

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.233/.24-007.17-092-053.32(043.2)

FILIMON-CEAHLĂU MARIANA

STATUTUL PROOXIDANT ȘI ANTIOXIDANT ÎN DISPLAZIILE
BRONHOPULMONARE LA COPIII PREMATURI

322.01 - PEDIATRIE și NEONATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:	Șciuca Svetlana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei 322.01 „Pediatrie și neonatologie”
Consultant științific:	Tagadiuc Olga, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” 315.01 „Biochimie medicală”
Autor:	Filimon-Ceahlău Mariana

CHIȘINĂU, 2024

© **FILIMON-CEAHLĂU MARIANA, 2024**

CUPRINS		Pag.
ADNOTARE		5
PEZIOME		6
SUMMARY		7
LISTA ABREVIERILOR		8
INTRODUCERE		9
1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR		14
1.1 Impactul prematurității asupra sănătății pulmonare a copiilor.		14
1.2 Displazia bronhopulmonară – evoluția noțiunii, epidemiologie, factori de risc și patogenie.		16
1.3 Patogenia bolilor bronhopulmonare la nou-născuții prematuri în perioada neonatală timpurie.		19
1.4 Tabloul patologic comparativ al celor două forme de displazie bronhopulmonară.		22
1.5 Rolul inflamației și hipoxiei în DBP.		25
1.6 Stresul oxidativ/nitrozativ și mecanismele de protecție antioxidantă – verigi patogenice ale proceselor patologice pulmonare.		28
1.7 Concluzii la capitolul 1.		37
2. MATERIALE ȘI METODE		38
2.1 Metodologia selectării materialului de studiu.		38
2.1.1. Calculul și caracteristica loturilor de studiu.		38
2.1.2. <i>Design</i> -ul studiului.		41
2.2 Metode de diagnostic utilizate în cadrul studiului.		42
2.2.1 Metode clinice.		42
2.2.2 Pregătirea materialului biologic și metodele biochimice de investigații.		43
Colectarea probelor		
2.2.3. Determinarea indicilor stresului oxidativ.		44
2.2.4. Aprecierea markerilor sistemului antioxidant.		45
2.2.5. Dozarea indicilor hipoxiei/ischemiei.		47
2.2.6. Identificarea nivelului bioelementelor.		48
2.3. Analiza statistică a datelor.		50
2.4 Concluzii la capitolul 2.		54
3. IMPACTUL HIPOXIEI, A STATUTULUI PROOXIDANT, AL SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI ROLUL UNOR BIOELEMENTE ASUPRA SĂNĂTĂȚII RESPIRATORII A COPIILOR CARE AU DEZVOLTAT DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ		55
3.1 Evaluarea clinică a copiilor prematuri cu displazie bronhopulmonară.		55
3.1.1 Impactul antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare		55
3.1.2 Evaluarea clinică a copiilor cu displazie bronhopulmonară.		60
3.2 Modificări ale hipoxiei, al statutului prooxidant și al sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară.		63
3.2.1. Modificările markerilor hipoxiei la copiii cu displazie bronhopulmonară.		64
3.2.2. Modificările markerilor stresului oxidativ și al sistemului antioxidant la		67

copiii cu displazie bronhopulmonară.	
3.3. Impactul modificărilor bioelementelor asupra sănătății respiratorii a copiilor născuți prematuri	70
3.3.1. Modificările conținutului de bioelemente la copiii cu displazie bronhopulmonară	70
3.4 Identificarea riscurilor clinice, a dezechilibrelor redox și ale bioelementelor în patogenia displaziei bronhopulmonare la copii.	73
3.4.1. Analiza corelațională a modificărilor markerilor hipoxiei, stresului oxidativ și al sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară	73
3.4.2. Analiza comparativă a rolului hipoxiei, stresului oxidativ și al sistemului antioxidant în sănătatea sistemului respirator al copiilor cu anamnezic de naștere prematură	76
3.4.3. Analiza corelațională a modificărilor conținutului de bioelemente la copiii cu displazie bronhopulmonară	79
3.5 Aprecierea utilității diagnostice a testelor sistemului pro-oxidant, antioxidant, hipoxiei și microelementelor la copiii cu DBP.	83
3.5.1. Utilitatea markerilor stresului oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară	83
3.5.2. Utilitatea markerilor sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară	96
3.5.3. Utilitatea markerilor hipoxiei la copiii născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară	104
3.5.4. Utilitatea microelementelor la copiii născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară	116
3.6 Concluzii la capitolul 3.	127
CONCLUZII	128
Recomandări practice	129
BIBLIOGRAFIE	130
ANEXE	144
Anexa 1 Valorile medii a parametrilor biochimici la copiii cu displazie bronhopulmonară	144
Anexa 2 Corelațiile la copiii cu DBP și fără DBP	145
Anexa 3 Certificat de inovație	165
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE	166
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	169
CV	170

