

Antioxidantes naturales y su efecto contra el estrés oxidante provocado por la contaminación por material particulado

*María Eugenia Cervantes-Valencia^{a,‡}, Nelly López-Valdez^{a,§},
Marcela Rojas-Lemus^{a,¶}, Adriana González-Villalva^{a,¶},
Guadalupe Morales-Ricardes^{a,‡,¶,θ}, Patricia Bizarro-Nevares^{a,¶,§},
Martha Ustarroz-Cano^{a,¶}, José Ángel Salgado-Hernández^{a,Δ},
Shamir Mendoza-Martínez^{a,Ω}, Laura Michelle Lamas-
Orozco^{a,β}, Teresa I. Fortoul^{h,D,*}*



^aDepartamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^bPosgrado en Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
ORCID ID:

[‡] <https://orcid.org/0000-0003-3492-9689>

[§] <https://orcid.org/0000-0002-0525-1074>

[¶] <https://orcid.org/0000-0002-5613-146X>

[¶] <https://orcid.org/0000-0002-5693-107X>

^θ <https://orcid.org/0009-0004-7317-9336>

[§] <https://orcid.org/0000-0003-2005-9045>

[¶] <https://orcid.org/0000-0002-1213-487X>

^Δ <https://orcid.org/0009-0003-2167-8064>

^Ω <https://orcid.org/0009-0003-9038-3964>

^β <https://orcid.org/0009-0008-9699-6768>

^h <https://orcid.org/0000-0002-3507-1365>

*Autor para correspondencia: Teresa I. Fortoul.

Correo electrónico: fortoul@unam.mx

Recibido: 03-marzo-2024. Aceptado: 21-mayo-2024.

Resumen

La contaminación ambiental es uno de los factores que favorece el estrés oxidante, ya que expone al organismo a materiales diversos que generan radicales libres y afectan al sistema respiratorio, cardiovascular, inmunológico y nervioso de las personas más vulnerables como los niños, adultos mayores y personas con enfermedades crónicas. Para prevenir o reducir el estrés oxidante, el cual es un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del organismo de neutralizarlo, se recomienda consumir una dieta equilibrada y rica en antioxidantes naturales los cuales se encuentran diversos alimentos, especialmente en frutas y verduras con colores intensos, en las semillas y las especias. En las últimas décadas se ha demostrado la eficacia del consumo de antioxidantes naturales como: el resveratrol (vino), el café, la curcumina, el ajo, la vitamina C, la vitamina E y el té verde que presentan efectos benéficos como: proteger membranas celulares, regular la expresión de genes relacionados con la inflamación, prevenir o reducir el daño endotelial, disminuir la frecuencia o severidad de enfermedades neurodegenerativas, hepáticas y pulmonares, así como estimular al sistema inmunológico.

Palabras clave: Radicales libres; ERO; ERN; antioxidantes; estrés oxidante.

Natural Antioxidants and their Effect Against Oxidative Stress Caused by Particulate Matter Pollution

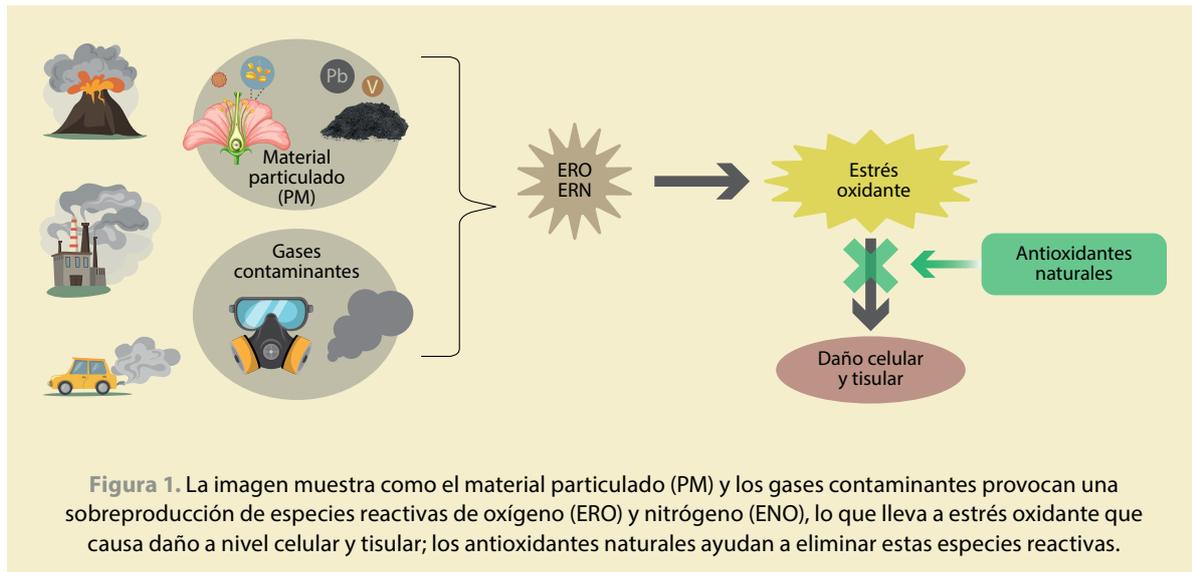
Abstract

Environmental pollution can promote oxidative stress by exposing the body to various elements and substances that generate free radicals, such as lead and vanadium. These free radicals can negatively impact the respiratory, cardiovascular, immune, and neurological systems of vulnerable populations, including children, the elderly, and those with chronic diseases. To prevent or reduce oxidative stress, it is recommended to consume a balanced diet rich in natural antioxidants. These antioxidants can be found in various foods, especially in fruits and vegetables with intense colors, seeds, and spices. In recent decades, the effectiveness of consuming natural antioxidants such as resveratrol (found in wine), coffee, curcumin, garlic, vitamin C, vitamin E, and green tea has been demonstrated. These antioxidants have beneficial effects on the body, including the protection of cell membranes, regulation of gene expression associated with inflammation, prevention or reduction of endothelial damage, and the decrease or diminished severity of neurodegeneration, liver, and pulmonary disorders. Additionally, they stimulate the immune response.

