

ROLUL STRESULUI OXIDATIVE ÎN PATOLOGIA INSUFICIENȚEI RENALE LA COPII (REZUMAT)

Ciuntu A¹., Băluțel T¹., Bernic J^{2,3}.

¹Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie padiatrică,
Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³ IMSP Institutul Mamei și Copilului

Întroducere. Boala cronică de rinichi (BCR) este o afecțiune progresivă care afectează între 10-14% din populația generală la nivel mondial, însumând > 800 milioane de persoane, declarată de Global Burden of Disease (GBD) ca una dintre cele mai proeminente cauze de deces și suferință în secolul XXI. Stresul oxidativ (SO) reprezintă unul din mecanismele cu impact substanțial în dezvoltarea și progresarea BCR la copii, reprezentând un factor non-tradițional pentru toate cauzele de mortalitate, atât direct prin deteriorarea glomerulară și ischemia renală, cât și indirect asociat cu inflamația, hipertensiunea și disfuncția endotelială.

Scopul lucrării. Studiarea rolului SO în patogenia și evoluția BCR la copii.

Materiale și metode. Au fost studiate articole în bazele de date PubMed, ResearchGate, Elsevier, PlosOne, publicate ultimii 5 ani. Principalele criterii au fost descrierea speciilor reactive de oxigen (SRO) și speciilor reactive de azot (SRN) și mecanismele patofiziologice între BCR și SO.

Rezultate. Stresul oxidativ este rezultatul creșterii activității oxidante și dereglarea sistemului antioxidant. În BCR, în special în uremie, SO poate fi explicat prin disfuncția mitocondrială și creșterea activității enzimelor intracelulare, cele mai exprimate fiind oxidaza nicotinamid adenin dinucleotid fosfatului (NADPH)(Nox), xantinoxidaza (XO) și mieloperoxidaza (MPO). Secreția de NADPH oxidază și MPO este intensificată de activarea polimorfonucleatelor (PMN) și monocitelor ca rezultat a inflamației cronice în care se află pacienții cu BCR. Kisic și col. au corelat activitatea modificată a MPO la pacienții cu BCR, cu creșterea riscului de apariție a modificărilor endoteliale și a complicațiilor cardiovasculare. O activitate mai mare în plasma pacienților cu BCR a înregistrat și XO. În studiul efectuat de Salomon și col. s-a raportat că nivelul ridicat al izoprostanului F₂ (F₂-IsoPs), marker de oxidare a

lipidelor, este asociat cu vasoconstricția renală și leziune renală majoră, alături de efectele nivelurilor crescute de izolevuglandină (IsoLG) descrise de Moor și Degenhardt, care determină dezvoltarea aterosclerozei, hipertensiunii arteriale, inflamație, neurodegenerare sau aritmie, și nu în ultimul rând boli renale. Oxidarea ADN-ului este apreciat în baza concentrației 8-hidroxi-2' - deoxiguanosină (8-OH-dG), remarcată în diverse cercetări ca atingând valori crescute în leucocite la pacienții cu BCR, cele mai ridicate fiind la pacienții cu HD. Nu mai puțin importantă este reglarea SO oxidativ de către factorul coactivator-1 α al receptorului activat de proliferatorului peroxizomic- γ (PGC-1 α), care în diferite modele experimentale au fost reduse, similar și superoxid dismutaza (SOD). Eliminarea substanțelor antioxidante prin dializă, hemoincompatibilitatea sistemului și urmele de endotoxine din dializat, sunt factori adiționali responsabili de starea pro-oxidantă la pacienții cu BCR. Un studiu cros-secțional efectuat de Shivprasad care a comparat catalaza (CAT) la pacienți cu diferite afecțiuni renale, a identificat concentrații 2 ori mai mici în cazul BCR, decât în cazul lotului-control. Nivelurile crescute a markerilor oxidativi, precum F₂-IsoPs, produse proteice de oxidare avansată (PPOA), malondialdehidă (MDA) și LDL oxidat (ox-LDL), au fost raportate în numeroase studii, iar Small, D. M., și col. au descris elevarea SRO începând cu stadiile 1-2 ale BCR, cu creștere paralelă progresiei bolii către stadiul terminal. Aceeași tendință este atribuită PPOA în numeroase studii, demonstrând rolul patogenetic important a PPOA. SO are ca consecință disfuncția endotelială, inflamația și fibroza, cu afectarea structurii și funcției renale, prin activarea factorilor moleculari de semnalizare celulară, precum proteina chemoattractantă a monocitelor 1 (MCP-1), factorul de creștere transformant β 1 (TGF- β 1), interleukina-1 (IL-1), factorul de creștere a țesutului conjunctiv (CTGF), factor de necroză tumorală alfa (TNF α) și angiotensină.