ADNOTARE

Filimon-Ceahlău Mariana „Statutul prooxidant și antioxidant în displaziile bronhopulmonare la copiii prematuri”, teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024. **Structura tezei:** introducere, 3 capitole, concluzii, bibliografia din 218 surse, 171 pagini text de bază, 64 tabele, 30 figuri și 3 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 23 de lucrări științifice dintre care 10 articole.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, prematuri, statut prooxidant și antioxidant.

Domeniul de studiu: pediatrie. 322.01 „Pediatrie și Neonatologie”

Scopul studiului: evaluarea statutului prooxidant și antioxidant în displazia bronhopulmonară pentru identificarea riscurilor patogenice și evolutive ale afectării pulmonare la copiii prematuri.

Obiectivele: estimarea factorilor de risc și a statutului clinico-paraclinic la copiii cu displazie bronhopulmonară, cu istoric de naștere prematură. Elucidarea impactului hipoxiei și a statutului prooxidant, antioxidant asupra sănătății respiratorii la copiii cu displazie bronhopulmonară. Cercetarea modificărilor bioelementelor la copiii cu displazie bronhopulmonară. Identificarea riscurilor clinice, a dezechilibrelor redox și ale bioelementelor în patogenia displaziei bronhopulmonare la copii. Evaluarea utilității testelor diagnostice a sistemului prooxidant, antioxidant, hipoxiei și bioelementelor la copiii cu DBP.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost realizat un studiu complex, caz-control printr-o abordare etiologică multifactorială a displaziei bronhopulmonare la copiii cu istoric de naștere prematură. Cercetarea a furnizat date noi despre rolul statutului prooxidant și al stresului oxidativ, sistemului antioxidant și al homeostaziei bioelementelor în sănătatea copiilor prematuri fără și cu DBP. Semnificație patogenică pentru DBP au oferit rezultatele studiului stresului oxidativ și al sistemului antioxidant, bioelementelor prin corelarea lor cu gradul de prematuritate, vârstă de gestație și greutatea la naștere.

Semnificația teoretică. Lucrarea a contribuit substanțial la explicarea mecanismelor complexe ale stresului oxidativ, sistemului antioxidant și al modificărilor unor bioelemente în morbiditatea copiilor cu displazie bronhopulmonară, concordându-se cu principiile internaționale de cercetare în domeniul respirologiei copiilor născuți prematur. Rezultatele cercetării au completat principiile teoretice ale patogeniei DBP prin atribuirea unor semnificații concrete sistemului prooxidant și mecanismelor de protecție antioxidantă. Pentru prima dată au fost evidențiate riscurile unor factori prooxidanți și antioxidanți pentru displazia bronhopulmonară și severitatea maladiei. Studiarea stresului oxidativ și a sistemelor antioxidante prin corelație reciprocă, a contribuit la aprofundarea științei pediatrie la compartimentul displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri.

Valoarea aplicativă a studiului. Au fost elaborate dovezi argumentate ale riscurilor patogenice prin stres oxidativ, cu intensificarea hipoxiei celulare la nivel de țesut pulmonar și reducerea valorilor unor bioelemente (Fe, Ca) și protectiv al mecanismelor antioxidante.

Rezultatele științifice vor fi implementate în procesul didactic al studenților, rezidenților, medicilor clinicieni la diverse etape ale instruirii universitare și postuniversitare.

РЕЗЮМЕ

Филимон-Чахлэу Мариана «Проксидантный и антиоксидантный статус при бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинёв, 2024 год. **Структура диссертации:** введение, 3 главы, выводы, библиография из 216 источников, 171 страниц основного текста, 64 таблиц, 30 рисунков и 3 приложений. Полученные результаты опубликованы в 23 научных работ, в том числе 10 статей. **Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, прооксидантный и антиоксидантный статус.

Область исследования: педиатрия. 322.01 «Педиатрия и неонатология».

