

14. Bruno A., Di Sano C., Simon H.U. et al. Leptin and TGF- $\beta$ 1 Downregulate PREP1 Expression in Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Mature Adipocytes. In: *Frontiers in cell and developmental biology*, 2021, 9, p.700481. doi: 10.3389/fcell.2021.700481.
15. Erickson H.P. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? In: *Adipocyte*, 2013, 2(4), pp.289-293. doi.org/10.4161/adip.26082.
16. Karlas A., Reber J., Liapis E. et al. Multispectral Optoacoustic Tomography of Brown Adipose Tissue. In: *Handbook of experimental pharmacology*, 2019, 251, pp.325-336. doi: 10.1007/164\_2018\_141.
17. Suveică L., Curocichin Gh., Ciobanu N. Tratatamentul hipertensiunii arteriale asociate cu diabet zaharat. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2006, 1(5), pp.143-146.

## STRESUL OXIDATIV ȘI ROLUL SĂU ÎN DECLANȘAREA ȘI EVOLUȚIA INFLAMAȚIEI ȘI SINDROMULUI METABOLIC

**Vasile Fedaș<sup>1</sup>**, dr. șt. med.

**Ion Mereuță<sup>1</sup>**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Anolie Baciu<sup>1,3</sup>**, dr. șt. biol., conf. cerc.

**Vitalina Ojovan<sup>2</sup>**, doctorandă

**Liudmila Listopadova<sup>3</sup>**, doctorandă

**Lilia Poleacova<sup>1</sup>**, dr. șt. biol.

<sup>1</sup>Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>3</sup>Universitatea de Stat din Transnistria „T.G. Șevcenco”

vasilefedash@gmail.com

### *OXIDATIVE STRESS AND ITS ROLE IN THE INITIATION AND DEVELOPMENT OF INFLAMMATION AND THE METABOLIC SYNDROME*

*Upon activation of oxidative stress, immune cells begin to form free radicals. The synthesis of reactive oxygen species contributes to the development of the inflammatory state. Increased oxidative stress and decreased*

*antioxidant defenses lead to mitochondrial DNA damage and adenosine triphosphate (ATP) depletion. Long-term and constant exposure to free radicals is accompanied by massive damage to molecules. This induces the activation of programmed cell death; in the plasma, the number of mitochondrial fragments increases, which are inducers of the systemic inflammatory response.*

Chimistul american Moses Gomberg în 1900, în timp ce făcea experimente cu substanțe organice, a obținut accidental radicali liberi și a devenit faimosul fondator al chimiei radicalilor liberi. Deteriorarea macromoleculilor și a celulelor sub influența radicalilor liberi se numește stres oxidativ. Speciile reactive de oxigen (ROS) sunt primii radicali, care apar în timpul oxidării radicalilor liberi. Cele mai frecvente forme de activitate a oxigenului sunt anionul radical superoxid, radicalul hidroxil, oxigenul unic și peroxidul de hidrogen, în timp ce cel mai frecvent proces de formare a radicalilor liberi din materialele biologice este peroxidarea lipidelor și a proteinelor. Reacțiile cu radicali liberi stau la baza funcționării normale a unei celule, fiind necesare pentru formarea enzimelor, activarea factorilor de transcripție, oxidarea xenobioticelor și protecția bactericidă. În plus, ei participă la exprimarea genelor, transduce semnale hormonale și celulare și, de asemenea, reglează procesele de reproducere celulară.

Astfel, speciile reactive de oxigen și speciile reactive de azot sunt produse în mod natural în corpul uman, fiind produse secundare cheie în procesul metabolic. Radicalii liberi sunt menținuți în limite fiziologice de către antioxidanți. Pentru funcționarea normală a celulelor, este necesar un echilibru între protecția antioxidantă și oxidarea radicalilor liberi. Când cantitatea de radicali liberi depășește activitatea de apărare antioxidantă, se formează o afecțiune numită stres oxidativ [1]. Efectul patologic al radicalilor liberi este deteriorarea ADN-ului, peroxidarea lipidelor și a proteinelor [2, 3].

Depunerea periferică de grăsime în cavitatea abdominală și în zona organelor interne duce la dezvoltarea lipotoxicității, care este unul dintre principalii protagoniști ai stresului oxidativ [4]. Acesta, ca și procesele pro-inflamatorii sunt strâns legate între ele. O creștere a nivelului de citokine proinflamatorii duce la activarea complexului NADPH oxidază. El este localizat pe membranele plasmactice ale celulelor și în unele organite, fiind sursa primară a speciilor reactive de oxigen [4].

