

STRESUL OXIDATIV ÎN PROGRESIA BOLII RENALE CRONICE LA COPII

CZU: 616.61-002.1-036.12:612.015.32-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.4-67.05>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Angela CIUNTU**E-mail: angela.ciuntu@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4249-3555>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Jana BERNIC**E-mail: jana.bernic@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6991-9814>**Tatiana BĂLUȚEL**E-mail: tatianabalutel91@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3853-7391>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

OXIDATIVE STRESS IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASES IN CHILDREN

Summary. Current studies show that the increase in the incidence of Chronic Kidney Disease cannot be fully explained only by risk factors well elucidated in the specialty literature, as knowing that oxidative stress is prevalent in Chronic Kidney Disease patients and is considered to be an important pathogenetic mechanism. Reactive oxygen species, which appear in excess as a result of ischemic, toxic or immune mediator changes, can negatively influence various pathological processes in renal pathology. These processes mainly refer to the pathogenesis of Chronic Kidney Disease or acute kidney injury. There are at least two pathophysiological mechanisms by which oxidative stress is formed in renal pathology, and then their damaging effects can cause, maintain or aggravate the cause of the condition. Following the initiation of inflammatory processes, the progression of renal damage is accelerated, with the eventual damage to all nephron structures as well as the interstitial space. The main sources of reactive oxygen species are mitochondria, but other cellular organelles may also be involved. Oxidant radicals produce oxidation of proteins, lipids, modification of nucleic acids with destruction of cell membranes, induction of apoptosis and lysis of kidney tissue. It is shown that free radicals are normally annihilated by superoxide dismutase – the antioxidant enzyme. There are several biomarkers that can be evaluated to detect oxidative stress and antioxidant status in patients with chronic kidney disease. Their determination in the context of a complex examination represents an informational support in the elucidation of pathogenetic mechanisms with the implementation of non-invasive early diagnosis methods. We reviewed the Chronic Kidney Disease literature to see if the guidelines and data are reliable enough to justify a particular approach.

Keywords: Chronic Kidney Disease, oxidative stress, biomarkers, physiopathological mechanism, children.

Rezumat. După cum arată studiile actuale, creșterea incidenței Bolii Cronice Renale nu poate fi pe deplin explicată numai prin factorii de risc bine elucidați în literatura de specialitate, și anume că stresul oxidativ este caracteristic pentru pacienții respectivi și reprezintă un mecanism patogenetic important. Speciile reactive ale oxigenului, care apar în exces în urma unor modificări ischemice, toxice sau de mediatori imuni pot influența negativ diferite procese ale patologiei renale. Aceste procese se referă mai ales la patogenia Bolii Cronice Renale sau la leziuni renale acute. Există cel puțin două mecanisme fiziopatologice prin care se formează stresul oxidativ în patologia renală și în urma cărora efectele lezionale pot provoca, întreține sau agrava afecțiunea. În urma declanșării proceselor inflamatorii se accelerează progresia leziunii renale, cu afectarea în final a tuturor structurilor nefronului, precum și a spațiului interstițial. Sursele principale de specii reactive de oxigen sunt mitocondriile, dar pot fi implicate și alte organite celulare. Radicalii oxidanți provoacă oxidarea proteinelor, lipidelor, modificarea acizilor nucleici cu distrugerea membranelor celulare, inducerea apoptozei și liza țesutului renal. Este demonstrat că radicalii liberi în mod normal sunt anihilați de superoxid-dismutaza – enzima cu efect antioxidant. Există câțiva biomarkeri pentru a detecta stresul oxidativ și starea antioxidantă la pacienții cu boală cronică renală. Determinarea lor în contextul unui examen complex reprezintă un suport informațional în elucidarea mecanismelor patogenetice cu implementarea metodelor de diagnostic precoce neinvaziv. Am analizat literatura de specialitate pentru Boala Renală Cronică (BRC) având ca scop să vedem dacă ghidurile și datele sunt suficient de fiabile pentru a justifica o anumită atitudine.

Cuvinte-cheie: Boală Renală Cronică, stres oxidativ, biomarkeri, mecanism fiziopatologic, copii.

INTRODUCERE

Studiile în domeniu au demonstrat că Boala Cronică Renală (BCR) reprezintă o afecțiune progresivă care se soldează în cele din urmă cu pierderea funcției renale și necesitatea terapiei de substituție renală (TSR). Complicațiile BCR la copii au drept consecință creșterea numărului de decese, de afecțiuni cardiovasculare, de caracter cognitiv, anemie, tulburări minerale osoase, fracturi etc. [1]. Mulți copii pot dezvolta stadiul terminal al BCR până la vârsta de 20 de ani, iar numărul de decese atinge rate de 30-50 de ori mai mari decât în cadrul populației pediatrice generale [2; 3].

La copii, printre cauzele principale ale BCR se numără anomaliile congenitale ale rinichilor, tractului urinar, urmate de sindromul nefrotic steroid rezistent, glomerulonefrita cronică și ciliopatiile renale [4; 5]. Totuși, chiar dacă la ora actuală nefrologia pediatrică deține o informație amplă despre cauzele posibile ale BCR, rolul stresului oxidativ (SO) în mecanismele patogenetice și în progresia maladiilor renale reclamă în continuare studii aprofundate [6].