Цель исследования: оценка прооксидантного и антиоксидантного статуса при бронхолегочной дисплазии для выявления патогенных и эволюционных рисков поражения легких у рожденных преждевременно детей.

Задачи: оценка факторов риска и клинико-параклинического статуса у детей с бронхолегочной дисплазией, имеющих в анамнезе преждевременные роды. Выявление воздействия гипоксии и проксидантного, антиоксидантного статуса на здоровье дыхательной системы у детей с бронхолегочной дисплазией. Исследование изменений биоэлементов у детей с бронхолегочной дисплазией. Идентификация клинических рисков, редокс-дисбалансов и биоэлементов в патогенезе бронхолегочной дисплазии у детей. Оценка полезности диагностических тестов проксидантной, антиоксидантной систем, гипоксии и биоэлементов у детей с БЛД.

Научная новизна и оригинальность. Было проведено комплексное исследование методом «случай-контроль» с многофакторным этиологическим подходом к бронхолегочной дисплазии у детей с историей преждевременных родов. Исследование предоставило новые данные о роли проксидантного статуса и оксидативного стресса, антиоксидантной системы и гомеостаза биоэлементов в здоровье недоношенных детей без и с БЛД. Патогенетическое значение для БЛД предоставили результаты исследования оксидативного стресса и антиоксидантной системы, биоэлементов через их корреляцию со степенью недоношенности, гестационным возрастом и весом при рождении.

Теоретическое значение. Работа в значительной степени способствовала объяснению сложных механизмов окислительного стресса, антиоксидантной системы и изменений некоторых биоэлементов в заболеваемости детей с бронхолегочной дисплазией, соответствующих международным принципам исследований в области респираторной педиатрии у рожденных преждевременно детей. Результаты исследования дополнили теоретические принципы патогенеза бронхолегочной дисплазии, придав значимость конкретным прооксидантным факторам и механизмам антиоксидантной защиты. Впервые были выявлены риски некоторых проксидантных и антиоксидантных факторов для бронхолегочной дисплазии и тяжести заболевания. Изучение окислительного стресса и антиоксидантных систем, коррелирующих с факторами риска, способствовало углублению научных знаний в педиатрической науке в области пневмологии у рожденных преждевременно детей.

Практическая ценность исследования. Были разработаны аргументированные доказательства патогенетических рисков оксидативного стресса с усилением клеточной гипоксии на уровне легочной ткани и снижением значений некоторых биоэлементов (Fe, Ca) и защитного действия антиоксидантных механизмов. Научные результаты будут внедрены в учебный процесс студентов, резидентов, клинических врачей на различных этапах университетского и последипломного обучения.

Научные результаты будут внедрены в учебный процесс студентов, интернов, клинических врачей на разных этапах университетского и послеуниверситетского обучения.

SUMMARY

Filimon-Ceahlau Mariana „Prooxidant and antioxidant status in bronchopulmonary dysplasia in premature infants", doctoral dissertation in medical sciences, Chisinau, 2024. **The structure of the thesis includes:** an introduction, 3 chapters, conclusions, a bibliography of 216 sources, 171 pages of main text, 64 tables, 30 figures, and 3 appendices. The obtained results have been published in 23 scientific works, of which 10 articles.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, prooxidant and antioxidant status.

Research field: pediatrics. 322.01 "Pediatrics and Neonatology".

The aim of the study: evaluation of the prooxidant and antioxidant status in bronchopulmonary dysplasia to identify pathogenic and evolutionary risks of lung damage in premature children.

Objectives: assessing the risk factors and clinical-paraclinical status in children with bronchopulmonary dysplasia, with a history of premature birth. Elucidating the impact of hypoxia and prooxidant, antioxidant status on the respiratory health of children with bronchopulmonary dysplasia. Investigating changes in bioelements in children with bronchopulmonary dysplasia. Identifying clinical risks, redox imbalances, and bioelements in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in children. Evaluating the usefulness of diagnostic tests for the prooxidant, antioxidant systems, hypoxia, and bioelements in children with BPD.

Scientific novelty and originality. A complex case-control study was conducted using a multifactorial etiological approach to bronchopulmonary dysplasia in children with a history of premature birth. The research provided new data on the role of prooxidant status and oxidative stress, the antioxidant system, and bioelement homeostasis in the health of premature children without and with BPD. The pathogenic significance for BPD was provided by the results of the study of oxidative stress and the antioxidant system, bioelements through their correlation with the degree of prematurity, gestational age, and birth weight.

