

Concluzii

1. La un copil cu febra prelungita, rash si limfadenopatie cervicala trebuie sa fie luate în considerare cât Maladia Kawasaki atât si artrita idiopatica juvenila.
2. În planul de examinare al unui copil cu suspiciune la Maladia Kawasaki si artrita idiopatica juvenila se recomanda de inclus echocardiografia cu masurarea diametrelor arterelor coronariene dreapta si stânga (în perioadele febrila si afebrila) cu ajustarea masurarilor la scorul Z.
3. Dilatarea arterelor coronariene este mai caracteristica pentru Maladia Kawasaki, însa schimbari similare pot fi prezente si la copiii cu artrita juvenila idiopatica (în special în perioada febrila a bolii).
4. Nu se exclude faptul ca Maladia Kawasaki poate sa declanseze sau sa evolueze în artrita juvenila idiopatica. Aceste 2 maladii inflamatorii sistemice sunt induse de agenti declansatori comuni, factori de susceptibilitate si cai imunopatogene similare.

Bibliografie

1. CASSIDY, JT, PETTY, RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 5 th ed.: Cassidy JT., Petty RE (Eds) W. B. Sanders Company, Philadelphia, 2005, p.206-260.
2. CATRINA, Anca Irinel, KLINT, Erik af, ERNESTAM, Sofia, et. al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, January 2006, vol. 54, no.1, p.76-81.
3. SUNAHORI, Katsue, YAMAMURA, Masahiro, YAMANA, Jiro., et al. Increased expression of receptor for advanced glycation end products by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, january 2006, vol. 54,no.1, p.97-104.
4. Svantesson H, Bjorkhem G, Elborgh R. Cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72 :345 –350.
5. Yancey CL, Doughty RA, Cohlan BA, Athreya BH. Pericarditis and cardiac tamponade in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1981;68 :369 –373.
6. Pol Merkur Lekarski. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. 2007; 22 (129):211-4 17682678.

SISTEMUL OXIDANT/ANTIOXIDANT ÎN ARTRITA JUVENILĂ

Ninel Revenco, Angela Drușcă

Catedra Pediatrie nr.1 USMF „Nicolae Testemitanu”

Summary

The article presents contemporary data which are reflecting the importance of oxidant/antioxidant system in rheumatismal diseases, especially in juvenile arthritis. Thus, it was demonstrated that pathogenic mechanisms which underlie autoimmune rheumatic diseases as Rheumatoid Polyarthritis, Psoriatic Arthropathy and Ankylosing Spondylitis, are not definitely elucidated yet. An integrative approach of pathogenicity of these diseases shows that they are characterized by a pathological immune response, determined by an unknown antigen, at a host with a genetic predisposition. Such a response disrupts the physiological mechanisms of regulation and leads to an inflammatory process, finally producing tissue lesions and osteocartilaginous destructions. Recent studies reported the existence of oxidative disruptions in synovial liquid at the patients with arthritis, disruptions caused by increasing production of reactive oxygen species, phenomenon associated with reduction of endogenous antioxidant systems activities.

Rezumat

În articol sunt prezentate date contemporane care reflecta importanta sistemului oxidant /antioxidant în maladiile reumatismale si, în special, în artrita juvenila. Astfel, s-a demonstrat ca mecanismele patogenice care stau la baza bolilor reumatice autoimune, ca poliartrita reumatoida, artropatia psoriazica si spondilita anchilozanta, nu sunt înca pe deplin elucidate. O abordare integrativa a patogeniei acestor afectiuni releva faptul ca aceste boli sunt caracterizate de producerea unui raspuns imun patologic, determinat de un antigen necunoscut, la o gazda cu predispozitie genetica. Un astfel de raspuns dezechilibreaza mecanismele fiziologice de reglare si conduce la un proces inflamator, producând în final leziuni tisulare si destructii osteo-cartilaginoase. Studiile recente au raportat existenta unor perturbari oxidative în lichidul sinovial al pacientilor cu artrita, perturbari determinate de cresterea producerii de specii reactive de oxigen, fenomen asociat cu diminuarea activitatii sistemelor antioxidante endogene.

