

STRESUL OXIDATIV LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

Mariana Ceahlau¹, Olga Tagadiuc¹, Svetlana Sciuca^{1,2}

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

Rezumat

Background: Stresul oxidativ este rezultatul dezechilibrului între producția speciilor reactive de oxigen dăunătoare (SRO) și alte molecule oxidante și potențialul antioxidant de protecție a întregului organism, fiind considerat un factor patogenetic a peste 100 de stări patologice la adulți, inclusiv și la nou-născuți [8].

Material and methods: S-a preconizat o cercetare unde copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară (DBP) și lotul de control (copii prematuri care nu au realizat DBP). Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată, utilizând programele *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Results: La copiii prematuri cu DBP a fost constatat diminuată mai mult de 10 ori nivelul oxidului nitric comparativ cu copiii din lotul martor. Stresului oxidativ a fost evaluat prin activitatea prooxidantă totală (APT) și dialdehida malonică (DAM). În studiu valorile proceselor oxidative la copiii cu displazie bronhopulmonară prin activitatea prooxidantă totală a fost crescută mai mult de 4 ori și concentrația DAM de important de semnificativ crescută comparativ cu copiii din lotul martor.

Conclusions. La copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară au fost confirmate intensificarea producerii și acumularea prooxidanților de diferită natură, care poate amplifica procesele de oxidare cu SRO/SRN până la nivel de stres oxidativ/nitrozativ.

Key words: sistem pro-oxidant, displazia bronhopulmonară, copii.

Summary

Background: Oxidative stress is the result of the imbalance between the production of harmful reactive oxygen species (ROS) and other oxidizing molecules and the protective antioxidant potential of the whole body, being considered a pathogenic factor of more than 100 pathological conditions in adults, including newborns [8].

Material and methods: A research was envisaged where the children were divided into the base group (premature children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and the control group (premature children who did not have BPD).

The database of the accumulated material was statistically processed using electronic techniques of computerized assessment, using *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Results: In premature children with DBP, the level of nitric oxide was found to be decreased more than 10 times compared to children in the control group. Oxidative stress was evaluated by total prooxidant activity (APT) and malonic dialdehyde (DAM). In the study, the values of oxidative processes in children with bronchopulmonary dysplasia through the total prooxidant activity were increased more than 4 times and the DAM concentration significantly increased compared to children in the control group.

Conclusions. In premature children with bronchopulmonary dysplasia, the intensification of the production and accumulation of prooxidants of different nature, which can amplify the oxidation processes with ORS/SRN to the level of oxidative/nitrosative stress, have been confirmed.

Key words: pro-oxidant system, bronchopulmonary dysplasia, children.

Introducere

Stresul oxidativ (SO) este un proces care are loc în corpul nostru din cauza excesului de radicali liberi și a lipsei de antioxidanți care îi contracarează. O creștere a acestor radicali liberi și a oxigenului în organism face ca celulele să se oxideze, afectându-le funcțiile și dăunându-le. Un radical liber este o moleculă care este produsă zilnic în corpul nostru ca urmare a reacțiilor biologice care au loc în celule. Radicalii sunt esențiali pentru menținerea sănătății. Cu toate acestea, producția necontrolată de radicali liberi și lipsa de antioxidanți care să îi neutralizeze dăunează moleculelor și alterează procesele celulare, ceea ce poate duce la probleme grave de sănătate [4].

Sistemul oxidant joacă un rol important în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (DBP). La copiii nou-născuți prematuri, nivelul sistemului antioxidant nu este complet format, iar acest dezechilibru poate duce la deteriorarea celulelor pulmonare și la dezvoltarea DBP. Astfel, stresul oxidativ excesiv și producția crescută de oxidanți pot exacerba dezvoltarea DBP. Studiul rolului sistemului oxidant în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (BPD) la copii este un subiect de actualitate al cercetărilor științifice [7].

Stresul oxidativ la copii este analizat ca efect al aportului nutrițional asupra stresului oxidativ la copilul sănătos. Sau prin capacitatea stresului oxidativ de a reflecta oxidarea intrațesut. Rolul propus al stresului oxidativ în procesele biologice este legat de creștere și maturare [1, 2, 6].

Cel mai cunoscut produs secundar al peroxidării lipidelor, dialdehida malonică (DAM), are capacitatea de a funcționa ca un biomarker al stresului oxidativ, leziunilor membranei celulare, dar și al leziunilor oxidative a țesuturilor și celulelor [1, 8].

DAM este o cetoaldehidă frecvent folosită ca marker pentru evaluarea leziunilor cauzate de SRO, datorită reacției facile cu acidul tiobarbituric, fiind și un indicator bine cunoscut al peroxidării membranelor biologice, cu efect de degradare a integrității și permeabilității membranelor. Ca urmare a procesului de peroxidare a AG polinesaturați se formează DAM, fie în prezența unui număr mare de radicali liberi de oxigen din acid sialic și deoxiriboză, fie din structura fosfolipidelor membranelor celulare [3, 6].

