các hợp chất phenolic được tìm thấy trong thực phẩm thực vật thuộc họ axit phenolic, flavonoid, isoflavonoid và tocopherols. Các hợp chất phenolic có trong thực phẩm thường góp phần làm se da và cũng có thể làm giảm hàm lượng của một số khoáng chất như kẽm. Thiếu kẽm có biểu hiện là trẻ còi cọc, chán ăn và suy giảm chức năng miễn dịch. Trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, thiếu kẽm sẽ gây rụng tóc, tiêu chảy, dậy thì muộn, liệt dương, thiếu năng

sinh dục ở nam giới, gây tổn thương mắt và da.

### 3. Kết luận

Stress oxy hóa là căn nguyên của một số bệnh mãn tính, thoái hóa và chống oxy hóa là con đường đầy hứa hẹn để điều trị bệnh do stress oxy hóa. Tuy nhiên, nếu sử dụng chất chống oxy hóa quá mức cần thiết không những sẽ xảy ra stress chống oxy hóa mà trong một số trường hợp có thể liên quan đến nguy cơ sức khỏe, bao gồm sinh ra một số bệnh tật nguy hiểm hơn và cả tỷ lệ tử vong cao hơn.

Khi bổ sung cho cơ thể chất chống oxy hóa bằng thực phẩm, thực phẩm chức năng giàu chất chống oxy hóa, không nên dùng một loại thực phẩm, thực phẩm chức năng trong thời gian dài mà cần thay đổi và nên dùng nhiều loại thực phẩm, thực phẩm chức năng khác nhau, không dùng những loại thực phẩm chứa chất chống oxy hóa có tác dụng phụ nguy hiểm để tránh stress chống oxy hóa.

### Tài liệu tham khảo

- [1] Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах, *Соросовский Образовательный Журнал*, (2000), Т 6, №12. - С. 13-19.
- [2] Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. Review, *Cell Signal* (2007), 19:1807-1819. [PubMed] [Google Scholar].
- [3] S. J. Weiss, G. W. King, and A. F. LoBuglio (1977), "Evidence for hydroxyl radical generation by human monocytes", *Journal of Clinical Investigation*, vol. 60, no. 2, pp. 370-373.
- [4] S. R. Thomas, D. Mohr, and R. Stocker (1994), "Nitric oxide inhibits indoleamine 2, 3-dioxygenase activity in interferon-gamma primed mononuclear phagocytes", *Journal of Biological Chemistry*, vol. 269, no. 20, pp. 14457-14464.
- [5] Гуляева Л.Ф. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе /Л.Ф. Гуляева, В.А. Вавилин, В.В. Ляхович, *Новосибирск*, 2000, -84с.
- [6]. Droge W. (2002), Free radicals in the physiological control of cell function. Review. *Physiol. Rev.*, 82:47-95. [PubMed] [Google Scholar].
- [7]. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. (2007), Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 87:315-424. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- [8]. Y.Dündar and R. Aslan (2000), "Antioxidative stress", *Eastern Journal of Medicine*, vol. 5, no. 2, pp. 45-54.
- [9]. <https://intellect.icu/okislitelnyj-i-antioksidantnyj-stress-8485>.
- [10] P. Aisen, G. Cohen, and J. O. Rang (1990), "Iron toxicosis", *International Review of Experimental Pathology*, vol. 31, pp. 1-46.