Keywords: Free radicals; ROS; RNS; antioxidants; oxidative stress.

LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL COMO PROBLEMA DE SALUD

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 7 millones de muertes prematuras ocurren por la contaminación ambiental, además de relacionarla con una reducción de años de vida saludable para la población¹. Existe evidencia que la exposición aguda y/o crónica al material particulado (PM) y a otroscontaminantes incrementa la morbilidad y la mortalidad de las personas². En los niños, se ha observado una reducción del crecimiento y de la función pulmonar; en los adultos provoca tos, dificultad para respirar, asma, cardiopatía isquémica, problemas cerebrovasculares, diabetes y enfermedades neurodegenerativas¹.



EL MATERIAL PARTICULADO

Son varios los contaminantes a los que los organismos están expuestos, los gases como el ozono, monóxido de carbono, óxidos de azufre y nitrógeno son algunos de ellos, otro que ha sido motivo de preocupación es el material particulado. Lo que forma a este contaminante son pequeñas partículas con diferentes diámetros aerodinámicos y, con base en este parámetro, las partículas se clasifican en: gruesas o PM_{10} (10 μm) que están conformadas por pólenes, esporas, polvo (producto de demoliciones, minería, actividades agrícolas, desgaste de balatas y llantas de vehículos automotores), etc.; finas o $PM_{2.5}$ (2.5 μm) producto de la combustión de diversos materiales y combustibles, incendios forestales, emisiones volcánicas, actividades industriales, algunos productos orgánicos y metales, tales como plomo (Pb) y vanadio (V) y ultrafinas o $PM_{0.1}$ (0.1 μm) que son las que llegan al tejido pulmonar, se translocan hacia la circulación y tienen la facultad de afectar a todo el organismo. Cuando este material se queda en el tejido pulmonar genera inflamación y estrés oxidante³ (**figura 1**).

EL ESTRÉS OXIDANTE Y SU EFECTO EN LAS CÉLULAS

El oxígeno es un elemento esencial para la vida, pero bajo ciertas condiciones, puede tener efectos nocivos en los organismos. Uno de los efectos negativos es la

producción de radicales libres (RL), especies reactivas de oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN) que son moléculas altamente reactivas que causan daño en las células y los tejidos; cuando estos RL se acumulan originan un fenómeno llamado estrés oxidante⁴. Este concepto fue propuesto por primera vez por Helmut Sies en 1985 y se ha definido como la alteración o perturbación en el balance prooxidante-antioxidante en favor del primero⁵. Este estrés se caracteriza por la sobreproducción de ERO y ERN que sobrepasan los niveles que usualmente serían neutralizados por los mecanismos antioxidantes que alteran la homeostasis de las células⁶. Estas especies se producen durante reacciones de transferencia de electrones, por ganancia o pérdida de estos en distintos compartimientos celulares; la mitocondria es la principal fuente endógena, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas⁵.

En condiciones fisiológicas las especies reactivas contribuyen al mantenimiento de la homeostasis celular y en procesos fisiológicos como: proliferación, diferenciación, migración, muerte, etc. Existen factores endógenos (ej. isquemia, activación de células inmunológicas, el envejecimiento) y ambientales (ej. la radiación y la contaminación) que aceleran la sobreproducción de especies reactivas que ocasionan efectos tóxicos y la progresión de distintas patologías^{7,8}.

Se ha documentado que el estrés oxidante causa

daño a nivel celular y tisular, ya que induce daño al ADN, modificación postraduccional de proteínas, peroxidación lipídica, inflamación y la disfunción de las mitocondrias, fenómenos que pueden relacionarse con el desarrollo de distintas patologías^{7,9}.

En cuanto a la peroxidación lipídica, el daño se ocasiona cuando los RL se acercan a la membrana celular, que reaccionan con los ácidos grasos que la conforman y finalmente destruyen la integridad de esta; lo que afecta la permeabilidad de la célula; además conduce a daños celulares graves que pueden llevar a la muerte celular. Esta reacción ocurre en enfermedades como el Parkinson, Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple, diabetes tipo 2, enfermedades hepáticas, asma entre otras¹⁰. Con respecto a la modificación postraduccional de proteínas, esta ocurre debido a que las ERO atacan a las proteínas de formas muy diversas, como la ruptura de los enlaces peptídicos, así como modificaciones aminoacídicas mediadas por los RL, que se traduce en una pérdida de la función de la proteína, que tiende a ser más susceptible a la degradación y posteriormente a su eliminación. Enfermedades como la aterosclerosis, anemia de células falciformes y cáncer se asocian con este efecto oxidante¹⁰.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL COMO CAUSANTE DE ESTRÉS OXIDANTE Y ENFERMEDADES

Los contaminantes ambientales son un grave problema de salud a nivel mundial y en su mayoría son generados por actividades antropogénicas que comprenden una gama de mecanismos de toxicidad¹².

Los metales han sido ampliamente estudiados por su poder de generar estrés oxidante, y al ser parte del material particulado (PM) son considerados como tóxicos ambientales; la lista de metales tóxicos es amplia e incluye al plomo (Pb) y al vanadio (V), los cuales forman parte del material particulado fino (PM₁₀) y ultrafino (PM_{2,5}), y se emiten a la atmósfera, principalmente por fuentes antropogénicas^{13,14}.

Uno de los principales mecanismos de toxicidad del V es la generación de estrés oxidante, ya que,



Foto: Joseph Russo / Pexels

al ser un metal con estados de oxidación, durante las reacciones de Fenton y de Haber-Weiss, genera radicales hidroxilo y anión superóxido respectivamente, estos oxidantes son altamente reactivos y provocan daño a las biomoléculas¹⁵. También los metales tóxicos compiten con los metales que forman parte de proteínas con funciones fisiológicas relevantes, es el caso del hierro que se encuentra en la ferritina, la transferrina y la lactoferrina; en el caso del V puede desplazar al hierro, y generar la producción de anión superóxido¹⁶.