Introducere

Înca din anii '50, cercetatorii au fost preocupati de problemele maladiilor cronice autoimune, efectele pe care radicalii liberi le au asupra evolutiei lor, precum si de rolul antioxidantilor în apararea organismului. Primul dintre ei a fost Denham Harman de la Universitatea din Nebraska, SUA, care, în anul 1956 a „lansat” teoria privind implicarea radicalilor liberi în procesul de îmbatrânire. Se considera ca peste 80% din bolile cronice sunt provocate de atacul radicalilor liberi si de incapacitatea organismului de a se apara împotriva acestui atac. Începând cu anul 1985, în care H. Sies a definit stresul oxidativ, cercetatorii din întreaga lume s-au orientat asupra unei noi paradigme a sanatatii umane, ale carei descoperiri sunt: producerea de radicali liberi; controlul radicalilor liberi. Analiza sanatatii s-a mutat astfel de la nivel celular la nivel molecular (biologie moleculara: radicali liberi) si atomic (fizica atomica: electroni) [4,29]. La jumatatea secolului XX a fost clar, ca un sir de reactii - arderea, peroxidarea glucidelor, grasimilor decurg în asa fel, ca mai întâi apar particulele moleculelor active - radicalii liberi (RL), care au valenta libera si de aceea sunt foarte reactivi. Radicalii liberi sunt molecule înalt reactive cu un electron impar (sau "liber") pe orbitalul extern, conditie de dezechilibru care transforma aceste molecule fragmentate în agenti foarte instabili si periculosi din punct de vedere biochimic. O molecula careia îi lipseste un electron va intra în reactie cu o molecula vecina, perfect stabila, careia îi va smulge electronul de care are nevoie si astfel va deveni un radical liber. Noul radical liber va face exact acelasi lucru. Acesti RL intra în reactie prin care iarasi se formeaza aceeasi sau alti RL activi. Aceasta continuitate a reactiei, care regulat se repeta a primit denumirea de reactie în lant. Daca în urma unui elementar act apar doi sau mai multi RL activi, atunci acest proces se numeste în lant ramificat. Viteza ramificarii reactiei în lant dupa o oarecare perioada de inductie creste repede în urma procesului de crestere a concentratiei RL - se efectueaza „reactia de aprindere” [4]. Baza teoriei ramificarii reactiei în lant, de asemenea mecanismele radicalilor de ardere si explozie au fost descoperite de Sh. Hinselwood în Anglia si N.N. Semenov în URSS, în urma carora ambii au fost premiati cu premiul Nobel. În 1946 Harman pentru prima data a propus de a utiliza inhibitori ai RL - antioxidanti [4]. Literatura de specialitate mentioneaza faptul ca modificarile de tip oxidativ determinate de dezechilibrul între producerea speciilor reactive ale oxigenului în organismele vii si activitatea sistemelor antioxidante endogene sunt asociate cu numeroase stari patologice diverse, cum ar fi: ateroscleroza, diabetul zaharat, maladiile neurodegenerative, dar si cu bolile reumatice si cele autoimune, cum ar fi artrita juvenila sau lupusul eritematos sistemic [3,4,5]. Mecanismele patogenice care stau la baza bolilor reumatice autoimune, ca poliartrita reumatoida, artropatia psoriazica si spondilita anchilozanta, nu sunt înca pe deplin elucidate. O abordare integrativa a patogeniei acestor afectiuni releva faptul ca aceste boli sunt caracterizate de producerea unui raspuns imun patologic, determinat de un antigen necunoscut, la o gazda cu predispozitie genetica. Un astfel de raspuns dezechilibreaza mecanismele fiziologice de reglare si conduce la un proces inflamator, producând în final leziuni tisulare si destructii osteo-cartilaginoase [29]. Studiile recente au raportat existenta unor perturbari oxidative în lichidul

sinovial al pacientilor cu artrita, perturbari determinate de cresterea producerii de specii reactive de oxigen, fenomen asociat cu diminuarea activitatii sistemelor antioxidante endogene. Multe dintre perturbarile celulare care stau la baza acestor stari patologice imune/inflamatorii sunt determinate de formarea unor produse de peroxidare lipidica, proteica sau ai ADN. Speciile reactive de oxigen, mai ales anionii superoxid ataca prin reactii de peroxidare molecule biologice-active - lipide, proteine, lipoproteine, ADN. Peroxidarea lipidelor determina depletia moleculelor de acizi grasi polinesaturati de la nivelul membranelor celulare si subcelulare, ducând la pierderea integritatii celulelor, la alterarea structurala si functionala a membranelor si a receptorilor membranari. Astfel, produsii de peroxidare lipidica (printre care 4-hidroxi-nonenalul si malondialdehida) sunt foarte reactivi fata de proteine, cu care formeaza o gama larga de aducti inter- si intramoleculari. Acesti aducti pot determina raspunsul imun al celulelor B si T, inducând astfel reactii autoimune [24].