SO reprezintă un dezechilibru dintre radicalii oxidanți și capacitatea sistemului antioxidant de metabolizare a acestora [7]. Moleculele pro-oxidante includ specii reactive de oxigen (SRO) și specii reactive de azot (SRA) generate în urma proceselor fiziologice și în mod normal neutralizate de către mecanismele de apărare antioxidantă [8; 9]. În ultimele decenii, au fost efectuate un șir de investigații clinice, experimentale și teoretice în vederea studierii SO la pacienții cu BCR. SO este considerat pe scară largă un complex de reacții biochimice care influențează progresia leziunilor celulare și deteriorarea funcției renale, precum și asocierea comorbidităților sistemice majore, inclusiv insuficiența cardiovasculară [10].

Indiferent de etiopatogenia BCR, inflamația cronică este catalogată atât drept cauză, cât și consecință a patologiei glomerulare și tubulointerstițiale [11; 12; 13]. Astfel, inflamația și stresul oxidativ sunt antrenate într-un mecanism de feedback pozitiv, în care se amplifică reciproc [11; 14; 15]. Stresul oxidativ induce inflamația prin activarea factorului nuclear kappa-amplificator de lanț ușor al celulelor B activate (NF-kB) cu producția ulterioară de citokine (interleukina [IL]-1a, IL-1b, IL-6, factorul de necroză tumorală [TNF- α]) asociată cu scăderea progresivă a ratei filtrării glomerulare (RFG) estimată. Datele unui studiu de cohortă despre BCR au arătat că IL-6 circulantă și receptorul TNF α sunt asociați cu incidența leziunilor renale, ultimul fiind asociat independent cu o pierdere mai rapidă a funcției renale [16; 17]. Un

mecanism suplimentar al acțiunii oxidative renale este realizat prin oxidul nitric (NO) și produsele finale de nitriți sintetizate în celulele granulare în glomerulonefrită, prin complexe imune. Aceștia provin mai ales din macrofagi.

Efectele negative ale dezechilibrului redox afectează toate elementele structurale renale, de la sistemul circulator, compartimentele proprii glomerulare, tubii renali, până la țesutul interstițial. Efectul multidirecțional al SRO are ca rezultat o perturbare a funcției excretorii pe fiecare segment al nefronului, ceea ce împiedică menținerea homeostaziei intra-sistemice și provoacă acumularea de produse metabolice. Sunt de asemenea perturbate mecanismele de reglare renală: feedback-ul tubulo-glomerular, reflexul miogen în arteriola aferentă și sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Toate acestea fac imposibilă compensarea tulburărilor hidro-electrolitice și acido-bazice, intensificând în continuare stresul oxidativ [18].

SURSELE DE SPECII REACTIVE DE OXIGEN

În funcție de mecanismul de producere, distingem patru tipuri ale stresului oxidativ: (I) stresul oxidativ clasic; (II) stresul clorurat; (III) stresul nitrozativ și (IV) stresul carbonilic [19].

Speciile reactive de oxigen se formează la nivelul mitocondriilor, peroxizomilor, reticulului endoplasmatic și al altor organite intracelulare. Dintre acestea organite anume mitocondriile sunt cele care generează aproximativ 90 % din SRO celular. Procesul respectiv are lor prin intermediul enzimelor citocrom oxidazei mitocondriale, cum ar fi citocromul P450 [19]. Astfel, întrucât rinichiul este un organ cu consum energetic înalt, energia dată fiind obținută preponderent prin metabolism aerob în urma procesului de fosforilare oxidativă la nivelul mitocondriilor, orice disfuncție mitocondrială va avea un impact negativ asupra funcției celulelor renale [20; 21]. Supraproducția de specii reactive de oxigen mitocondriale (SROmt) este o consecință precoce a leziunilor oxidative. Disfuncția mitocondrială nu doar precedă leziunile renale, ci contribuie la dezvoltarea și progresia BCR, în special din cauza reducerii numărului de copii de ADN mitocondrial, a pierderii potențialului membranei mitocondriale și scăderii producției de adenozin trifosfat [1; 22].

În cursul transportării lor, electronii se „scurg” și interacționează cu oxigenul molecular pentru a forma superoxid (O_2^-) la situsul flavin mononucleotidului al complexului I și ciclul Q al complexului III, care sunt

sursele majore de O_2^- și de peroxid de hidrogen (H_2O_2) în mitocondrii [23]. Sursele endogene de SRO includ enzime celulare, cum ar fi nicotinamida adenin dinucleotid fosfat (NADPH) oxidaza (Nox), xantinoxidaza (XO), oxidazele mitocondriale, ciclooxigenaza, mieloperoxidaza, aminoacid oxidaza, lipoxigenaza și peroxizomii. Nox este o sursă prevalentă de O_2^- [24]. Totodată, pot fi implicate și surse exogene de oxidanți, cum ar fi fumul de țigară, expunerea la ozon, hiperoxia, radițiile ionizante și ionii de metale grele [10; 18; 25].

SRO pot fi clasificate fie ca radicali liberi, fie ca non-radicali. Radicalii liberi includ radicalul anion superoxid (O_2^-), peroxilul (ROO), alcoxilul (RO), oxidul nitric (NO) și radicalul hidroxil (OH). Speciile non-radicale includ peroxinitritul (ONOO⁻), peroxidul de hidrogen (H_2O_2) și acidul hipocloros (HOCl). Ultimul poate induce disfuncție endotelială, scăzând adezivitatea proteinelor matricei extracelulare a celulelor endoteliale și transformând metaloproteinele matriceale în forma lor activă, ceea ce provoacă destabilizarea mediului vascular și tisular din jurul celulelor endoteliale [1; 19].