La función mitocondrial también produce ERO¹⁷ y es en la cadena de transporte de electrones donde se produce anión superóxido¹⁸; el V altera a las proteínas de la cadena de transporte de electrones e induce la salida del citocromo C¹⁹. La generación de estrés oxidante por los metales también altera las vías de señalización intracelular, es el caso de los óxidos de V, los cuales interactúan e inhiben fosfatasa y proteínas cinasas²⁰. Aunque las células cuentan con un sistema antioxidante para protegerse, que incluye al glutatión y otros sistemas redox, está demostrado que el Pb y el V reducen las concentraciones intracelulares de glutatión y la

actividad de la catalasa, de la superóxido dismutasa y de la glutatión reductasa²¹⁻²⁴.

ANTIOXIDANTES NATURALES COMO MITIGANTES DEL ESTRÉS OXIDANTE

Los antioxidantes naturales son compuestos que se encuentran en diversos alimentos, especialmente en frutas y verduras que presentan colores intensos; también se le ubica en las semillas y las especias. Estos alimentos aportan beneficios en la salud ya que: mejoran el sistema inmunológico, previenen daño celular, reducen la inflamación, previenen o retrasan el desarrollo de enfermedades crónicas, poseen propiedades antienviejecimiento y pueden mejorar la función cognitiva. El efecto que estos tienen en la prevención y tratamiento de enfermedades será eficaz siempre y cuando se administren de manera adecuada y durante un tiempo determinado^{25,26}.

Los antioxidantes ayudan a contrarrestar los efectos negativos de los RL al impedir su formación, eliminarlos o al favorecer su descomposición²⁷. En la **tabla 1** se resumen los antioxidantes naturales más empleados, donde se indica el nombre del antioxidante, el modelo donde se estudió y el efecto resultante.

Tabla 1. Antioxidantes y principales efectos

Antioxidante	Modelo	Efecto	Referencia
Resveratrol	<i>In vivo</i> Cortes de hipocampo de ratas expuestas a ortovanadato de sodio (Na ₃ VO ₄) y tratadas con resveratrol	Inhibe la hiperfosforilación de Tau y disminuye la formación de especies reactivas de oxígeno, ambos eventos relacionados con la enfermedad de Alzheimer	Jhang et al. 2017 (62)
	<i>In vitro</i> Queratinocitos humanos expuestos a partículas suspendidas	Inhibe la respuesta inflamatoria debido a que inhibe la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos	Shin et al. 2020 (30)
Melatonina	Diversos estudios en poblaciones humanas y en modelos animales	Secuestrador directo de RL (radical hidroxilo, anión peroxinitrito, singulete de oxígeno, óxido nítrico) y un antioxidante directo (detoxifica precursores de peróxido de hidrógeno, del radical hidroxilo. Incrementa la capacidad antioxidante total, aumenta los niveles de glutatión, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa	Ahmad et al, 2023 Hardeland, 2012 (33,34)
Café (cafeína, ácidos clorogénicos, trigonelina, melanoidinas)	Diversos estudios en poblaciones humanas y en modelos animales	Sus diversos componentes, no solo la cafeína, inhiben la expresión de genes de citocinas antiinflamatorias. Incrementa la actividad de la superóxido dismutasa, la catalasa, el glutatión	Martini, et al, 2016 Grosso et al. 2017 (38,39)
Curcumina	<i>In vivo</i> Ratas macho adultas, albinas, expuestas a cadmio y tratadas con curcumina	Quelante de cadmio en riñón, disminución del daño renal, disminución de malondialdehído y actividad de la arginasa	Akinyemi AJ et al. 2017 (63)
	<i>In vivo</i> Ratas macho Wistar expuestas a Pb(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ tratadas con curcumina	Disminución del EO, inflamación, daño al ADN y apoptosis. Incremento de la vía de señalización AKT/GSK-3β implicada en el mecanismo protector de la curcumina contra la hepatotoxicidad de Pb	Alhusaini A, et al. 2019 (64)
Ajo	<i>In vivo</i> Rata Wistar expuestas a nitrato de Pb en agua de bebida 50mg/kg Extracto de ajo 100mg/kg diario vía oral por sonda durante 30 días	Disminución de las concentraciones de Pb en sangre y cerebro, así como disminución de malondialdehído (marcador de estrés oxidante) y disminución de alteraciones conductuales en el grupo de Pb+ajo	Simagol et al. 2017 (65)
	<i>In vivo</i> Rata Wistar, expuestas a acetato de plomo en agua de bebida y tratados con extracto de ajo por sonda orogástrica	Disminución de ERO y productos de lipoperoxidación. Efecto antioxidante del ajo en el grupo de Pb+ajo	Kumar et al., 2017 (66)
	<i>In vivo</i> Ratones albinos suizos Expuestos a nitrato de plomo y tratados con extracto de ajo a diferentes dosis	Disminución de marcadores de estrés oxidante y enzimas marcadoras de daño hepático y renal. Protección contra la nefrotoxicidad en el grupo Pb+ajo a altas dosis	Sharma and Sharma, 2023 (67)