Stresul oxidativ și AJI. Stresul oxidativ joaca un rol central în patogeneza AJI, aterosclerozei, osteoporozei, dar si în evolutia bolii. Astfel, disbalanta între moleculele pro- si antiinflamatorii duce la disbalanta redox homeostazie oxidanti / antioxidanti si joaca un rol important în patogeneza AJI. Defectul în apoptoza celulelor T pro inflamatorii sustine activitatea inflamatorie în AJI [5,6].

În cazul artritei, producerea de specii reactive ale oxigenului depaseste capacitatea antioxidanta celulara, ca urmare se înregistreaza perturbari oxidative la nivelul lichidului sinovial. Acestea sunt asociate cu procese oxidative generalizate, cu aparitia produsilor de peroxidare lipidica în plasma, precum si cu reactii de peroxidare localizate la nivel eritocitar. La pacientii cu inflamatii articulare, fluidul sinovial este caracterizat printr-o concentrare locala a celulelor implicate în raspunsul inflamator, asa cum sunt neutrofilele activate, celule care produc cantitati importante de specii reactive de oxigen (anioni superoxid - O_2^- , peroxid de hidrogen - H_2O_2 , radicali hidroxil - HO etc.). Neutrofilele din fluidul sinovial al pacientilor cu artrita produc preponderent cantitati mari de anioni superoxid, probabil datorita expunerii lor la actiunea citokinelor prezente, de asemenea, în lichidul sinovial. Procesele de ischemie si reperfuzie asociate miscarilor articulare contribuie, de asemenea, la producerea radicalilor liberi de oxigen la nivel articular [20]. În conditii normale, fiziologice, anionii superoxid sunt detoxifiati de superoxidismutaza - enzima cu functie antioxidanta. Anionii superoxid se formeaza în cantitati mari la nivel articular la pacientii cu artrita reumatoida. Acesti anioni își pot amplifica actiunea agresiva prin reactia cu oxidul nitric (NO) existent în mod fiziologic în organism si genereaza anioni peroxinitrit ($OONO^-$) care sunt specii puternic prooxidante. Studii efectuate în vitro au pus în evidenta faptul ca peroxinitritul determina diminuarea formarii de colagen de tip II (care intra în structura tesutului articular) si stimuleaza expresia unor enzime (metalproteinazele 3 si 13) care contribuie la degradarea tesuturilor articulare [17].

Stresul oxidativ induce consecinte proaterogene: producerea citochinelor proinflamatorii, activarea macrofagilor cu proliferarea celulara a celulelor mucoase, activarea celulelor endoteliale, sinteza LDL si producerea de i-NO [20, 30].

Un alt factor generator de stres oxidativ la nivel articular este factorul de necroza tumorală (TNF α) care se elibereaza în situsul inflamator; astfel TNF α inhiba activitatea izoenzimelor 1 si 3 ale superoxidismutazei (SOD1 si SOD3), diminuând raspunsul antioxidant local si crescând astfel vulnerabilitatea tesutului sinovial la atacul speciilor reactive ale oxigenului. Astfel, se considera în prezent ca radicalii liberi de oxigen sunt mediatori importanti în patogeneza artritei reumatoide [17]. În cazul stresului oxidativ raportul dintre pro-oxidanti si antioxidanti înclina în favoarea primilor. Statusul pro-oxidant este generat de prezenta radicalilor liberi, în timp ce cel antioxidant este dat de antiradicalii liberi; împreuna ei formeaza balanta oxidativa.