Majoritatea superoxidului este transformat în H_2O_2 prin intermediul mitocondriilor. H_2O_2 este o moleculă neutră, care poate produce cel mai reactiv și periculos radical – OH. Fosfolipidele și proteinele din membranele celulare activează în primul rând radicalul OH [24].

S-a descoperit că mai multe gene implicate în sistemul de fosforilare oxidativă sunt suprareglate la pacienții cu BCR. Printre acestea se numără cele ale enzimelor Nox, XO și lipoxigenazele, care inițiază producerea de SRO. Mai multe izoforme de Nox au fost implicate în boli renale, inclusiv nefrolitiază, hipertensiune arterială, nefropatie membranoasă, transplant renal și leziune renală acută [10; 26]. Nox4 – izoforma Nox predominantă în rinichi –, acționează ca o sursă majoră de SRO și joacă un rol important în bolile renale cronice, cum ar fi nefropatia diabetică [27]. Creșterea generării de superoxid dependent de Nox a fost raportată la pacienții aflați într-un stadiu incipient de insuficiență renală cronică, fiind demonstrat că aceasta stimulează disfuncția microvasculară în BCR [10].

Compușii oxidativi participă în procesele fiziologice ale celulelor atunci când sunt produși în concentrație scăzută până la moderată, în timp ce o concentrație mai mare provoacă efecte dăunătoare, inclusiv deteriorarea biomoleculilor, cum ar fi ADN-ul, proteinele și lipidele, producerea de citokine pro și antiinflamatorii și activarea uni șir de factori de transcripție induși de stres [10; 24].

MARKERII STRESULUI OXIDATIV

Studiile anterioare au demonstrat nivele înalte de SRO, inclusiv F2-izoprostani plasmatici, produse proteice de oxidare avansată (PPOA), malondialdehidă (MDA) și LDL oxidat (ox-LDL) în stadiile inițiale ale BCR, cu creștere asociată progresiei BCR către stadiul terminal [18; 20].

F2-izoprostanol, produsul final al peroxidării lipidelor și 8-OH deoxiguanozină (8-OHdG), un indice al leziunilor ADN sunt doi biomarkeri folosiți pe larg în scopul evaluării stresului oxidativ sistemic. După cum au constatat H. Melanie și colab., concentrațiile urinare sporite ale acestor biomarkeri la momentul inițial au fost legate de RFG mai mari, un profil mai bun al funcției renale, raportul dintre proteinele urinare și creatinina redus în timp și un risc redus de TSR [28].

XO este izoforma producătoare de radicali oxidativi ai xantin-oxidoreductazei (XOR) [10]. Este o enzimă pro-oxidantă implicată în metabolismul purinelor responsabilă pentru producția de acid uric și SRO. Odată ajunsă în circulație, are capacitatea de a activa celulele fagocitare și de a produce O_2^- și H_2O_2 . De asemenea, poate fi distribuită în țesuturi și interiorizată în celule, prin urmare, poate iniția în continuare leziuni oxidative care exercită efecte patologice la pacienții cu BCR [11]. Activitatea XO este mai mare în plasma pacienților cu BCR decât la persoanele sănătoase [29]. Recent, H. Terawaki și colab. au descris corelațiile între rata filtrării glomerulare estimate (eGFR) și activitatea XO și XOR. Mai mult decât atât, acești cercetători au arătat un nivel mai înalt al XOR redox, raportul dintre XO și XOR total în plasma pacienților cu BCR avansat, indicând rolul său în producția crescută de SRO [30].

PPOA rezultă în urma acțiunii clorurilor pro-oxidante, în special a acidului hipocloros și a cloraminelor, asupra proteinelor din spațiul extracelular. Fluidele extracelulare prezintă o concentrație minimă de enzime antioxidante, de aceea proteinele plasmatică sunt intens expuse acțiunii SRO [1; 12]. Studiile recente au arătat niveluri plasmatică sporite semnificativ de PPOA la pacienții cu progresia insuficienței renale, dar și la pacienții cu alte maladii cronice (boală coronariană, scleroză sistemică, diabet zaharat etc.), demonstrând rolul patogenetic definitoriu al PPOA [19; 31]. Rolul PPOA în contextul injuriei renale este susținut de numeroase studii observaționale experimentale, sugerând că acesta poate fi un marker de predictibilitate a evoluției BCR [28; 31; 32; 33].

La nivel renal, pe membrana podocitelor s-au identificat receptorii care recunosc și mediază răspunsurile celulare ale PPOA – receptorii produșilor finali

de glicozilare avansată (RAGE – *receptor for advanced glycation end products*). Expresia acestor receptori este nesemnificativă, dar crește odată cu creșterea și menținerea „cronică” a nivelurilor înalte de PPOA. Interacțiunea PPOA-RAGE duce la activarea NADPH oxidazei, cu generarea ulterioară de SRO, care prin intermediul upregulării p53, activarea Bax și a caspazei 3 rezultă în apoptoza podocitelor, iar în timp în progresia BCR [33]. Blocarea RAGE prin intermediul imunoglobulinei G anti-RAGE în studii experimentale pe șoareci a rezultat în prevenirea apoptozei induse de către PPOA și ameliorarea albuminuriei.