Vitamina C	<i>In vivo</i> Ratones Hsd:ICR Expuestos a pentóxido de vanadio (V ₂ O ₅) y tratados con ácido ascórbico	Disminuye los efectos genotóxicos: los ratones tratados presentan disminución de micronúcleos	García Rodríguez et al. 2016 (68)
	<i>In vivo</i> Ratas Sprague-Dawley hembras, preñadas, expuestas a plomo (Pb) durante la gestación. El cerebelo de las crías fue analizado	El ácido ascórbico regula eficazmente el estrés oxidante en el cerebelo de las crías y por lo tanto las protege de las alteraciones en el desarrollo inducidas por la exposición materna a Pb	Nam et al. 2018 (69)
Vitamina E	<i>In vivo</i> Ratas Sprague-Dawley adultas Exposición a acetato de Pb 15mg/kg/día intraperitoneal. Vitamina E 200mg/kg/día 2 horas antes de la dosis de Pb, diario por 14 días	Las ratas expuestas a Pb presentaron aumento del malondialdehído (marcador de EO) en corazón y riñón, histológicas y bioquímicas en ambos órganos. La vitamina E disminuyó estos niveles a niveles normales, previniendo el daño en los dos órganos	El Sheikh et al. 2014 (70)
	<i>In vivo</i> Ratas Wistar macho Exposición oral diaria a acetato de Pb a través de sonda (0.05%, 0.1% y 0.2%) y Vitamina E (equivalente a 10mg, 25mg y 50mg por rata) concomitante, por 30 días	Las ratas expuestas a Pb tuvieron deterioro en la memoria y aprendizaje de forma dosis dependiente. El Pb genera estrés oxidante y el efecto antioxidante de la vitamina E fue eficaz para disminuir este deterioro	Khodamoradi et al. 2015 (71)
Epigallocatequina (EGC)	<i>In vitro</i> Cultivo de células epiteliales de riñón embrionario humano, tratadas con EGC	Las diferentes concentraciones EGC ayudan a la oxidación de H ₂ S, reduce el anillo b a hidroquinona para su reciclaje; y al superóxido lo reduce a peróxido de hidrógeno	Olson et al. 2020 (60)
Epigalocatequina-3-galato (EGCG)	<i>In vivo</i> Ratones macho cepa Hsd:ICR expuestas a Cr y tratadas con epigalocatequina-3-galato (EGCG)	El EGCG previene la genotoxicidad inducida por cromo (VI)	García-Rodríguez et al. 2021 (72)
Té verde	<i>In vivo</i> Acetato de plomo 100mg/kg vía oral Té verde 5g/L en agua de bebida	El Pb disminuyó las concentraciones y actividad de la superóxido dismutasa (SOD) en cerebro y aumentó los rompimientos del DNA. Estos efectos no se presentaron en el grupo de Pb+té verde, teniendo un efecto protector	Khalaf et al, 2012 (73)

ALGUNOS DE LOS ANTIOXIDANTES NATURALES MÁS EMPLEADOS

Resveratrol

El resveratrol es un *fitoestilbeno polifenólico natural* que se descubrió desde 1940 como componente de las calabazas blancas. Está presente y se extrae de numerosos vegetales ya que su presencia se ha identificado en una gran diversidad de plantas tales

como: uvas, cacahuates y arándanos. Las acciones benéficas que el resveratrol ejerce se deben a los grupos hidroxilo, al anillo bencénico y al doble enlace C-C en su estructura química, ya que esta le permite participar en diversas reacciones²⁸. En las plantas, el resveratrol se produce como respuesta de defensa a lesiones o ataque por agentes patógenos (bacterias u hongos). Entre sus propiedades benéficas están:



Foto: Bruno Scammon/ Pexels

actividades contra la glicación, el estrés oxidante, la inflamación, la neurodegeneración, incluidos varios tipos de cáncer y el envejecimiento²⁹⁻³¹.

Melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) es una hormona derivada del indol que varios organismos producen. Su sitio de producción en los vertebrados es la glándula pineal y se asocia con la regulación de los ciclos circadianos; tiene su pico de secreción en la mitad de la noche (entre las 3:00-4:00 a.m.). Su nombre viene del griego y significa la hormona de la noche. Además de la glándula pineal se ha reportado que linfocitos, la médula ósea, el ojo, el tracto digestivo y posiblemente la mitocondria, también la producen^{32,33}. La producción de esta hormona disminuye con la edad, lo que puede correlacionarse con el aumento de enfermedades crónicas en las personas de edad avanzada³⁴.

Se reporta que en el tracto digestivo se produce hasta 100 veces más que la concentración en sangre total y hasta 400 veces más que en la glándula pineal. Se reconocen dos receptores de membrana para esta hormona MT1 y MT2 en los mamíferos³⁵. Además de su actividad a través de los receptores lo puede hacer directamente³³.

Se le han atribuido varias funciones biológicas como: el control glicémico y actividad antioxidante.

Se menciona que es un secuestrador directo de RL (radical hidroxilo, anión peroxinitrito, singulete de oxígeno, óxido nítrico) y un antioxidante directo (detoxifica precursores de peróxido de hidrógeno, del radical hidroxilo. Incrementa la capacidad antioxidante total, aumenta los niveles de glutatión, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa. Aumenta la protección de la membrana mitocondrial y disminuye la sobrecarga de calcio. Reduce la actividad de la caspasa 3 y activa a la vía PI3K/AKT, y a la hemo oxigenasa-1³².

Interactúa con la calmodulina, la calreticulina y la tubulina. Compite con la calmodulina por el calcio y se cree que su efecto anti proliferativo se debe a este efecto. Sus efectos inmunomoduladores se deben a la síntesis de IL-2 e IL-6 por células mononucleares y por su unión a la familia del receptor hormonal nuclear huérfano relacionado con los retinoides (RZR/ROR)³³.

Se le atribuye también actividad antiinflamatoria ya que disminuye la producción de algunas citocinas proinflamatorias como: factor de necrosis tumoral- α , interleucina-1b, IL-6 e IL-22, mientras que incrementa la producción de interleucinas antiinflamatorias como IL-10. En humanos se ha utilizado en el tratamiento del choque séptico en combinación con otros antioxidantes³⁶. En otros estudios su empleo disminuye en estrés oxidante

inducido por la inhalación de material particulado -PM_{2.5}- en cobayos y en otros modelos murinos reduce el estrés oxidante al reducir y estabilizar la vía de Nrf2. En otro estudio se refiere que también la inflamación y el estrés oxidante se reducen en ratones infectados con el virus sincicial respiratorio³⁷.

Café (cafeína y otros componentes)

El café se considera como una fuente relevante de compuestos antioxidantes que provienen de la dieta. Tiene varios componentes bioactivos, además de la cafeína, incluyen compuestos fenólicos, trigonelina, diterpenos y fibra soluble. La cafeína (1, 3, 7, trimetilxantina) es una metilxantina que, en parte es la causa del sabor amargo del café. Mucho depende de la concentración de cafeína de factores genéticos, ambientales y de la manera de procesarlo. Esta variabilidad va de 50 a 300 mg por taza. Después de que se ingirió, sus efectos alcanzan su mayor pico a los 60 minutos; entre sus efectos biológicos, uno de los más relevante es la estimulación del sistema nervioso simpático que se refiere como un incremento en el estado de alerta y también se le atribuye un efecto ergogénico, que ayuda a tener un mejor rendimiento físico³⁸.