Radicalii liberi și artrita juvenilă. Numeroase situatii fiziopatologice (ateroscleroza, astmul, maladii reumatismale, cancer) sunt asociate cu producerea de RL ai oxigenului, printre care anionul superoxid este reprezentantul initial. Aceasta crestere a producerii de RL provoaca leziuni tisulare asociate unei inflamatii. Pentru a lupta contra excesului de anion superoxid,

organismul dispune de enzime antioxidante din familia superoxid-dismutazelor (SOD). SOD transformă anionul superoxid în peroxid de hidrogen care este eliminat de către glutatión peroxidaza sau catalaza, împiedicând formarea de RL mai agresivi așa ca peroxinitritul sau radicalul hidroxil [3]. Măsurarea nivelurilor NO și a expresiei iNOS în monocitele din sângele periferic a arătat corelația existentă între aceste valori și scorurile de activitate ale bolii, precum și legătura dintre expresia iNOS și proteinkinaza C-eta (PKC-eta). PKC-eta a fost considerată un factor esențial în generarea iNOS și în producerea de NO în monocitele circulante și, prin intermediul acestora, în generarea artritei inflamatorii, însoțită de fenomenele de permeabilizare și extravazare caracteristice inflamației [25].

Complexul de modificări patologice, care au loc în articulațiile afectate de artrita, cuprinde atât fenomene distructive, cât și procese reparatorii aberante, incluzând și angiogeneza. În dezvoltarea acesteia din urmă, studiile recente au arătat rolul esențial al angiopoeitinei. Aceasta este o moleculă cu efectul chemotactic asupra celulelor endoteliale și de facilitare a maturității neovaselor. În artrita juvenilă, mediatorul transcriptional pentru eritropoietină ESE-1 este indus la nivelul fibroblastilor sinoviali, ca răspuns la agresiunea TNF α , a IL-1 β și a endotoxinei [11]. Mac-Kord și Fridovich au descoperit în 1969 funcția biologică a eritrocupreinei. Aceasta proteina era cunoscută încă din 1938, însă nu era cunoscută încă funcția sa. Ea s-a dovedit a fi enzima, care catalizează in vitro reacția de dismutare anion-radicalilor superoxid ($O_2^{\cdot-}$). Enzima, denumită superoxid-dismutaza (SOD), mărește constanta vitezei acestei reacții [2]. Toate formele de viață își păstrează mediul regenerativ intracelular. „Statusul redox” celular este menținut de fermente specializate în rezultatul cursului continuu de energie. Dereglarea acestui status duce la creșterea nivelului formelor reactive toxice ale oxigenului, așa ca peroxidul și RL. În rezultatul acțiunii formelor reactive ale oxigenului, lipidele și ADN se oxidează [17, 23, 25, 29].

Orice inflamație a tesuturilor articulare duce la dezvoltarea în ele a stării de hipoxie, care și duce în continuare la formarea RL. Este cunoscut faptul că, RL duc la proliferarea fibroblastilor și contribuie la formarea panusului la pacienții cu AJI, iar peroxidul retine sinteza proteoglicanilor în tesuturile cartilajinoase. În articulație se depistează insuficiența antioxidantilor. Este de menționat că poluarea mediului înconjurător cu metale grele, produse chimice, regim alimentar incorect, stres psihic motional permanent, iradierea înlesnesc toate acestea formarea RL [7,8,19,26].

RL au particularitatea de a ataca lipidele membranelor celulare ceea ce antrenează inflamația, modificarea proteinelor care nu mai sunt recunoscute de organism. RL sunt mai frecvent forme agresive ale oxigenului. Ei stau la baza afecțiunilor cardiovasculare, maladiilor cronice degenerative, maladiilor reumatismale. Ei pot, dacă nu sunt controlați, să distrugă numeroase celule ale organismului și să atace codul genetic. Leziunile cartilajului și osului sunt secundare pe deoparte multiplicării anormale și prin producerea enzimelor proteolitice și RL secretați în lichidul sinovial [3,27].

Apararea celulei de RL se efectuează de către fermente antioxidanți (superoxid-dismutaza, catalaza, peroxidoredoxine) și antioxidanți cu masă moleculară mică (glutatioń, acid uric, vitamina C, polifenoli) [16,18].