Studii anterioare au stabilit că efectele celulare ale PPOA sunt mediate și prin intermediul CD36 [32]. Blocarea acestor două tipuri de receptori – RAGE și CD36 –, prin intermediul ARN interferent mic a rezultat în inhibarea marcată a activării sistemului renin-angiotensină de către PPOA [33].

Unii produși finali ai peroxidării lipidelor s-au dovedit a fi mai mult decât markeri de oxidare în BCR. MDA este produsul peroxidării acizilor grași polinesaturați. S-a demonstrat că acesta induce molecule disfuncționale de lipoproteine de înaltă densitate (HDL) și conduce la creșterea morbidității cardiovasculare [20; 34], pe de altă parte se leagă covalent de proteine și acizi nucleici, interferând cu funcțiile lor biologice normale [1].

Ca și în cazul adulților, datele despre copii și adulți tineri cu BCR arată creșterea concentrațiilor de markeri SO, cum ar fi superoxidul mitocondrial și LDL oxidat, homocisteina, precum și o deficiență de superoxid dismutază (SOD) și glutatation redus (GSH) de rând cu progresia bolii. De asemenea, mai multe toxine uremice, asociate cu creșterea SO în BCR, cresc odată cu scăderea funcției renale, cum ar fi F2-izoprostanii, MDA și dimetilarginina asimetrică [8; 35; 36].

Există o corelație între BCR și markerii inflamației, cum ar fi proteina C reactivă de înaltă sensibilitate, (IL-) 6, TNF- α și fibrinogenul. Aceste molecule pot induce stres oxidativ prin mai multe căi de semnalizare. De exemplu, neutrofilele polimorfonucleare (PMN) generează mieloperoxidază (MPO) și activează producția de SRO [11; 37]. S-a descoperit că MPO serică este asociată cu markeri ai inflamației la pacienții cu BCR, posedând capacitatea de a converti H_2O_2 în diferite tipuri de SRO, inclusiv OH, ONOO $^-$, NO $_2$ și HOCl, care la rândul lor pot modifica proteinele, lipidele sau lipoproteinele [38].

O altă sursă de stres oxidativ la pacienții cu BCR este prezența toxinelor uremice care promovează inflamația, precum și SO, prin amorsarea celulelor polimorfonucleare, activând IL-1 β și IL-8 și răspunsul imun înăscut [39].

STRESUL OXIDATIV ȘI FIZIOPATOLOGIA BOLII CRONICE DE RINICHI

Speciile reactive de oxigen mitocondriale sunt capabile să inducă pori de tranziție ai permeabilității mitocondriale, făcând, în consecință, membrana interioară permeabilă pentru moleculele mici. În plus, deteriorarea oxidativă mitocondrială crescută poate duce la eliberarea proteinelor intermembranare în citosol, cum ar fi citocromul C (CytC) [1]. Astfel, creșterea SRO are ca rezultat disocierea factorului proapoptotic CytC de fosfolipidul anionic cardiolipianul, cu detașarea de membrana mitocondrială și eliberarea în cantități crescute în citosol. CytC citoplasmatic formează un apoptozom cu factorul de activare a peptidazei apoptotice-1 și caspaza-9, conducând la scindarea și activarea caspazei-9 și a caspazei-3 și la modificările structurale ale apoptozei, un proces esențial pentru pierderea de țesut funcțional în BCR [20].

Un dezechilibru în producerea de SRO și apărarea antioxidantă perturbă semnalizarea celulară și promovează leziuni ale rinichilor, limitează mecanismele de reparare celulară și accelerează declinul funcțional [28]. Modelele experimentale au evidențiat acțiunea nocivă a SO asupra vaselor sanguine, în special renale [40], cu afectarea glomerulilor sau a spațiului tubulo-interstițial, rezultând o suprasolicitare tubulară și creșterea consumului de oxigen [12; 41]. În particular, SRO, în special O $_2^-$, provoacă inactivarea sau deficitul de NO, un antioxidant important care menține funcția renală prin creșterea fluxului sanguin renal, creșterea presiunii natriuretice, reglarea funcției tubulare și menținerea homeostaziei fluidelor și electroliților [24].

O consecință importantă a stresului oxidativ în BCR este disfuncția endotelială și progresia altor complicații, precum ateroscleroza, anemia și amiloidoza [19]. Mai multe modificări calitative ale LDL, cum ar fi carbamilarea crescută, formarea de produse finale avansate de glicajie (AGE) la pacienții dializați, conduc la disfuncție endotelială, agregare plachetară, expresie de metaloproteinaze și trombogeneză [42].

SRO poate modifica direct funcția proteinelor prin formarea de aminoacizi oxidați [26; 39]. S-a demonstrat că AGE apar în depozitele de microglobuline beta2 ale pacienților cu hemodializă (HD) pe termen lung, sugerând că stresul oxidativ promovează amiloidoza drept consecință a denaturării proteinelor [43].

Efectele SO asupra acizilor nucleici produc modificări ale bazelor azotate, legături încrucișate covalente și rupturi monocatenare și duble. Dintre bazele ADN-ului, guanina este deosebit de sensibilă la reacțiile oxidative, generând produși oxidați, inclusiv 8-hidroxi-20 deoxiguanozină (8-OH-dG), unul din-

tre cei mai abundenți produși oxidativi ai acizilor nucleici [17].