Los ácidos clorogénicos del café están relacionados con su calidad, aroma y sabor y el inducir efectos antioxidantes al disminuir a la proteína cinasasa 1B, inhibe la expresión de genes de citocinas proinflamatorias, modula a NF-κB, efecto que también tiene la cafeína. Otro de los componentes del café, trigonelina, disminuye los niveles de malonil dialdehído y óxido nítrico; aumenta la actividad de la superóxido dismutasa, la catalasa, el glutatión y la sintasa inducible del óxido nítrico en el páncreas. Las melanoidinas también tienen efecto antioxidante con actividad antiinflamatoria ya que pueden quelar metales y atrapar RL. Es relevante indicar que la actividad antioxidante del café disminuye a mayor tostado³⁹.

Curcumina

La curcumina es el principal curcuminoide que se encuentra en el rizoma *Curcuma longa*, que pertenece a la familia del jengibre y fue aislada en 1815 por Vogel y Pelletier. Es un polifenol que en

la industria alimenticia se utiliza como saborizante y colorante; se distingue por el color amarillo brillante, por lo que también es conocida como la “especia dorada”^{40,41}. En la medicina alternativa tradicional se utiliza para tratar algunas enfermedades crónicas y su efecto terapéutico se asocia con las propiedades hipoglucemiantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, neuroprotectoras, anticancerígenas y antioxidantes. Actualmente se conoce que la curcumina tiene un amplio espectro de dianas moleculares como receptores, enzimas, factores de crecimiento, factores de transcripción y proteínas del ciclo celular⁴¹.

Participa como agente antioxidante debido a los hidroxilos fenólicos donadores de electrones, lo que previene la generación de ERO. Se ha demostrado que tiene sinergia con otros nutraceuticos como el resveratrol en enfermedades como el cáncer al reducir la supervivencia celular mediante la generación de ERO e inducir muerte celular en las células tumorales. En este sentido, la curcumina ha mostrado tener un efecto dual en función de la dosis y duración del tratamiento⁴². Sin embargo, dentro de las limitantes para su uso están la baja solubilidad en agua y la baja biodisponibilidad en el organismo. Esto abrió el campo para el desarrollo de complejos que permiten mejorar tanto la biodisponibilidad como la absorción que resulta en una mejor eficacia como terapéutico. Algunos de estos complejos son liposomas, nanopartículas, conjugados con metales, piperacina, entre otros^{40,42}.

Ajo (*Allium sativum*)

El ajo (*Allium sativum*) es considerado una planta medicinal, del género *Allium*, que pertenece a la familia *Liliaceae*. Se ha estudiado por su efecto hipotensor, modificación de los marcadores de disfunción endotelial, por el efecto antioxidante y antiinflamatorio. Se ha estudiado el ajo completo o sus compuestos: la alicina, la alil-cisteína, el alil propil disulfuro entre otros. La S-alil-cisteína (SAC) se considera el compuesto más abundante del ajo, su concentración en el ajo fresco es de 19.0-1736.3 µg/g, estas concentraciones aumentan cuando se procesa el ajo mediante calor, congelación, ultrasonido y fermentación⁴³. SAC ha demostrado eliminar



ERO, inhibe la síntesis de enzimas prooxidantes y es capaz de quelar metales, con lo que previene la formación de especies reactivas⁴⁴. La reacción de la alicina con las enzimas que presentan un grupo tiol, es indispensable para su efecto antioxidante y se ha demostrado que es capaz de inhibir a los radicales hidroxilo y superóxido, evita la formación de óxido nítrico, así como induce la expresión de algunas enzimas antioxidantes⁴⁵. Algunos autores consideran que el extracto alcohólico de ajo tiene mayores efectos antioxidantes que el ajo crudo, y que el ajo crudo tiene mejor efecto que el ajo cocinado⁴⁶.

Vitamina C

La vitamina C, ácido ascórbico o ascorbato es un metabolito hidrosoluble normal del hígado en la mayoría de los animales (excepto en los humanos) y es una vitamina vital para la vida⁴⁷. Fue descubierta desde 1920 y sus efectos benéficos están reconocidos universalmente⁴⁸. El ascorbato forma parte de la primera línea de defensa antioxidante en los fluidos biológicos, reacciona con diversos antioxidantes y actualmente se utiliza en tratamientos para mitigar algunas enfermedades, entre ellas el cáncer⁴⁹, ya que es un antioxidante que elimina eficazmente los RL tóxicos y otras ERO que se forman en el metabolismo celular. De hecho, las ERO están asociadas con varias formas de daño tisular y enfermedad, así como al proceso de envejecimiento⁴⁸. Cabe destacar que la acción de la vitamina C como antioxidante no solo es porque es una excelente eliminadora de RL, sino también activa a otros sistemas antioxidantes intracelulares: a) interactúa con el tocoferol, el glutatión y la tioredoxina, b) estimula la biosíntesis y la activación de enzimas antioxidantes tales como: la superóxido dismutasa, catalasa o glutatión peroxidasa, c) promueve la actividad de varios factores de transcripción que están implicados en la expresión de proteínas antioxidantes, y d) participa en la actividad de otros antioxidantes exógenos, principalmente con los polifenoles⁵⁰.

Vitamina E

Se conoce como vitamina E a un grupo de compuestos de tocoferoles y tocotrienoles. La forma activa más importante es el alfa-tocoferol. Esta vitam-

na es esencial para el humano y muchos animales, su deficiencia puede llevar a neurodegeneración y hemólisis. Se adquiere en la dieta, a través del consumo de aceites de oliva, palma, coco, girasol o maíz, así como de nueces, cacahuates y algunos cereales como el arroz integral⁵¹. Es un antioxidante que, al ser lipofílico, se une a las membranas celulares y participa en la eliminación de RL. Previene la oxidación de lípidos y lipoproteínas, particularmente colesterol LDL y disminuye la formación o engrosamiento de la placa de ateroma, por esta razón se ha estudiado su papel preventivo y terapéutico en las enfermedades cardiovasculares⁵² y en otras enfermedades relacionadas con el estrés oxidante como la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas⁵³. En la revisión de Momtaz et al. en 2020⁵⁴, se considera que la administración concomitante de vitamina C y vitamina E tiene efectos sinérgicos en la protección de los efectos tóxicos del plomo en diferentes órganos.