Antioxidanții le oferă RL electronul necesar, dar cu toate acestea nu devin reactivi sau instabili. Astfel, ei rup lanțul destabilizării RL și apără moleculele de oxidare. Organismul uman în mare parte se descurcă cu problema RL, dar cu toate acestea forța apărării poate slăbi. Treptat se acumulează în cantități mari RL, ceea ce duce la apariția diferitor patologii. Se deosebesc antioxidanți lipo- și hidrofilii. Antioxidanții hidrofilii apără tesuturile bogate în apă, iar antioxidanții lipofili - tesuturile bogate în lipide. Zn, Cu și Mg sunt necesari pentru formarea superoxid-dismutazei, iar Se participă în formarea glutatión peroxidazei și tioredoxin reductazei [9].

Catalaza - enzima care descompune peroxidul de hidrogen în apă și oxigen molecular, și de asemenea oxidează în prezența peroxidului de hidrogen spirțurile și nitrații cu masă moleculară mică. Participă în respirația tisulară.

Superoxiddismutaza (SOD) - enzima ce catalizeaza dismutatia superoxidului în oxigen si peroxid de hidrogen. Astfel, ea joaca un rol important în apararea antioxidanta practic a tuturor celulelor care se afla în contact cu oxigenul [2,20]. Exista câteva forme de dismutaza SOD în dependenta de tipul metalo-cofactorului centrului activ al fermentului: Cu, Zn - SOD, Mn - SOD, Fe - SOD si Ni - SOD. În citozolul celulelor eucariote se contine tipul Cu, Zn - SOD. Aceasta este cea mai raspândita SOD. Mitocondriile celulelor eucariote contin Mn - SOD. În organismul uman exista trei tipuri de SOD. SOD 1 se întâlnește în citoplasma, SOD2 - în mitocondrii, SOD3 – forma extracelulara. Prima forma- dimera, pe când formele 2 si 3 - tetramere. SOD1 si SOD 3 contin Cu si Zn, iar SOD2 contine Mn. Radicalul superoxid spontan destul de repede dismutateaza în oxigen si peroxid de hidrogen. Totusi superoxidul mult mai repede reactioneaza cu NO formând peroxinitritul. SOD posedea cea mai mare viteza catalitica. SOD apara celula de actiunile distrugatoare ale superoxidului. Superoxidul este unul din principalii prooxidanti în celula, de aceea SOD joaca unul din rolurile cheie în apararea antioxidanta a organismului [28].

În articulatia afectata se aduna neutrofile, limfocite, macrofagi, care formeaza citochine pro inflamatorii, prostaglandine, leucotriene, RL ai oxigenului, iar apoi are loc dezvoltarea inflamatiei [11,22].

Cresterea formarii citochinelor proinflamatorii, în deosebi interleuchinei Ib si factorului de necroza tumorală, cu acumularea intraarticulara a produselor degradarii tesutului cartilajinos contribuie la aparitia sinovitei cronice [13].

În articulatie se acumuleaza factori proinflamatori, inclusiv fermenti proteolitici, prostaglandine, RL, care reprezinta sursa principala a excitarii receptorilor durerosi [12,22].

Speciile reactive ale oxigenului (SRO) (superoxid, peroxid, hidroxil si oxidul de azot) sunt activatori fiziologici ai transcriptiei citochinelor proinflamatorii asa ca: 1. activator protein - 1 (AP- 1) - indicatorul transcriptiei genei pentru colagenoze, TNF -?, IL8, IL9, IL3 si IFN?, molecule de adezie au legatura cu formarea placutelor aterosclerotice si genelor pentru ciclul de diviziune a celulelor; 2. factor nuclear - kB (NE - kB) - activeaza genele pentru IL1, IL6, IL8, TNF -?, împreuna cu genele pentru forma inductibila a oxidului nitric (i - NO), e-selectin si molecule de adezie VCAM- 1, clasa I si antigenele II HLA, receptorii IL 2 si proteinele fazei acute [21].

Majoritatea citochinelor precum si i-NO cresc în AJI, de asemenea celulele endoteliale, macrofagele si antigenele arata o crestere a e-selectinei, VCAM-1 în timpul activarii bolii sau clasa I si antigenele II HLA sunt exprimate în limfocite. Stresul oxidativ initiaza activitatea inflamatorie si poate activa boala. Activarea monocitelor, celulelor endoteliale, celulelor polimorfonucleare care apar în timpul infectiei, interventiei chirurgicale, traumatismului duce la cresterea SRO. Creste producerea citochinelor proinflamatorii, moleculelor de adezie, i-NO care mentin stabilitatea reactiei ce duce la scaderea inflamatiei [10, 14].