Theoretical significance. The work significantly contributed to explaining the complex mechanisms of oxidative stress, the antioxidant system, and changes in some bioelements in the morbidity of children with bronchopulmonary dysplasia, aligning with international research principles in the field of respiratory studies of premature children. The research results complemented the theoretical principles of BPD pathogenesis by assigning concrete significance to the prooxidant system and antioxidant protection mechanisms. For the first time, the risks of some prooxidant and antioxidant factors for bronchopulmonary dysplasia and the severity of the disease were identified. Studying oxidative stress and antioxidant systems in mutual correlation contributed to deepening pediatric science in the field of bronchopulmonary dysplasia in premature children.

Practical value of the study. Evidence-based arguments were developed for the pathogenic risks of oxidative stress, with the intensification of cellular hypoxia at the pulmonary tissue level and the reduction of values of some bioelements (Fe, Ca) and the protective role of antioxidant mechanisms. The scientific results will be implemented in the educational process of students, residents, and clinical doctors at various stages of university and postgraduate training.

The scientific results will be implemented in the educational process of students, interns, clinical physicians at various stages of university and post-university training.

LISTA ABREVIERILOR

AAT – activitatea antioxidantă totală
AG – acizi grași
AGE – produși finali de glicare avansată
AIM – albumină ischemic modificată
AO – antioxidanți
APT – activitate prooxidantă totală
CAT – catalaza
CBA – compuși biologic activi
CP – ceruloplasmina
DAM – dialdehida malonică
DBP – displazie bronhopulmonară
GFMN – greutate foarte mica la naștere
GEMN – greutate extrem de mica la naștere
GP – glutatation peroxidaza
GR – glutatation reductaza
HPL – hidroperoxizii lipidici
LDH – lactatdehidrogenaza
NO – oxid nitric
NOS – nitric oxid sintază
ORL – oxidarea radicalilor liberi
PIM – proteină ischemic modificată
POL – peroxidarea lipidelor
PPOA – produși proteici de oxidare avansată
RL – radicali liberi
RLN – radicalii liberi ai azotului
RLO – radicalii liberi de oxigen
SAO – sistemul antioxidant
SDR – sindromul detresei respiratorii
SN – stres nitrozativ
SO – stres oxidativ
SOD – superoxide dismutaza
SRO – specii reactive de oxigen
SRN – specii reactive de azot
RR (riscul relativ) – riscul de a dezvolta DBP la copiii
RD% (diferența de risc) - semnifică o diferență dintre numărul de cazuri
Î (95%CI) - intervalul de încredere)
S_n - sensibilitatea
S_p - specificitatea
valoarea predictivă pozitivă: $VPP = a/(a+b)$
valoarea predictivă negativă $VPN = d/(c+d)$
raportul de probabilitate pozitiv: $RP+ = sensibilitatea/(1-specificitatea)$
raportul de probabilitate negativ: $RP- = (1-sensibilitatea)/specificitatea$
riscul = $VPP/(100-VPP)$

Introducere

Actualitatea și importanța problemei abordate.

Patologia organelor respiratorii ocupă un loc de frunte în structura morbidității la copii și adolescenți, devenind astfel un pericol, ce necesită noi tactici și conduite în profilaxie, diagnostic și tratament. Concomitent cu apariția multiplelor tehnici mai performante de îngrijire și metode de suport respirator intensiv al nou-născuților prematuri cu masă mică și extrem de mică la naștere, devine un imperativ al timpului de a soluționa multiplele situații care duc și care ar preveni dezvoltarea patologiei cronice pulmonare la acest contingent de copii [86, 195, 169, 135, 21].

Creșterea numărului de copii născuți prematur este de o importanță semnificativă în practica medicală. Maladiile pulmonare dețin o poziție predominantă în structura morbidității la nou-născuți și determină, în mare măsură, ratele mortalității infantile. Rata de supraviețuire a acestor grupe de copii depinde de vârsta gestațională, greutatea la naștere și caracteristicile evoluției perioadei perinatale. Din aceste considerente, prematuritatea continuă să fie una din problemele de sănătate la nivel mondial, cu o tendință spre creștere, în special al prematurilor cu greutate mică și foarte mică, ce au o rată de mortalitate ridicată, cost al asistenței medicale majorat și multiple dizabilități în viitor [18, 43, 197].