Formarea de SRO sau modificări ale producerii de SRO pot apărea atât în cortexul renal, cât și în zona medulară, cu acumularea de proteine ale matricei extracelulare, lezarea podocitelor, expansiunea mezangială, hipertrofia glomerulară, disfuncția endotelială, fibroza tubulointerstițială și glomeruloscleroza [8; 44], compromițând funcția renală și stimulează progresia bolii [8; 10; 45]. Lezarea rinichilor provoacă inflamație și recrutează macrofage și leucocite, ceea ce conduce la o „explozie oxidativă” și la supraproducția de SRO ce urmează să declanșeze o reacție inflamatorie în lanț prin secretarea de citokine, chemokine și eicosanoide. S-a demonstrat că citokinele și mediatorii inflamatori, cum ar fi TNF- α , factorul de creștere transformator β și ILs, modulează RFG, fluxul sanguin renal și excreția de sodiu. În plus, SO activează NF- κ B, responsabil pentru exprimarea genelor mediatore inflamatorii. SO afectează fosforilarea și degradarea I- κ B, o proteină inhibitoare care menține NF- κ B într-o stare inactivată și are drept urmare activarea NF- κ B. Prezența antioxidanților inhibă activarea NF- κ B de către SRO. Pacienții cu BCR în stadiu avansat au niveluri ridicate de markeri de inflamație, cum ar fi proteina C reactivă, TNF- α și IL-6, precum și markeri de stres oxidativ, cum ar fi carbonilii proteinelor plasmatică și izoprostanii F2, susținând legătura dintre inflamație și stresul oxidativ în patogeneza bolii [10].

Într-un final, SO afectează microcirculația glomerulară. O_2^- determină contractia celulelor musculare netede vasculare (VSMC), în timp ce, în celulele endoteliale, afectează sintetaza endotelială de oxid nitric (eNOS). Acesta din urmă determină prevalența vasoconstrictorului local (angiotensina II și endotelina 1) și provoacă în final ischemie glomerulară [18]. În mezangiu, producția excesivă de SRO stimulează cascadele de semnalizare asociate cu protein kinaza C (PKC), protein kinaza B (PKB/Akt) și kinaza c-Jun N-terminal (JNK), ceea ce are ca rezultat transformarea fenotipică în fibroblaste [6; 18]. În plus, SRO stimulează expresia genei receptorului pentru transformarea factorului de creștere-beta (TGF- β) pe suprafața celulelor mezangiale și a celulelor endoteliale, în consecință se produce creșterea colagenului și sinteza fibronectinei, ce se soldează cu fibroză glomerulară.

Există opinii contradictorii în privința efectului oxidului nitric (NO) și derivaților de azot ai SRO asupra celulelor mezangiale. Unii cercetători au descoperit că acești compuși sunt responsabili pentru supraproducția matricei extracelulare și apoptoza celulelor mezangiale. În plus, stresul oxidativ provoacă autofagia și apoptoza podocitelor și afectează negativ etanșitatea barierei de filtrare glomerulară

Cea mai semnificativă cantitate de SRO se formează la nivelul tubului proximal în urma consumului mare de oxigen necesar pentru producerea de ATP. În tubii renali, SRO, care acționează prin intermediul proteinei TGF și SMAD (*small mothers against decapentaplegic protein* – eng.), în mod similar ca și în glomerul, provoacă sinteza crescută a proteinelor matricei extracelulare, pierderea funcției celulelor tubulare și transformarea fenotipică către fibroblaste. Odată cu pierderea funcției și distrugerea tubilor, se constată un deficit al capacității de excreție renală, retenție de apă, tulburări electrolitice și creșterea acidozei non-respiratorii [18].

FACTORII DE INFLUENȚĂ ASUPRA STRESULUI OXIDATIV

Susceptibilitatea crescută la SO la pacienții cu disfuncție renală poate fi atribuită diferitelor mecanisme. HD, care este în prezent una dintre principalele terapii de substituție renală, este asociată cu creșterea stresului oxidativ [46]. HD, ca o procedură neselectivă, elimină substanțele diluate și are ca rezultat pierderea moleculelor antioxidante, inclusiv a vitaminelor solubile în apă și oligoelementelor. În plus, membranele bioincompatibile ale dializatorului utilizate în HD provoacă producția de SRO prin activarea PMN. PMN-urile activate generează MPO, care este un declanșator cheie pentru activarea SRO și inactivarea oxidului de azot.

După cum arată studiile, creșterea MPO serice este asociată cu markeri atât ai inflamației, cât și ai mortalității la pacienții cu HD [10]. În special, două componente majore ale sistemului HD cauzează stresul oxidativ: membrana dializatorului și urmele de endotoxină din dializat. Concomitent poate exista o pierdere de vitamine antioxidante prin procesul de dializă.

S-a demonstrat că membranele de dializă pe bază de antioxidanți, cum ar fi membranele de celuloză modificată cu vitamina E, îmbunătățesc disfuncția endotelială și cresc LDL oxidat. Recent, s-au publicat rapoarte promițătoare de hemolipodializă folosind vitamina C și vitamina E care conțin lipozomi în dializat pentru a reduce stresul oxidativ indus de dializă [10]. Lipozomii se oxidează și sunt distruși din cauza gradului lor ridicat de nesaturare.