Nivelul stresului oxidativ în obezitate a fost evaluat prin conținutul din țesuturile produsului de peroxidare lipidică precum malondialdehida, cât și produsele de peroxidare a proteinelor precum grupările carbonil. Nivelurile de glutatation total, oxidat și redus, ceruloplasmină și superoxid-dismutază au fost aleși ca indicatori ai stării sistemului antioxidant. S-a constatat o scădere a nivelurilor unor antioxidanți, cu o creștere simultană a nivelurilor altora, datorită cărui fapt se păstrează activitatea generală a proceselor de oxidare a radicalilor liberi, vitală pentru homeostazia structurală. Astfel, datele obținute indică perturbări ale sistemului de peroxidare și dezvoltarea stresului oxidativ la femeile obeze [5].

Patogeneza acestui proces adipocitar în SM rămâne în mare parte un mister. În 2003 I. Talior și colab. [6] au arătat, că stresul oxidativ al adipocitelor izolate de la șoareci cu SM este observat numai în prezența glucozei – hiperglicemia poate provoca stresul oxidativ. Se presupune, că în calitate de cauză a lui în SM ar putea fi o creștere a conținutului de acizi grași liberi din sânge și țesuturi. S-a stabilit că TNF $\alpha$ , al cărui nivel este crescut în sângele pacienților cu SM, poate provoca un stres oxidativ în adipocite [7].

Eriksson J.W. [8] a emis ipoteza, că stresul cronic este cauza principală a rezistenței la insulină și a dislipidemiei în SM. Această ipoteză este susținută și de unele observații clinice.

S-a dovedit, că o activitate mai mare de superoxid-dismutază în țesutul cerebral al șoarecelui este asociată cu o durată de viață mai lungă. Durata de viață a diferitelor celule ale corpului uman depinde, de asemenea, de conținutul acestei enzime din ele: cu cât este mai mare cantitatea sa, cu atât celulele trăiesc mai mult. Activitatea sistemelor antioxidante în celulele creierului persoanelor în vârstă este de 2 ori mai mică decât cea a tinerilor [9]. Conform datelor disponibile, activitatea glutatation-peroxidazei deja în stadiile incipiente ale patologiei vasculare a creierului este redusă cu aproape jumătate în comparație cu cea sănătoasă și tinde să scadă pe măsură ce boala progresează.

Principalele ținte ale stresului oxidativ sunt proteinele, lipidele și ADN/ARN, iar modificările aduse acestor molecule pot crește șansele de mutație. Producția excesivă de ROS/AFA, în special pe o perioadă lungă de timp, poate provoca deteriorarea structurii și funcției celulare și la fel mutații somatice și transformări preneoplazice și neoplazice. Prin urmare, producția excesivă de ROS în celule și țesuturi poate fi dăunătoare dacă nu este oprită la timp [10]; în viitor, ea poate provoca daune ireversibile

celulelor, ducând la moartea celulară ca urmare a proceselor necrotice și apoptotice [11].

Se știe, că inflamația este un mecanism natural de apărare împotriva agenților patogeni și se asociază cu multe boli patologice, cum ar fi infecțiile microbiene și virale, expunerea la alergeni, radiații și substanțe chimice toxice, boli autoimune și cronice, obezitate, consum de alcool, fumat și un risc ridicat de diete calorice. Multe boli cronice asociate cu producția crescută de ROS duc la stres oxidativ și la diverse oxidări ale proteinelor. În plus, oxidarea proteinelor este transformată în eliberarea moleculelor de semnal inflamator, iar peroxiredoxina 2 (PRDX2) a fost recunoscută ca un semnal inflamator important [12].