Citochinele proinflamatorii joaca un rol central atât în aterogeneza, cât si în osteoporoza. SRO maresc activitatea osteoclastilor si calcifica celulele vasculare, inhibând celulele osteoblastice [1, 20].

Tratamentul specific al bolilor (AINS, corticosteroizi, imunosupresoare) poate scadea stresul oxidativ si partial inhiba unele procese oxidative [15].

Determinarea nivelului stresului oxidativ se efectueaza dupa urmatoarii indici: cataboliti peroxidarii lipidice (acidul tiobarbituric, cataboliti oxidarii proteice (LDL oxidati), cataboliti oxidarii ADN (timidin glicol, 8-HO-2-dezoxiguanozin), detectarea derivatilor metabolitilor reactivi ai oxigenului (D-Rom test), evaluarea antioxidanta [9].

Fagocitele (neutrofilele polimorfonucleare si macrofagele) sunt atrase la locul de inflamatie. Rolul acestor celule este de a elimina debrițele particulare prin fagocitoza. Polinuclearele, pentru a îndeplini misiunea lor, utilizeaza RL, anionii superoxid. Macrofagele, cresc considerabil consumarea lor de oxigen si paralel produc RL ai oxigenului. În caz de hipoxie cronica de asemenea se produc RL. RL sunt prezenti în inflamatie. Produsele peroxidarii lipidice se regasesc în lichidul sinovial. Procesele de oxidare a lipidelor sunt stimulate de

neutrofile , macrofagi si alte molecule ale inflamatiei. Stimularea unui numar mare de neutrofile prezente în fluidul sinovial, antreneaza cresterea producerii de RL. Hiperplazia si activarea condrocitelor de catre IL 1 si TNF conduce la secretia de prostaglandine (PGE 2), colagenaza 1 (MMP 1), stromelizina (MMP 3), clivând protioiglicanul, NO si RL care duc la distrugerea cartilajinoasa, caracterizata prin cresterea de lacune pericondrocitare [1].

În cazul AJI are loc activarea enzimelor eritrocitare si cresterea produselor terminale ale peroxidarii lipidelor. Superoxididismutaza este o enzima puternic antioxidanta naturala a carei rol biologic este protectia celulelor si tesuturilor de agresia RL. Concentratia sangvina de seleniu în AJI este scazuta, seleniu fiind cunoscut ca important antioxidant si cofactor permitând activitatea biologica a enzimei glutathion peroxidaza, una din principalii inactivatori de RL. Aceasta enzima reduce sinteza de prostaglandine PGE 2 inflamatorie si leucotriene. RL, oxidantii, prostaglandinele PGE 2 si leucotrienele sunt responsabile de distrugerii tisulare. Distructia cartilajului se acompaniaza de formarea de RL, care la rândul lor, ataca tesuturile cartilajinoase. Leucocitele care sunt specializate în mecanismele de aparare, sunt în permanenta stare de „superexcitare” generând o cantitate considerabila de RL care declanseaza sau întretin maladia si agraveaza consecintele sale [1].

Concluzii

Acumularea unor elemente noi si complexe în aparitia si întretinerea bolilor cronice reumatismale implica o multitudine de modificari biochimice si imunologice, tisulare si umorale, care necesita permanenta sistematizare. S-a propus în lucrarea data prezentarea unei încercari de sistematizare patogenetica a artritei juvenile sub forma unui model axat pe rolul sistemului oxidant/antioxidant, care sa permita aplicarea unor noi cai terapeutice rationale. Evident, ca modelul patogenetic este în permanenta dezvoltare si trebuie sa fie eventual discutat, completat si ameliorat.