În ultimile decenii, crește frecvența DBP la copiii prematuri [**Error! Reference source not found.**, 138]. Nivelul înalt de invalidizare al acestor pacienți, prezența multiplelor patologii comorbide, diverse grade de dificultate în diagnosticul și tactica de conduită a acestor pacienți, redau acestei entități nosologice o importanță nu doar medicală, dar și socială [138].

Copiii născuți prematur se caracterizează prin subdezvoltare morfologică, carență de surfactant, apărare antioxidantă insuficientă etc., ceea ce creează premise pentru leziuni multiorganice [30]. Leziunile pulmonare pot varia de la întârzierea precoce a dezvoltării, până la afectarea structurală a unui plămân relativ matur [4].

Afectarea homeostaziei celulare contribuie la apariția dezechilibrelor între producția și neutralizarea speciilor reactive de oxigen (SRO) în toate celulele și țesuturile, precum și alterarea capacității de detoxifiere din cauza lipsei de antioxidanți endogeni, ce va determina acumularea lor în exces, declanșarea stresului oxidativ și injuria celulară [35, 36, 37, 38].

Un echilibru între speciile reactive de oxigen și molecule antioxidante este necesar pentru supraviețuirea celulelor în toate organele. Oxigenul este oxidantul de bază, care este

utilizat în metabolismul oxidativ mitocondrial al diferitor molecule organice în reacțiile catabolice, asigurând energia celulară [54]. Procesele oxidative reprezintă o componentă vitală a metabolismului organismelor vii, inclusiv ale omului. Ele asigură generarea energiei, sinteza compușilor chimici endogeni, catabolizarea și eliminarea substanțelor/organismelor exogene etc. În cadrul proceselor oxidative, un rol aparte aparține celor determinate de speciile reactive de oxigen (SRO) și/sau de azot (SRN). Ele sunt implicate în numeroase procese fiziologice, cum ar fi: producerea substanțelor biologice active cu funcții reglatoare (prostaglandine, tromboxane, leukotriene etc.), transmiterea semnalelor în căile de semnalizare intracelulare, protecția de organisme/substanțe străine prin distrugerea lor ulterior fagocitozei, asigurarea integrității structurilor celulare etc. [79, 164].

Multiple cercetări se concentrează pe mecanismele moleculare care conectează echilibrul oxidant/antioxidant și căile care conduc la moartea celulară, deoarece procesele oxidative fiziologice sunt asociate cu reducerea treptată a oxigenului și formarea SRO. Speciile reactive de oxigen și speciile reactive ale azotului (SRN) sunt produse de o multitudine de căi metabolice, de factori fizici, chimici și biologici în diverse condiții fiziologice și patologice [56]. În funcție de concentrație, speciile reactive pot fi modulatori importanți ai supraviețuirii celulare, cât și inductori ai deteriorării celulare și în final al apoptozei [59]. Cercetările clinice și experimentale au demonstrat că SRO provoacă leziuni oxidative, ce subsecvent vor produce depolarizarea membranei mitocondriale, decuplarea fosforilării oxidative și dereglarea respirației celulare.

Conform literaturii de specialitate, cercetarea inflamației locale la nivelul parenchimului pulmonar, sistemului oxidant/antioxidant la nivel intracelular în afectarea cronică pulmonară induce spre evaluarea: stresului oxidativ (activitatea prooxidantă totală (APT), oxidul nitric (NO), dialdehida malonică (DAM)); sistemului antioxidant (activitatea antioxidantă totală (AAT), superoxid dismutaza (SOD), catalaza (CAT)); hipoxiei/ischemiei (albumina ischemic modificată (AIM), LDH tot, LDH-L, LDH-P); bioelementelor cu rol în metabolismul celular (Fier (Fe), Cupru (Cu), Magneziu (Mg), Mangan (Mn), Zinc (Zn), Seleniu (Se) etc.).

A fost demonstrat că, în concentrații mici, NO asigură supraviețuirea, reglează tonusul și structura vaselor, inhibă agregarea și adeziunea trombocitelor, funcționează ca antiinflamator și împiedică proliferarea și migrarea celulelor musculare netede. Degradarea celulelor, apoptoza și îmbătrânirea fiziologică sunt favorizate de concentrațiile mari de NO [110, 111].