Legătura dintre stresul oxidativ și inflamație a fost documentată de mulți autori. Dovezile sugerează că stresul oxidativ joacă un rol patogen în bolile asociate cu inflamația cronică. Deteriorarea cauzată de stresul oxidativ, cum ar fi proteinele oxidate, produsele de glicare și peroxidarea lipidelor, duc la degenerescența neuronală în bolile cerebrale. ROS generat în țesuturile cerebrale poate modula conexiunile sinaptice și nonsinaptice între neuroni, ceea ce generează neuroinflamarea și moartea celulară, apoi la procese neurodegenerative și pierderea memoriei [13]. Stimulii inflamatori declanșează eliberarea de PRDX2, o enzimă intracelulară redox omniprezentă. Odată eliberată, ea acționează ca un mediator redox al inflamației și activează macrofagele pentru a produce și elibera TNF- $\alpha$ . Legarea oxidativă a GSH (tripeptid glutation) la proteina PRDX2 are loc înainte sau în timpul eliberării PRDX2, care este implicată în reglarea imunității. Salzano și colab. [14] au identificat PRDX2 printre proteinele glutationilate sintetizate in vitro de macrofage stimulate de LPS. În plus, PRDX2 face parte, de asemenea, din cascada inflamatorie și poate induce eliberarea TNF- $\alpha$  de către macrofage. În răspunsul inflamator clasic, citokinele sunt sintetizate, dar PRDX2 nu afectează sinteza proteinelor mediată de mRNA sau lipozaharide (LPS), deși există în mod constant în macrofage, dar la un nivel mai scăzut decât atunci când este stimulat de LPS, și mai apoi este eliberat în formă oxidată. Acest studiu a concluzionat, că macrofagul PRDX2 și tioredoxina (TRX) pot modifica starea redox a receptorilor de suprafață celulară și pot promova inducția inflamatorie, oferind o țintă terapeutică potențial nouă pentru bolile inflamatorii cronice.

Stresul oxidativ excesiv cauzează leziuni severe celulelor creierului în DZ [15]. Studiile au relevat că peroxidarea lipidică mai mare, nivelurile

de nitriți, malondialdehida și starea oxidativă totală au fost mai scăzute în enzimele marker antioxidante din creierul șobolanilor diabetici. Mai mult, studiile au arătat că stresul oxidativ indus de DZ crește nivelurile de citokine inflamatorii precum TNF- $\alpha$  și interleukina-6 (IL-6) [16] și activează, de asemenea, molecule inflamatorii VCAM-1 și NF- $\kappa$ B [16], ceea ce duce la degenerescența neuronală și la encefalopatia diabetică.

Interacțiunea polifenolilor cu oxidul de azot-sintază (NOS) poate modula producția de NO. Xantinaoxidaza (CO) este considerată o sursă cheie de radicali liberi și s-a demonstrat, că anumite flavonoide, precum quercetina, silibina și luteolina, inhibă această activitate. Flavonoidele pot reduce, de asemenea, activitatea peroxidazei și pot inhiba eliberarea radicalilor liberi de către neutrofile și activarea acestor celule de către  $\alpha$ 1-antitripsina [17]. S-a demonstrat la fel, că diferiți polifenoli modulează activitatea enzimelor care metabolizează acidul arahidonic, cum ar fi cicloxygenaza (COX), lipoxigenaza (LOX) și NOS. Inhibarea acestor enzime reduce producția de AA, prostaglandine, leucotriene și NO, care sunt unii dintre mediatorii inflamatori cheie.

Polifenolii pot afecta sistemele de semnalizare enzimatică și inflamatorie, cum ar fi tirozina și serin-teonin kinaza. Se știe că aceste enzime sunt implicate în procesele de activare a celulelor, cum ar fi proliferarea celulelor-T, activarea limfocitelor B sau producerea de citokine de către monocitele stimulate. Se cunoaște, că genisteina este un inhibitor specific al tirozin-kinazei. Acest compus este implicat în unele efecte antiinflamatorii, deoarece proliferarea celulelor T este însoțită de fosforilarea tirozinei a anumitor proteine. Polifenolii afectează și procesele secretoare ale celulelor inflamatorii. Acești polifenoli inhibă, de asemenea, eliberarea acidului arahidonic din membranele celulare [18].

Mecanismele moleculare ale activității antiinflamatorii a polifenolilor includ inhibarea enzimelor pro-inflamatorii (COX-2, LOX și iNOS), inhibarea NK- $\kappa$ B și activarea proteinei-1 (AP-1), activarea enzimelor antioxidante detoxifiante și activarea proteinkinazei activate cu mitogen a protein kinazei-C și a factorului nuclear legat de eritroid 2 [19].