A pesar de que hay mucha evidencia del beneficio por el consumo de vitamina E en modelos *in vitro* y en modelos animales *in vivo*, sobre todo en las enfermedades cardiovasculares, aún hay controversia acerca de su uso en humanos porque hay resultados contradictorios⁵⁵. También se han notado efectos no deseables en otras condiciones; por ejemplo, puede disminuir la efectividad del tratamiento de algunos tumores al mantener bajos niveles de ERO que son indispensables para la citotoxicidad tumoral (Hayes et al., 2020) y la sobredosis de más de 400 UI/día por al menos un año, está asociada con aumento en la morbilidad y mortalidad general⁵⁶⁻⁵⁷.

Epigallocatequina (té verde)

El té verde es popular en todo el mundo debido a sus beneficios para la salud, se obtiene de la planta denominada *Camellia sinensis* (L.) y se clasifica por su producción y el procesamiento de sus hojas, el lugar de origen y el tipo de suelo en el que crecen los arbustos; se cultiva principalmente en Japón, China y Taiwán. Las catequinas son los principales compuestos de éste, normalmente ejercen su actividad antioxidante mediante la transferencia de un electrón y/o átomo de hidrógeno a las especies

La vitamina C, ácido ascórbico o ascorbato forma parte de la primera línea de defensa antioxidante en los fluidos biológicos, reacciona con diversos antioxidantes y se usa en tratamientos para mitigar algunas enfermedades, como el cáncer, ya que elimina eficazmente los RL tóxicos y otras ERO que se forman en el metabolismo celular y que están asociadas con varias formas de daño tisular y enfermedad, así como al proceso de envejecimiento. La acción de la vitamina C también activa a otros sistemas antioxidantes intracelulares.

reactivas; las catequinas se componen principalmente de (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG), (-)-epicatequina-3-galato (ECG), (-)-epigallocatequina (EGC) y (-)-epicatequina (EC)⁵⁸⁻⁶¹.

La epigallocatequina (EGC) es el segundo flavonol más abundante de las catequinas con una estructura de tres anillos y seis grupos hidroxilo, lo que hace que sea hidrófilico. Dentro de las actividades de los derivados de este antioxidante está eliminar ERO, ERN y otros R; por ejemplo, la actividad eliminadora de radicales 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) de los derivados de EGC se determinó a partir de su capacidad de donar un átomo de hidrógeno al radical DPPH estable, que reduce a la hidrazina DPPH^{58,61}.

CONCLUSIONES

El uso de antioxidantes naturales puede ayudar de manera positiva a los organismos al prevenir el daño oxidante que ocurre en los tejidos. Es importante señalar que el efecto que tienen dependerá de varios factores como: la dosis, la formulación y la respuesta individual. El consumo de antioxidantes naturales debe de hacerse de una manera moderada y equilibrada, ya que puede haber efectos adversos o interacciones con otros medicamentos. ●

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Air pollution is one of the biggest environmental threats to human health, alongside

- climate change [Internet]. 2023 [citado:2024 Feb 14]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health?gad_source=1&gclid=Cj0KCCQjw-_mvBhDwARIsAA-Q0Q4CMelelPrD-WOxDqmwzNpF7U4-AIEu6rYhasF5irgZ4mUcFiDClk-awaAiALEALw_wcB
2. Dominski FH, Lorenzetti Branco JH, Buonanno G, Stabile L, Gameiro da Silva M, Andrade A. Effects of air pollution on health: A mapping review of systematic reviews and meta-analyses. *Environ Res* [Internet]. 2021;201:111487. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111487>
 3. Thangavel P, Park D, Lee Y-C. Toxicity of airborne particles—established evidence, knowledge gaps and emerging areas of importance. *Int J Environ Res Public Heal* [Internet]. 2022;19(12):7511. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/12/7511>
 4. Alkadi H. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect Disord - Drug Targets*. 2022;20(1):16-26.
 5. Korovesis D, Rubio-Tomás, T Tavernarakis N. Oxidative stress in age-related neurodegenerative diseases: An overview of recent tools and findings. *Antioxidants*. 2023;12(1):131.
 6. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging [Internet]. Vol. 97, *Archives of Toxicology*. Springer Berlin Heidelberg; 2023. 2499-2574 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
 7. Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling Pathways Related to Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(junio):1-20.
 8. Rotariu D, Babes EE, Tit DM, Moisi M, Bustea C, Stoicescu M, et al. Oxidative stress – Complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022;152(abril):113238. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113238>
 9. Akel Bilgic H, Kilic B, Kockaya BD, Sarac BE, Kilic Suloglu A, Kalayci O, et al. Oxidative stress stimulation leads to cell-specific oxidant and antioxidant responses in airway resident and inflammatory cells. *Life Sci* [Internet]. 2023;315(December):121358. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121358>
 10. Ortiz Escarza JM, Medina López ME. Estrés oxidativo ¿un asesino silencioso? *Educ Química*. 2020;31(1):2.
 11. Świątkiewicz I, Wróblewski M, Nuszkiwicz J, Sutkowy P, Wróblewska J, Woźniak A. The Role of Oxidative Stress Enhanced by Adiposity in Cardiometabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).
 12. Barbier E, Carpentier J, Simonin O, Gosset P, Platel A, Happillon M, et al. Oxidative stress and inflammation induced by air pollution-derived PM2.5 persist in the lungs of mice after cessation of their sub-chronic exposure. *Environ Int*. 2023;181(agosto).
 13. Monged MHE, Imam NG, Aquilanti G, Pollastri S, Rashad AM, Osán J. Heavy metals concentrations and speciation of Pb and Ni in airborne particulate matter over two residential sites in Greater Cairo - reflection from synchrotron radiation. *J Synchrotron Radiat*. 2022;29:765-74.
 14. Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Bizarro-Nevarez P, González-Villalva A, Ustarroz-Cano M, Zepeda-Rodríguez A, et al. Toxic effects of inhaled vanadium attached to particulate matter: a literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8457):1-16.
 15. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musilek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. Vol. 90, *Archives of Toxicology*. 2016. 1-37 p.
 16. Ghio AJ, Stonehuerner J, Soukup JM, Dailey LA, Kesic MJ, Cohen MD. Iron diminishes the in vitro biological effect of vanadium. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2015;147:126-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.03.008>
 17. Li CJ. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human diseases: Pathophysiology, predictive biomarkers, therapeutic. *Biomolecules*. 2020;10(11):1-3.
 18. Su L, Zhang J, Gomez H, Kellum JA, Peng Z. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury. *Autophagy* [Internet]. 2023;19(2):401-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2084862>
 19. Wang JP, Huang XY, Zhang KY, Ding XM, Zeng QF, Bai SP, et al. Involvement of P38 and ERK1/2 in mitochondrial pathways independent cell apoptosis in oviduct magnum epithelial cells of layers challenged with vanadium. *Environ Toxicol*. 2018;33(12):1312-20.
 20. Mateos-Nava RA, Rodríguez-Mercado JJ, Álvarez-Barrera L, García-Rodríguez M del C, Altamirano-Lozano MA. Vanadium oxides modify the expression levels of the p21, p53, and Cdc25C proteins in human lymphocytes treated in vitro. *Environ Toxicol*. 2021;36(8):1536-43.
 21. Adekeye AO, Fafure AA, Ogunsemowo AE, Enye LA, Saka OS, Ogedengbe OO. Naringin ameliorates motor dysfunction and exerts neuroprotective role against vanadium-induced neurotoxicity. *AIMS Neurosci*. 2022;9(4): 536-50.
 22. Ahmad F, Haque S, Ravinayagam V, Ahmad A, Kamli MR, Barreto GE, et al. Developmental lead (Pb)-induced deficits in redox and bioenergetic status of cerebellar synapses are ameliorated by ascorbate supplementation. *Toxicology* [Internet]. 2020;440(abril):152492. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152492>
 23. Elsheikh NAH, Omer NA, Yi-Ru W, Mei-Qian K, Ilyas A, Abdurahim Y, et al. Protective effect of betaine against lead-induced testicular toxicity in male mice. *Andrologia*. 2020;52(7):1-8.
 24. Adekeye AO, Fafure AA, Omodele MM, Adedayo LD, Ekundina VO, Adekomi DA, et al. Flavonoid glycoside fraction of Ginkgo biloba extract modulates antioxidants