Marcherii stresului oxidativ exercită o influență semnificativă asupra metabolismului procesele din țesutul pulmonar, în special prin afectare stării de sănătate. Studiul nostru a fost inițiat ca o provocare de a avea răspuns la aceste întrebări complexe. Modificările marcherilor stresului oxidativ, în special, la copiii născuți prematur cu displazie bronhopulmonară nu au fost încă studiate.

Scopul cercetării a fost evaluarea markerilor stresului oxidativ măsurați în serul copiilor născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară.

Material și metode.

S-a preconizat o cercetare unde copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară (DBP) și lotul de control (copii prematuri care nu au realizat DBP). Grupurile de comparare vor fi evaluate prospectiv, prin examinarea clinică, paraclinică, instrumentală. Copiii ulterior au fost divizați în lotul de bază (copiii născuți prematur cu DBP) și lotul de control (c. opii născuți prematur care nu au realizat DBP).

Determinarea indicilor stresului oxidativ: determinarea dialdehidei malonice, metaboliților oxidului nitric – au fost efectuate conform procedeeului descris de Галактионова Л.П. și coaut. [20, 5], în modifi cația Gudumac V. și coaut.

Determinarea balanței pro-oxidante-antioxidante (BPA) a fost efectuată prin metoda descrisă de Toloue Pouya V. și coaut. [9], modifi cată de Pantea V. și coaut.

Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată, utilizând programele *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Resultate și discuții.

Copiii din studiu cu DBP (41 copii) au avut vârsta medie de $1,2 \pm 0,12$ ani, cu valori *minimum* - 0,17 ani, *maximum* – 2,8 ani, comparativ cu copiii fără DBP (40 copii) - $1,28 \pm 0,93$ ani, cu valori *minimum* - 0,17 ani, *maximum* – 2,92 ani, F stat = 0,048, Tstat = 0,22, $p > 0,05$ (figura 1).

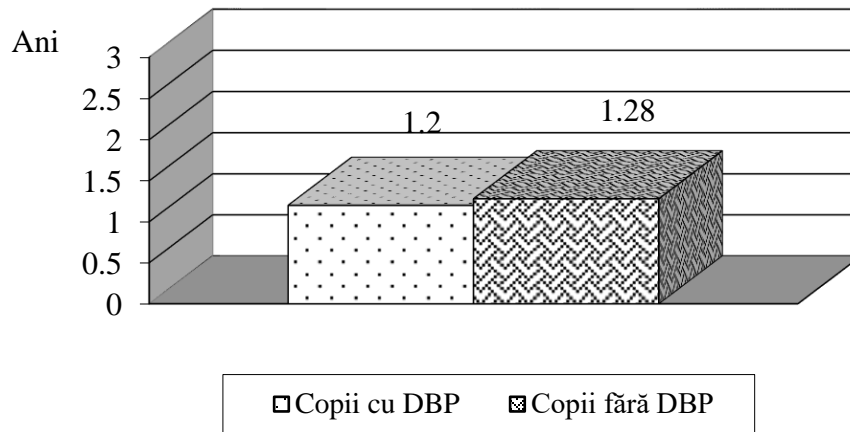


Figura 1. Vârsta medie la copiii născuți prematuri din studiu

Copiii cu DBP au fost divizați în funcție de sex cu predominarea băieților (63,4%: 95% CI 46,9 - 77,9) și fete 36,6%: 95% CI 22,1 - 53,1 cu un raport egal în lotul copiilor fără DBP băieții:fete în 50%: 95% CI 33,8 - 66,2, respectiv $\chi^2 = 1,48$, $p > 0,05$ (figura 2).

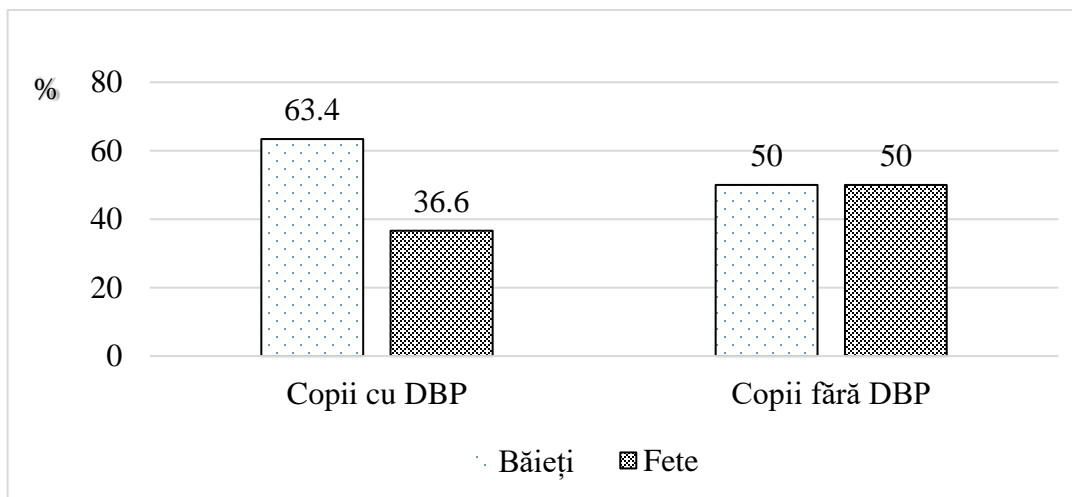


Figura 2. Apartenența de sex la copiii din loturile de studiu

S-a identificat majorarea de 4,86 ori ($p < 0,001$) a activității prooxidante totale la copiii prematuri cu DBP comparativ cu cei fără afectare pulmonară, fenomen ce relevă intensificarea producerii și acumularea prooxidanților de diferită natură, care poate amplifica procesele de oxidare cu SRO/SRN până la nivel de stres oxidativ/nitrozativ.