Mecanismele de apărare antioxidantă sunt compromise la pacienții cu disfuncție renală. Captatorul de radicali liberi SOD este inefficient la pacienții renali. Polimorfismul genetic în glutathion-S transferaza, o altă enzimă antioxidantă, accentuează stresul oxidativ la pacienții cu boală cronică renală în stadiul

terminal (BCRST) [47]. Totodată, la pacienții cu BCR au fost raportate niveluri plasmatiche reduse ale enzimelor antioxidante, inclusiv catalaza, glutatión peroxidază (GPx), glutatión intracelular, tiol, seleniu [41; 43]. Există, de asemenea, o deficiență semnificativă și o reglare scăzută a superoxid dismutazei cupru-zinc și superoxid dismutazei mangan în disfuncția renală. Cercetările actuale au demonstrat niveluri serice mai scăzute de glutatión și activitate plasmatică GPx la pacienții cu BCR, asociată, de asemenea, cu o tulburare profundă a sistemului de NO [43]. Studiile au raportat o producție redusă de NO la pacienții cu BCR. Scăderea activității NO și dezactivarea ulterioară de către radicalul anion superoxid crește rezistența vasculară în arterele renale și se manifestă ca nefropatie hipertensivă [10].

Grupele tiol reprezintă o altă verigă importantă a apărării antioxidante. Acestea sunt distribuite atât intracelular, cât și extracelular. Sistemul tiol/disulfide intracelular este reprezentat de către glutatión, glutaredoxin și glutatión reductază, plus tioredoxin și tioredoxin reductază. Componentele respective participă activ în reacțiile de reducere. Tiolii extracelulari, în special cei plasmatici, sunt o componentă importantă a protecției antioxidante, fiind găzduiți în mare parte de către albumina plasmatică umană [48].

Pacienții cu BCR manifestă un deficit sever de vitamina D. Acesta se reduce în continuare prin activitatea scăzută a enzimei 1- α hidroxilaze (CYP27B1), care transformă 25-hidroxivitamină D în forma sa mai activă, 1,25-dihidroxivitamină D. Deficiența vitaminei D cauzează oxidare, inflamație, hipertensiune arterială și hipocalcemie, care conduc la progresia BCR și a bolilor cardiovasculare [10].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor de angiotensină sunt inhibitori foarte eficienți ai activării NADPH oxidazei dependente de angiotensină II și au fost utilizați cu succes în cadrul clinic, în special la pacienții cu BCR/BCRST. Terapia antioxidantă a adus unele îmbunătățiri ale evoluției clinice a BCR. S-a demonstrat eficacitatea administrării N-acetyl cisteinei (NAC) în doze mari [49]. Avantajele utilizării unui antioxidant sunt: dimensiunea moleculară mică ce permite pătrunderea rapidă în celulă, lipsa efectelor adverse la doze mari, proprietatea de epurare a anionului superoxid și capacitatea de a crește rezervele de GSH intracelular. Vitamina E este eficientă în reducerea lipoperoxidării, iar asocierea tocoferolului cu vitamina C asigură o protecție antioxidantă intra și extracelulară net superioară contra anionului superoxid, peroxidul de hidrogen și hidroxi-amoniu, reducând lipoperoxidarea membranelor [50].

Radicalii liberi, fiind specii înalt reactive, au o durată de viață foarte scurtă. Acest fapt face dificilă studiarea lor ca parte componentă a SO. Totuși, datorită acțiunii acestora asupra moleculelor celulare, intensitatea SO poate fi cuantificată prin intermediul produșilor rezultanți. Ei au fost catalogați drept markeri ai SO, fiind evaluați în paralel cu markerii statutului antioxidant [43].

CONCLUZII

BCR rămâne o patologie cu impact deosebit în structura patologiilor renale, în special la copii, prin consecințele extrem de grave cu care se soldează.

Cercetările actuale demonstrează rolul decisiv al SO în declanșarea și susținerea proceselor inflamatorii în cadrul leziunilor renale, iar evaluarea mecanismelor fiziopatologice și a căilor de semnalizare, care rezultă la pierderea funcției renale, capătă interes științific major.

Combinăția dintre stresul oxidativ, inflamația cronică și disfuncția endotelială este recunoscută ca o triadă ce perpetuează cercul vicios bidirecțional dintre BCR și complicațiile sistemice.

Identificarea biomarkerilor care ar putea fi utilizați în practica clinică pentru a monitoriza dezechilibrul oxidativ în BCR va contribui la elaborarea unei strategii intervenționale optime în vederea reducerii stresului oxidativ în leziunile renale.

Studierea markerilor antioxidanți, a mecanismelor de compensare a SO, precum și perfecționarea proceselor de detoxificare extracorporală, hemofiltrarea, hemodializa, sunt la fel de importante pentru ameliorarea evoluției BCR și prevenirea stadiului terminal.

BIBLIOGRAFIE

1. Hasnaa T., Hasnaa Y., Weiwei Xu. Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Their Contribution in Chronic Kidney Disease Progression Through Oxidative Stress, in: *Frontiers in Physiology*. 2021, Volume 12. Article 627837.
2. Reszke R., Pstrusinska K.K., and Szepietowski. J.C. Chronic Kidney Disease-Associated Itch (CKD-ai) in Children – A Narrative Review, in: *Toxins*, 2021, 13: 450.
3. Ahn SY., and Moxey-Mims M. CKD in Children: The Importance of a National Epidemiologic Study, in: *AJKD*. 2018, Vol. 72. Iss. 5.
4. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children, in: *Clin Kidney J*. 2016 Aug., 9(4):583-91.
5. Santos R., Díaz-Anadón L., Ordóñez F. A. Bone Disease in CKD in Children. *Calcified Tissue*, in: *International*. 2021; 108:423-438.