- imbalance in vanadium-induced brain damage. *AIMS Neurosci.* 2023;10(2):178-89.
25. De la Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:S5-8.
 26. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: Current state. *Nutr J [Internet].* 2016;15(1):1-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>
 27. Hajhashemi V, Vaseghi G, Pourfarzam M, Abdollahi A. Are antioxidants helpful for disease prevention? *Res Pharm Sci.* 2010;5(1):5-12.
 28. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *J Sci Food Agric.* 2020;100(4):1392-404.
 29. Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(1):13-21.
 30. Shin JW, Lee HS, Na JI, Huh CH, Park KC, Choi HR. Resveratrol inhibits particulate matter-induced inflammatory responses in human keratinocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):1-11.
 31. Lian Y, Li Y, Liu A, Ghosh S, Shi Y, Huang H. Dietary antioxidants and vascular calcification: From pharmacological mechanisms to challenges. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2023;168(octubre):115693. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115693>
 32. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S, Nachvak SM, Fazelian S, Moradi F, et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res [Internet].* 2020;161:105210. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105210>
 33. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol [Internet].* 2023;43(6):2437-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>
 34. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Sci World J.* 2012;2012:1-18.
 35. Mehrzadi S, Sheibani M, Koosha F, Alinaghian N, Pourhanifeh MH, Tabaeian SAP, et al. Protective and therapeutic potential of melatonin against intestinal diseases: updated review of current data based on molecular mechanisms. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2023;17(10):1011-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2267439>
 36. Pérez-Torres I, Aisa-Álvarez A, Casarez-Alvarado S, Borrayo G, Márquez-Velasco R, Guarner-Lans V, et al. Impact of Treatment with Antioxidants as an Adjuvant to Standard Therapy in Patients with Septic Shock: Analysis of the Correlation between Cytokine Storm and Oxidative Stress and Therapeutic Effects. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16610.
 37. Schichlein KD, Smith GJ, Jaspers I. Protective effects of inhaled antioxidants against air pollution-induced pathological responses. *Respir Res [Internet].* 2023;24(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02490-7>
 38. Martini D, Del Bo' C, Tassotti M, Riso P, Rio D Del, Brighenti F, et al. Coffee consumption and oxidative stress: A review of human intervention studies. *Molecules.* 2016;21(8):979-99.
 39. Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:131-56.
 40. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(3):283-99.
 41. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1325-48.
 42. Hu Y, Cheng L, Du S, Wang K, Liu S. Antioxidant curcumin induces oxidative stress to kill tumor cells (Review). *Oncol Lett.* 2024;27(2):1-12.
 43. Yudhistira B, Punthi F, Lin J-A, Syahrullah AS, Chang C-K, Hsieh C-W. S-Allyl cysteine in garlic (*Allium sativum*): Formation, biofunction, and resistance to food processing for value-added product development. *Compr Rev FOOD Sci FOOD Saf [Internet].* 2022;21(3):2662-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12937>
 44. Espinosa-Zurutuza M, González-Villalva A, Albarán-Alonso JC, Colín-Barenque L, Bizarro-Nevarés P, Rojas-Lemus M, et al. Oxidative Stress as a Mechanism Involved in Kidney Damage After Subchronic Exposure to Vanadium Inhalation and Oral Sweetened Beverages in a Mouse Model. *Int J Toxicol.* 2018;37(1):45-52.
 45. Ozma MA, Abbasi A, Ahangarzadeh Rezaee M, Hosseini H, Hosseinzadeh N, Sabahi S, et al. A Critical Review on the Nutritional and Medicinal Profiles of Garlic's (*Allium sativum* L.) Bioactive Compounds. *Food Rev Int [Internet].* 2023;39(9):6324-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/087559129.2022.2100417>
 46. Zakarova A, Seo JY, Kim HY, Kim JH, Shin JH, Cho KM, et al. Garlic sprouting is associated with increased antioxidant activity and concomitant changes in the metabolite profile. *J Agric Food Chem.* 2014;62(8):1875-80.
 47. Carr AC, Lykkesfeldt J. Vitamin c: From bench to bedside. *Nutrients.* 2021;13(4):13-5.
 48. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2002;1569(1-3):1-9.
 49. Rojas-Lemus M, Bizarro-Nevarés P, E. González-Villalva A, López-Valdéz N, Rivera-Fernández N, I. Fortoul T. Genotoxic Effects of Oral Ascorbate in Healthy Mice: Evaluation of DNA Single-strand Breaks and Micronucleus. *J Food Nutr Res.* 2022;10(8):578-83.
 50. Zwolak I. Protective Effects of Dietary Antioxidants against Vanadium-Induced Toxicity: A Review. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020.