Concluzii: SO prin leziunile vasculare afectează în mod direct nefronul la toate nivelurile cu deteriorarea/pierderea funcției renale și progresarea BCR. Deteriorarea oxidativă, la rîndul ei, este agravată de uremie, sistemul de hemodializă și patologiiile asociate ale pacienților cu BCR. Dereglarea echilibrului redox poate fi detectată în stadiile incipiente ale leziunii renale și tinde să crească odată cu progresia ei, ceea ce favorizează posibilitatea unui diagnostic timpuriu în baza analizei biomarkerilor specifici ai SO.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOLOGY OF RENAL FAILURE IN CHILDREN (REZUMAT)

Ciuntu A¹., Băluțel T¹., Bernic J^{2,3}.

¹*Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy
"Nicolae Testemițanu"*

²*Department of Surgery, Orthopedics and Pediatric Anesthesiology,
„Nicolae Testemițanu” State University*

³ *IMSP Institute of Mother and Child*

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) is a progressive condition affecting between 10-14% of the general population worldwide, amounting to > 800 million people, declared by the Global Burden of Disease (GBD) as one of the most prominent causes of death and suffering in the 21st century. Oxidative stress (OS) is one of the mechanisms with substantial impact on the development and progression of CKD in children, representing a non-traditional all-cause mortality factor, both directly through glomerular damage and renal ischemia, and indirectly associated with inflammation, hypertension and endothelial dysfunction.

The aim of the study. To study the role of OS in the pathogenesis and progression of CKD in children.

Materials and methods. Articles in the PubMed, ResearchGate, Elsevier, PlosOne databases, published in the last 5 years, were studied. The main criteria were the description of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) and the pathophysiological mechanisms between CKD and SO.

Results. Oxidative stress is the result of increased oxidative activity and dysregulation of the antioxidant system. In CKD, particularly in uremia, OS can be explained by mitochondrial dysfunction and increased activity of intracellular enzymes, the most expressed being nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase (Nox), xanthine oxidase (XO) and myeloperoxidase (MPO). The secretion of NADPH oxidase and MPO is enhanced by the activation of polymorphonucleates (PMNs) and monocytes as a result of chronic inflammation in patients with CKD. Kisic et al. correlated altered MPO activity in patients with CKD with increased risk of endothelial changes and cardiovascular complications. XO also showed higher activity in the plasma of patients with CKD. In the study by Salomon et al. it was reported that elevated levels of F2-isoprostane (F2-IsoPs), a marker of lipid oxidation,

are associated with renal vasoconstriction and major renal injury, along with the effects of elevated levels of isolevuglandin (IsoLG) described by Moor and Degenhardt, which cause the development of atherosclerosis, hypertension, inflammation, neurodegeneration or arrhythmia, and not least renal disease. DNA oxidation is assessed based on the concentration of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG), observed in various studies to reach elevated values in leukocytes of CKD patients, the highest being in HD patients. No less important is the regulation of oxidative OS by peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator factor-1 α (PGC-1 α), which in different experimental models were reduced, similarly superoxide dismutase (SOD). Removal of antioxidants by dialysis, hemoincompatibility of the system, and endotoxin traces in the dialysate are additional factors responsible for the pro-oxidant status in patients with CKD. A cross-sectional study by Shivprasad comparing catalase (CAT) in patients with different renal diseases found 2-fold lower concentrations in CKD than in the control group. Increased levels of oxidative markers, such as F2-IsoPs, protein products of advanced oxidation (PPOA), malondialdehyde (MDA) and oxidized LDL (ox LDL), have been reported in numerous studies, and Small, D. M., et al. described elevation of ROS starting from stages 1-2 of CKD, with parallel increase in disease progression to end-stage. The same trend is attributed to PPOA in numerous studies, demonstrating the important pathogenetic role of PPOA. OS results in endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis, with impaired renal structure and function, through the activation of molecular cell signaling factors, such as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), interleukin-1 (IL-1), connective tissue growth factor (CTGF), tumor necrosis factor alpha (TNF α) and angiotensin.

Conclusions. OS through vascular injury directly affects the nephron at all levels with deterioration/loss of renal function and progression of CKD. Oxidative damage, in turn, is aggravated by uremia, hemodialysis system and associated pathologies of patients with CKD. Oxidative deterioration, in turn, is aggravated by uremia, hemodialysis system and associated pathologies of patients with CKD. The dysregulation of redox balance can be detected in the early stages of renal injury and tends to increase with its progression, which favors the possibility of an early diagnosis based on the analysis of specific biomarkers of OS.