6. Ratliff BB., Abdulmahdi W., Pawar R., Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease, in: *Anti-oxid Redox Signal*, 2016, 25(3):119-146.
7. Ghosh N., Das A., Chaffee S., Roy S., et al. Reactive oxygen species, oxidative damage and cell death, in: *Immunity and Inflammation in Health and Disease: Emerging Roles of Nutraceuticals and Functional Foods in Immune Support*, eds S. Chatterjee, W. Jungraithmayr, and D. Bagchi, (Cambridge, MA: Academic Press). 2018, 45-55.
8. Daenen K., Andries A., Mekahli D. Oxidative stress in chronic kidney disease, in: *Pediatric Nephrology*. 2018.
9. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine, in: *Redox Biol*. 2015, 4:180-183.
10. Verma S., Singh P., Khurana S. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies, in: *Kidney Res Clin Pract*. 2021, 40(2):183-193.
11. Vida C., Oliva C., Yuste C. Oxidative Stress in Patients with Advanced CKD and Renal Replacement Therapy: The Key Role of Peripheral Blood Leukocytes, in: *Antioxidants*. 2021, 10; 1155.
12. Duni A., Liakopoulos V., Roumeliotis S., Peschos D., Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread, in: *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20: 3711.
13. Maraj M., Kusnierz-Cabala B., Dumnicka P., et al. Redox balance correlates with nutritional status among patients with End Stage Renal Disease treated with maintenance hemodialysis, in: *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019, 6309465.
14. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection, in: *Front. Immunol*. 2018, 9, 754.
15. Tucker P.S., Scanlan A.T., and Dalbo V.J. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease, in: *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2015, 806358.
16. Stenvinkel P., Chertow G.M., Devarajan P. Chronic Inflammation in Chronic Kidney Disease Progression: Role of Nrf2, in: *Kidney International Reports*, 2021, 6, 1775-1787.
17. Rapa S.F., Di Iorio B.R., Campiglia P. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease – Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites, in: *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 263.
18. Podkowinska A., Formanowicz D., Kidney C. Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease, in: *Antioxidants*. 2020, 9(8):752.
19. Ling X.C., Kuo K. Oxidative stress in chronic kidney disease, in: *Ren. Replace. Ther*. 2018, 4:53.
20. Small D., Coombes J., Bennett N. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease, in: *Nephrology* 2012;17: 311-321.
21. Evans RG, Smith DW, Lee CJ, Ngo JP, Gardiner BS. What makes the kidney susceptible to hypoxia?, in: *Anat Rec (Hoboken)*. 2020; 303 (10):2544-2552.
22. Irazabal M.V., and Torres V.E. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease, in: *Cells*, 2020, 9:1342.
23. Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandez M.S., Xu Q., and Griendling K.K. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling, in: *Circ*. 2018; Res. 122, 877-902.
24. Ogura Y., Kitada M. and Koya D. Sirtuins and Renal Oxidative Stress, in: *Antioxidants* 2021; 10: 1198.
25. Jena S, Sarangi P, Das U K, et al. Serum α -Klotho Protein Can Be an Independent Predictive Marker of Oxidative Stress (OS) and Declining Glomerular Function Rate in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients, in: *Cureus*, 2022, 14(6): e25759.
26. Holterman CE, Read NC, Kennedy CR. Nox and renal disease, in: *Clin Sci (Lond)* 2015, 128:465-481.
27. Gorin Y, Block K. Nox4 and diabetic nephropathy: with a friend like this, who needs enemies? In: *Free Radic Biol Med* 2013, 61:130-142.
28. Jacobson M.H., Liu M., Wu Y. Oxidant stress and renal function among children with chronic kidney disease: a repeated measures study, in: *Scientific Reports*, 2020, 10:3129.
29. Gondouin B, Jourde-Chiche N, Sallee M, et al. Plasma xanthine oxidase activity is predictive of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease, independently of uric acid levels, in: *Nephron* 2015, 131:167-174.
30. Terawaki H., Murase T., Nakajima A., et al. The relationship between xanthine oxidoreductase and xanthine oxidase activities in plasma and kidney dysfunction, in: *J Clin Exp Nephrol*. 2017, 2:31.
31. Taylor E. M. Optimisation of an Advanced Oxidation Protein Products Assay: Its Application to Studies of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. E. M. Taylor, K. R. Armstrong, D. Perrett et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Volume 2015, Article ID 496271.
32. Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease, in: *Kidney Int Suppl*. 2014;4(1):102-106.
33. Zhou L.L., W. Cao, C. Xie. The receptor of advanced glycation end products plays a central role in advanced oxidation protein products-induced podocyte apoptosis, in: *Kidney Int*. 2012, 82(7):759-70.
34. Yonova D., Trendafilov I., Georgieva I., Oxidative stress in chronic kidney disease (CKD): A mini review, in: *Nephrol Renal Dis*, 2018, Volume 3(3): 1-3.
35. Drozd D, Kwinta P, Sztelfko K, Kordon Z, Drozd T, Łątka M, Miklaszewska M, Zachwieja K, Rudziński A, Pietrzyk JA. Oxidative stress biomarkers and left ventricular hypertrophy in children with chronic kidney disease, in: *Oxidative Med Cell Longev*. 2016:1-8.
36. Chien S-J, Lin I-C, Hsu C-N, Lo M-H, Tain Y-L. Homocysteine and arginine-to-asymmetric dimethylarginine ratio associated with blood pressure abnormalities in children with early chronic kidney disease, in: *Circ J*. 2015, 79:2031-2037.
37. Vida C. de Toda I.M., Garrido A., Carro E., Molina J.A. de la Fuente M. Impairment of Several Immune Functions and Redox State in Blood Cells of Alzheimer's Disease

Patients. Relevant Role of Neutrophils in Oxidative Stress, in: *Front. Immunol.* 2018; 8:1974.