Bibliografie

1. A. Constantin, A. Cantagrel, Service de Rhumatologie. CHU deRangueil, Toulouse, Membrane synoviale: des conditions physiologiques á l'îinflammation de la polyarthrite rhumatoide. Implications therapeutiques, 2000;405 - 431.
2. A. V. Peskin, C.C. Winterbourn. A microtirer plate assay for superoxide dismutase using a wather-soluble tetrazolium salt (WST-1). Clinica Chimica Acta, 2000; 293:157-166.
3. Afonso V, Champy R., Mitrovic D., Collin P., Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: Role in joint diseases. Joint Bone Spine, 2007;4:324-329.
4. B. Halliwell, MC. Gutteridge. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, 2000;136-145.
5. Bjelakovici C, Nicolova D., Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008;2 DOI: 10.1002/14651858. CD007176.
6. Bjelakovici G., Nicolova D, Gluud LL,, Simonetti RG. Gluud C. Mortality in andomized trials of antioxydant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen, Denmarc, JAMA.2007;28:297(8):842-57.
7. Buddi R, Lin B, Atilano SR, Zarapapel NC, Kenney MC, Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal disease. J. Histochem. Cytochem. March 2002; 50 (3): 341-51.
8. Campana, F. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breas cancer tî brosis. J.Cell. Mol. Med, 2004;8 (1): 109-116.
9. Corneliu U, Teranova R, Luca S., Corneliu M, Alberti A. Bioavailability and antioxidant activity of some food supplements in men and women using the D-Roms test as a marker of oxidative stress. J. Nutr 2001;131:3208-11.
10. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 2002;82 (1): 47-95.

11. Feldmann M, Mâini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999 Nov; 38 Suppl 2:37.
12. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky Ds, Misukonis MA., Banes AJ, Guilak F. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide production in articular cartilage explants. *J Onhop Res* ,2001 Jul;19(4):729-37.
13. Fernandes JC , Martel Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*, 2002;39(12):237-46.
14. Guzik, T.J, Korb R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation, *Journal of physiology and pharmacology*, 2003;54(4):469-487.
15. Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000; 355:1179-80.
16. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S. The SU.VI. MAX Study: a randomized, placebo - controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Institute National de la Sante et de la Recherche Medicale, Unite de Recherche Medicale INSERM/Istitut National de la Recherche Agronomique/Conservatoire National des Ants et Metiers (CNAM), Paris France. Arch Intern Med.* 2004; 64(21):2335-42.
17. Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, Kaur J. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and the role of antioxidant therapy. *Clin Chim Acta*, 2003;338:123-129.
18. Krotz F, Sohn HY, Gloe T, et al. U NADPH oxidase - dependent platelet superoxide anion release increases platelet recruitment, *Blood*, 2002; 100:917-924.
19. Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free radical Biol Med*,2001;31:509-19.
20. Nivsarkar M. Improvement in circulating superoxî de dismutase levels: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000;270:714-716.
21. Nordberg J. Arner ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biol Med*, 2001;31:1287-312.
22. Omer Akyol, Nuran Iscedihci, Ismail Temei, Salih Ozgoçmen, Efsan Uz, Mustafa Murat, Suleyman Buyukberber. Relations entre les enzymes anti-oxydantes plasmatiques et erythrocytaires el la peroxydation des lipides chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoide. *Revue du rhumatisme*, 2001;68(7):601-608.
23. Ozkan Y., Yardym-Akaydyn S, Sepici A, Keskin E., Sepici V., Simsek B. Oxidative status in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol.* 2007; 26:64-68.
24. Pham TN et al. Elevated serum nitric oxide levels in patients with inflammatory arthritis associated with co-expression of inducible nitric oxide synthase and protein kinase C-eta in peripheral blood monocyte-derived macrophages. *J Rheumatol*, 2003;30(12):2529-34.
25. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga, P,P, Violi, F Hydrogen peroxide is involved in Collagen-Induced Platelet Activation, *Blood*, 1998; 91(2), 484-490.
26. Samir G. Sukkar, Edoardo Rossi. Oxidative stress and nutritional prevention in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2004;199-206.
27. Sen CK. The general case for redox control of wound repair, *Wound repair and regeneration*, 2003;11:431-438.
28. Sentman, M. L.; Granstrom, M.; Jakobson, H.; Reaume, A.; Basu, S.; Marklund, S. L. Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *J. Biol.Chem.* 2006;281:6904-6909.
29. Taysi S., Polat P., Gul M., Sari R.A., Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 2002; 21:200-204.
30. V.Nair, C. L. O' Neil, P,G. Wang. Malondialdehyde *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.* 2008, John Wiley & Sons, New York DOI: 10, 1002/047084289X.rm013. pub2 Article online Posting Date. Arch 14,2008.