51. Shahidi, Pinaffi-Langley A, Fuentes J, Speisky H, De Camargo AC. Vitamin E as an essential micronutrient for human health: Common, novel, and unexplored dietary sources. *Free Radic Biol Med.* 2021;176:312-21.
52. Shahidi F, De Camargo AC. Tocopherols and tocotrienols in common and emerging dietary sources: Occurrence, applications, and health benefits. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1-29.
53. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(1):13-33.
54. Mumtaz S, Ali S, Khan R, Shakir HA, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Therapeutic role of garlic and vitamins C and E against toxicity induced by lead on various organs. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27(9):8953-64.
55. Kumar M, Deshmukh P, Kumar M, Bhatt A, Sinha AH, Chawla P. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2023;15(11).
56. Barthelémy J, Sanchez K, Miller MR, Khreis H. New opportunities to mitigate the burden of disease caused by traffic related air pollution: Antioxidant-rich diets and supplements. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(2):1-27.
57. Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, GUallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Evidence-Based Eye Care.* 2005;6(2):88-9.
58. Ambigaipalan P, Oh WY, Shahidi F. Epigallocatechin (EGC) esters as potential sources of antioxidants. *Food Chem [Internet].* 2020;309:125609. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125609>
59. Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Beneficial properties of green tea Catechins. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1744):27-56.
60. Olson KR, Briggs A, Devireddy M, Iovino NA, Skora NC, Whelan J, et al. Green tea polyphenolic antioxidants oxidize hydrogen sulfide to thiosulfate and polysulfides: A possible new mechanism underpinning their biological action. *Redox Biol [Internet].* 2020;37:101731. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101731>
61. Yong H, Hu H, Wang Z, Yun D, Kan J, Liu J. Structure, stability and antioxidant activity of dialdehyde starch grafted with epicatechin, epicatechin gallate, epigallocatechin and epigallocatechin gallate. *J Sci Food Agric.* 2022;102(14):673-86.
62. Jhang KA, Park JS, Kim HS, Chong YH. Resveratrol Ameliorates Tau Hyperphosphorylation at Ser396 Site and Oxidative Damage in Rat Hippocampal Slices Exposed to Vanadate: Implication of ERK1/2 and GSK-3 β Signaling Cascades. *J Agric Food Chem.* 2017;65(44):9626-34.
63. Akinyemi AJ, Onyebueke N, Faboya OA, Onikanni SA, Fadaka A, Olayide I. Curcumin inhibits adenosine deaminase and arginase activities in cadmium-induced renal toxicity in rat kidney. *J Food Drug Anal [Internet].* 2017;25(2):438-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2016.06.004>
64. Alhusaini A, Fadda L, Hasan IH, Zakaria E, Alenazi AM, Mahmoud AM. Curcumin ameliorates lead-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation, and modulating akt/gsk-3 β signaling pathway. *Biomolecules.* 2019;9(11).
65. Ghasemi S, Hosseini M, Feizpour A, Alipour F, Sadeghi A, Vafae F, et al. Beneficial effects of garlic on learning and memory deficits and brain tissue damages induced by lead exposure during juvenile rat growth is comparable to the effect of ascorbic acid. *Drug Chem Toxicol.* 2017;40(2):206-14.
66. Kumar MV, Henley AK, Nelson CJ, Indumati O, Rao P, Rajanna S, et al. Protective effect of *Allium sativum* (garlic) aqueous extract against lead-induced oxidative stress in the rat brain, liver, and kidney. *Environ Sci Pollut Res [Internet].* 2017;24(2):1544-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-7923-3>
67. Sharma S, Sharma K, Sharma V. Garlic essential oil confers shielding against nephrotoxicity elicited by lead nitrate in Swiss albino mice. *Appl Biol Chem J.* 2023;4:102-12.
68. García-Rodríguez M del C, Hernández-Cortéz LM, Altamirano-Lozano M. In Vivo Effects of Vanadium Pentoxide and Antioxidants (Ascorbic Acid and Alpha-Tocopherol) on Apoptotic, Cytotoxic, and Genotoxic Damage in Peripheral Blood of Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1-11.
69. Nam SM, Chang BJ, Kim JH, Nahm SS, Lee JH. Ascorbic acid ameliorates lead-induced apoptosis in the cerebellar cortex of developing rats. *Brain Res [Internet].* 2018;1686:10-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.014>
70. Sheikh M El, Ashry A, Rahman A, El-nassr SS. Possible Protective Effect of Vitamin E on The Joined Cardio-Renal Effects of Lead Toxicity and Noise Stress in Rats INTRODUCTION : 2014;35(1):1-10.
71. Khodamoradi N, Komaki A, Salehi I, Shahidi S, Sarihi A. Effect of vitamin E on lead exposure-induced learning and memory impairment in rats. *Physiol Behav [Internet].* 2015;144:90-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.03.015>
72. García-Rodríguez MDC, Serrano-Reyes G, Hernández-Cortés LM, Altamirano-Lozano M. Antigenotoxic effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its relationship with the endogenous antioxidant system, 8-hydroxydeoxyguanosine adduct repair (8-OHdG), and apoptosis in mice exposed to chromium(VI). *J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues [Internet].* 2021;84(8):331-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1867275>
73. Khalaf AA, Moselhy WA, Abdel-Hamed MI. The protective effect of green tea extract on lead induced oxidative and DNA damage on rat brain. *Neurotoxicology.* 2012;33(3):280-9.