38. Krata N., Zagodzdon R., Foroniewicz B., and Mucha K. Oxidative stress in kidney diseases: the cause or the consequence?, in: *Arch. Immunol. Ther.* 2018, Exp. 66, 211-220.

39. Gyurászová M., Gurecká R., Bábíčková J. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers, in: *Hindawi. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Volume 2020, Article ID 5478708.

40. Modaresi A., Nafar M., Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease, in: *Iran. J. Kidney Dis.* 2015, 9:165-179.

41. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature, in: *Oxidative Med Cell Longev.* 2017, 2017:3081856.

42. Vaxman I, and Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis, in: *Acta Haematol.* 143, 304-311.

43. Sundaram S.P.M., Nagarajan S., and Devi A.J.M. Chronic Kidney Disease—Effect of Oxidative Stress. *Hindawi Publishing Corporation*, in: *Chinese Journal of Biology*, Volume 2014, Article ID 216210.

44. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress, in: *Antioxid Redox Signal.* 2016, 25:657-684.

45. Bin Wang, Zuo-Lin Li, Yi-Lin Zhang, Yi Wen, Yue-Ming Gao. Hypoxia and chronic kidney disease, in: *eBio-Medicine.* 2022, 77:103942.

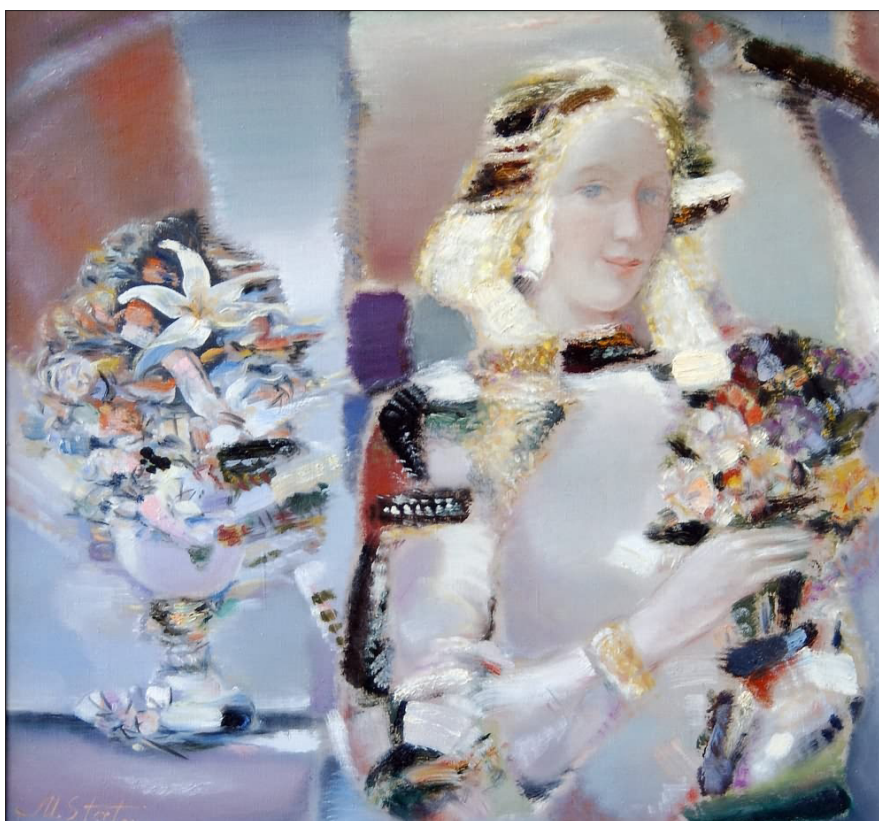
46. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens P.R. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions, in: *Semin. Dial.* 2019, 32, 58-71.

47. Suvakov S., Damjanovic T., Stefanovic A., et al. Glutathione S-transferase A1, M1, P1 and T1 null or low-activity genotypes are associated with enhanced oxidative damage among haemodialysis patients, in: *Nephrol Dial Transplant.* 2013, 28:202-212.

48. Yilmaz M. I., Saglam M., Caglar K., Cakir E., Sonmez A., Ozgurtas T., et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine, in: *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 42-50.

49. Morré D.J. and Brightman A.O. NADH Oxidase of Plasma Membranes, in: *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 1991, 23, 469-489.

50. Xu L., Wang J., Zhang H. Vitamin E Supplementation Enhances Lipid Oxidative Stability via Increasing Vitamin E Retention, Rather Than Gene Expression of MAPK-Nrf2 Signaling Pathway in Muscles of Broilers, in: *Foods.* 2021, 10, 2555.



Mihail Statnii. *Pictorița Nina Șibaev*, 2000, u., p., 66 × 71 cm.