Tabelul 1. Statusului prooxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Indicii	Loturi de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Activitatea prooxidantă totală (APT), $\mu\text{M/L}$	Lot bază (n=41 copii)	138,2	38,8	30	130,6	216	117,2	Fstat = 14,5, $p < 0,0001$
	Lot control (n=40 copii)	28,4	14,3	11,7	26,8	109,1	24,6	
Dialdehidei malonice (DAM), $\mu\text{M/L}$	Lot bază (n=41 copii)	33,1	8,9	18,3	31,8	55,4	25,4	Fstat = 6,5, $p < 0,0001$
	Lot control (n=40 copii)	20,4	8,2	12,9	19,1	66,8	17,3	
Oxid nitric (ON) $\mu\text{M/L}$	Lot bază (n=41 copii)	57,13	4,8	49,6	57,4	66,7	59,7	Fstat = 7,9, $p < 0,00001$
	Lot control (n=40 copii)	64,9	3,8	55,8	65,1	74,4	59,7	

Notă: Variabilele sunt prezentate drept Mean \pm SD; APT – activitatea prooxidantă totală; NO – oxidul nitric; DAM – dialdehida malonică.

Valorile activității prooxidante totale (APT), la copiii cu DBP (41 copii) este semnificativ crescută egală cu $138,2 \pm 6,1 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația APT la copiii fără DBP (40 copii) egală cu $28,4 \pm 2,3 \mu\text{M/L}$, Fstat = 14,5, $p < 0,0001$ (tabelul 1).

Dialdehida malonică (DAM), la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $33,1 \pm 1,39 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $18,3 \mu\text{M/L}$, *median* – $31,8 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $55,4 \mu\text{M/L}$, *mode* – $25,4 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația DAM la copiii fără DBP (40 copii) care are valori de $20,4 \pm 1,3 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $12,9 \mu\text{M/L}$, *median* – $19,1 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $66,8 \mu\text{M/L}$, *mode* – $17,3 \mu\text{M/L}$), și prezintă o diferență semnificativă între loturi (Fstat = 6,5, $p < 0,0001$) (tabelul 1).

Oxid nitric la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $57,13 \pm 0,75 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $49,6 \mu\text{M/L}$, *median* – $57,4 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $66,7 \mu\text{M/L}$, *mode* – $59,7 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația oxidului nitric la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $64,9 \pm 0,6 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $55,8 \mu\text{M/L}$, *median* – $65,1 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $74,4 \mu\text{M/L}$, *mode* – $59,7 \mu\text{M/L}$), Fstat = 7,9, $p < 0,00001$.

Oxidului nitric este un radical liber extrem de reactiv, cu potențial de deteriorare celulară și tisulară. Rolul oxidului nitric în calitate de modulator al protecției contra leziunilor oxidative sau în rol de antioxidant sunt controversate în literatura de specialitate, relatate mai sus.

Concluzii

- Evaluarea markerilor stresului oxidativ a relevat o tensionare a proceselor oxidative la copiii cu displazie bronhopulmonară prin valorile APT și DAM, care sunt crescute semnificativ și marchează o intensitate înaltă a stresului oxidativ.
- Oxidul nitric la copiii cu DBP este, posibil, redus prin mecanisme de consum în procesele de generare a speciilor reactive de azot.

Bibliografie

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882>
2. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. In: *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12504. doi: 10.3390/ijms222212504. PMID: 34830385; PMCID: PMC8625766
3. Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. In: *Redox Biol*. 2017 Apr;11:91-102. doi: 10.1016/j.redox.2016.11.005. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27889642; PMCID: PMC5126126
4. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood--in health and disease states. In: *Clin Nutr*. 2004 Feb;23(1):3-11. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00097-9. PMID: 14757387
5. Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L., Șîrba O., Pantea V. Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. Certificat de inovator nr. 5157 din 14.12.2012
6. Liguori, I., et al. Oxidative stress, aging, and diseases. In: *Clinical Interventions in Aging*. 2018, vol. 2018, nr. 13, pp. 757-772. DOI: 10.2147/CIA.S158513
7. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R.H. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 139. - P. 478-486
8. Nelson DL, Lehninger: Principles of Biochemistry. New York: W. H. Freeman and company. 2004. (4th edn). 1119 pp (plus 17 pp glossary), ISBN 0-7167-4339-6
9. Pantea V., Șveț I., Tagadiuc O., Gudumac V., Andronache L. Procedeu de determinare a balanței pro-oxidante –antioxidante. Certificat de inovator nr. 5669 din 24.10.201