Proprietățile antioxidante ale polifenolilor sunt utile în inflamație și carcinogeneză. S-au observat efecte benefice ale unei diete bogate în polifenoli, precum fructele, legumele, cacao, ceaiul și vinul, care pot avea efecte pozitive la om. Mai mult, s-a demonstrat că consumul a mai mult de trei căni de ceai pe zi reduce riscul de BCV cu 11%, în timp ce consumul

adecvat de vin roșu este asociat cu o reducere cu 32% a riscului de boli cardiovasculare.

Stresul oxidativ activează mulți dintre mediatorii inflamatori implicați în mai multe boli cronice. Dovezile clinice sugerează că stresul oxidativ și inflamația asociate cu producția excesivă de ROS sunt probabil o componentă importantă în dezvoltarea bolilor, inclusiv a bolilor cronice însoțite de inflamație.

Numeroase studii pe modele de animale și celule indică faptul că aportul alimentar de polifenoli poate fi util ca tratament adjuvant pentru prevenirea și tratamentul unor astfel de boli.

### Referințe bibliografice

1. Brand-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. In: *Lebensmittel-Wissenschaft und Tehnologies*, 1995, No 28, pp.25-30.
2. Stratulat S. Stresul oxidativ la pacienții cu sindromul metabolic în dependență de dereglarea metabolismului glucidic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015, Nr. 1(46), pp.128-133.
3. Tocan A., Țurcan S. Stresul oxidativ și polimorfismul genetic al sistemului antioxidant în colita ulcerativă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017, Nr. 3(55), pp.16-20.
4. Agarwal A., Aziz N., Rizk B. *Studies on Women's Health*. Humana Press, NewYork. 2013, pp.33-60. In: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-62703-041-0>. (accesat: 17.08.2023).
5. McGarry T., Binniecka M., Veale D.J., Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. In: *Free radical biology & medicine*, 2018, Vol.125, pp.15-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042.
6. Puchalska P., Crawford P.A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. In: *Cell metabolism*, 2017, No 25, pp.262-284.
7. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. In: *Immunity*, 2017, No 47(3), pp.406-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
8. Di Costanzo G.G., Tortora R., Morisco F. et al. Impact of Diabetes on Outcomes of Sorafenib Therapy for Hepatocellular Carcinoma. In: *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, 2017, No 12(1), pp.61-67. doi: 10.1007/s11523-016-0454-5.

9. Фархутдинова Л.М. Окислительный стресс. История вопроса. В: Вестник Академии наук РБ, 2016, Т. 20, № 1, с.42-49.
10. Capurso C., Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. In: *Vascular pharmacology*, 2012, No 57(2-4), pp.91-97. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.003.
11. Isacowitz R. Pilates. 2nd Edition. Champagn: Human Kinetics, 2014.
12. Natividad J.M., Agus A., Planchais J. et al. Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. In: *Cell Metab.*, 2018, No 28(5), pp.737-749.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.001.
13. Parmenter B.H., Croft K.D., Hodgson J.M., et al. An overview and update on the epidemiology of flavonoid intake and cardiovascular disease risk. In: *Food & function*, 2020, No 11(8), pp.6777-6806. doi: 10.1039/d0fo01118e.
14. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Pharmacologic therapy for cardiovascular risk reduction in patients with the metabolic syndrome. In: *Current pharmaceutical design*, 2014, No 20(31), pp.5025-5038. doi: 10.2174/1381612819666131206111721.
15. Saltiel AR. J. Insulin signaling in health and disease. In: *Investigación clínica*, 2021, No 131(1), p. e142241. doi: 10.1172/JCI142241.
16. Camacho-Barcia L., Munguía L., Lucas I. Metabolic, affective and neurocognitive characterization of metabolic syndrome patients with and without food addiction. Implications for weight progression. In: *Nutrients*, 2021, No 13(8), p.2779. doi: 10.3390/nu13082779.
17. Barbara G., Barbaro M.R., Fuschi D. et al. Corrigendum: Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. In: *Frontiers in nutrition*, 2021, No 8, p.790387. doi: 10.3389/fnut.2021.790387.
18. Aryaeian N., Sedehi S.K., Arablou T. Polyphenols and their effects on diabetes management: A review. In: *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 2017, No 31, p.134. doi: 10.14196/mjiri.31.134.
19. Fetco-Mereuță D., Matcovschi S., Grib L., Negară A., Dumitraș T. Clinical and paraclinical considerations in SARS-COV-2 penumonia in obese patients. În: *Culegerea de rezumate ale Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, 20-22 octombrie 2021. Chișinău, 2021, p.112.