DAM este o cetoaldehidă frecvent folosită ca marker pentru evaluarea leziunilor cauzate de SRO, din cauza reacției facile cu acidul tiobarbituric, desigur, fiind și un indicator bine cunoscut al peroxidării membranelor biologice, cu efect de degradare a integrității și permeabilității membranelor [168]. Ca urmare a procesului de peroxidare a AG polinesaturați se formează DAM, fie în cazul prezenței unui număr mare de radicali liberi de oxigen din acid sialic și deoxiriboză, ori din structura fosfolipidelor membranelor celulare [101].

Sistemul antioxidant, care constă dintr-o varietate de enzime antioxidante (cum ar fi glutatation peroxidaza, superoxid dismutaza, catalaza etc) și compuși nonenzimatici (cum ar fi glutatationul, vitamina C și vitamina E), are capacitatea de a controla nivelul SRO [121].

Evaluarea hipoxiei/inflamației, stresului oxidativ, statutului antioxidant, cât și acțiunea unor bioelemente în survenirea displaziei bronhopulmonare sunt încă nu pe deplin studiate și necesită ulterior de a fi multiaspectual examinate. Nu există criterii clare în înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a DBP la copii. Creșterea numărului de prematuri cu aceste afecțiuni, inclusiv al celor cu GEMN, care dezvoltă DBP, justifică necesitatea de a continua cercetările și de a dezvolta metode noi de diagnostic și prevenție, care cu siguranță vor îmbunătăți semnificativ prognosticul bolii și calitatea vieții acestui grup de pacienți.

Scopul cercetării

Evaluarea hipoxiei, statutului prooxidant, antioxidant și a bioelementelor în displazia bronhopulmonară pentru identificarea modificărilor în lanțul patogenetic și evolutiv al afectării pulmonare la copiii născuți prematur.

Obiectivele studiului

1. Estimarea factorilor de risc și a statutului clinico-paraclinic la copiii cu displazie bronhopulmonară, cu istoric de naștere prematură.
2. Elucidarea impactului hipoxiei și a statutului prooxidant, antioxidant asupra sănătății respiratorii la copiii cu displazie bronhopulmonară.
3. Cercetarea modificărilor bioelementelor la copiii cu displazie bronhopulmonară.
4. Identificarea riscurilor clinice, a dezechilibrelor redox și ale bioelementelor în patogenia displaziei bronhopulmonare la copii.
5. Evaluarea utilității testelor diagnostice ale sistemului prooxidant, antioxidant, hipoxiei și bioelementelor la copiii cu DBP.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. A fost realizat un studiu complex, caz-control printr-o abordare etiologică multifactorială a displaziei bronhopulmonare la copiii cu istoric de naștere prematură. Cercetarea a furnizat date noi despre rolul statutului prooxidant și al stresului oxidativ, sistemului antioxidant și al

homeostaziei bioelementelor în sănătatea copiilor prematuri fără și cu DBP. Semnificație patogenică pentru DBP au oferit rezultatele studiului stresului oxidativ și al sistemului antioxidant, bioelementelor prin corelarea lor cu gradul de prematuritate, vârstă de gestație și greutatea la naștere.

Semnificația teoretică a cercetării. Lucrarea a contribuit substanțial la explicarea mecanismelor complexe ale stresului oxidativ, sistemului antioxidant și al modificărilor unor bioelemente în morbiditatea copiilor cu displazie bronhopulmonară, concordându-se cu principiile internaționale de cercetare în domeniul respirologiei. Rezultatele cercetării au completat principiile teoretice ale patogeniei DBP prin atribuirea unor semnificații concrete sistemului prooxidant și mecanismelor de protecție antioxidantă. Pentru prima dată au fost evidențiate riscurile unor factori prooxidanți și antioxidanți pentru displazia bronhopulmonară și severitatea maladiei. Studiarea stresului oxidativ și a sistemelor antioxidante prin corelație reciprocă, a contribuit la aprofundarea științifică la compartimentul displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri.

Valoarea aplicativă a lucrării. Au fost elaborate dovezi argumentate ale riscurilor patogenetice prin stres oxidativ, cu intensificarea hipoxiei celulare la nivel de țesut pulmonar și reducerea valorilor unor bioelemente (Fe, Ca) și protectiv al mecanismelor antioxidante.

Implementarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost reflectate în 23 publicații științifice, 6 articole în reviste științifice naționale și 4 articole în culegeri științifice naționale cu participare internațională; prezentări și comunicări rezumative la: conferința științifică cu participare internațională cu genericul „*Abordări diagnostice și terapeutice moderne în conduita medicală a copilului cu malaldii respiratorii*”, aprilie 2019, eveniment organizat de Departamentul Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, prezentare la Congresul Național al Societății Române de Pneumologie, noiembrie 2020 și Conferința națională cu participare internațională „*Actualități în pneumologia copilului*”, 2023.

Publicații la tema tezei: Rezultatele obținute sunt publicate în 23 de lucrări științifice dintre care 10 articole.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 171 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din adnotări în limba română, engleză și rusă, lista abrevierilor, introducere, 3 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 216 surse. Materialul ilustrativ include 64 tabele, 30 figuri și 3 anexe.

În compartimentul *Întroducere* este abordată actualitatea și importanța problemei cercetate, prin evidențierea principalelor concepte și limitări de cunoaștere. Sunt descrise scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică, implementarea rezultatelor științifice, aprobarea rezultatelor.

În *capitolul I*, denumit „**Viziuni contemporane privind DBP la copiii născuți prematur**” este reflectat studiul actual al cunoașterii cu privire la problema displaziei bronhopulmonare survenite la copiii care au fost născuți prematur, prin prisma actualităților etiopatogenetice, clinico-diagnostice. Sunt reflectate noțiunile de displazie bronhopulmonară, stres oxidativ și sistem antioxidant (cu aspectele sale fiziopatologice, sursele de proveniență, mecanismele de injurie), hipoxie/ischemie, cu implicarea acestora în patogenia DBP, cât și despre unele bioelemente.

Capitolul II intitulat „**Materiale și metode**” este descrisă metodologia selectării materialului de studiu analitic caz-control, selectată pentru realizarea scopului propus. Sunt punctate principiile de selecție a materialului primar, criteriile de includere în și excludere din studiu a pacienților. Schematic este prezentat *design-ul* studiului în care se indică loturile de pacienți și componența investigațiilor efectuate. Sunt descrise metodele de cercetare, precum și complexul metodelor de procesare statistică a datelor obținute pentru determinarea veridicității între indicii din loturile comparate.

Capitolul III, sub denumirea „**Impactul hipoxiei, al statutului prooxidant, al sistemului antioxidant și rolul unor bioelemente asupra sănătății respiratorii a copiilor care au dezvoltat displazie bronhopulmonară**” include expunerea cercetărilor proprii, unde au fost prezentate estimările clinico-anamnestice ale copiilor cu DBP, au fost apreciate valorile serice ale markerilor prooxidanți și antioxidanți, hipoxiei-ischemiei și ale unor bioelemente cu demonstrarea dezechilibrului dintre ele, precum și valorile lor.

S-au comparat valorile în loturile de studiu și între loturi, unde s-a stabilit existența unor diferențe destul de marcante la copiii cu displazie bronhopulmonară. S-a analizat rolul statutului oxidant și antioxidant, cu implicarea bioelementelor ca și factor de probabilitate în dezvoltarea DBP. S-au calculat statistic valorile medii, cu semnificația, corelațiile, importanța testelor de laborator prin Curba ROC. S-au comparat valorile obținute cu cele identificate în literatura de specialitate, astfel stabilindu-se relevanța în contextul patogeneiei DBP.

1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR

1.1. Impactul prematurității asupra sănătății pulmonare a copiilor

Patologia organelor respiratorii ocupă un loc de frunte în structura morbidității la copii și adolescenți, devenind astfel un pericol, ce necesită noi tactici și conduite în profilaxie, diagnostic și tratament. Concomitent cu apariția multiplelor tehnici mai performante de îngrijire și metode de suport respirator intensiv al nou-născuților prematuri cu masă mică și extrem de mică la naștere, devine un imperativ al timpului de a soluționa multiplele situații care duc și care ar preveni dezvoltarea patologiei cronice pulmonare la acest contingent de copii [86, 195, 169, 135, 21].

Creșterea numărului de copii născuți prematur este de o importanță semnificativă în practica medicală. Bolile pulmonare dețin o poziție predominantă în structura morbidității la nou-născuți și determină, în mare măsură, ratele mortalității infantile. Rata de supraviețuire a acestor grupe de copii depinde de vârsta gestațională, greutatea la naștere și caracteristicile evoluției perioadei perinatale.

Din aceste considerente prematuritatea continuă să fie una din problemele de sănătate la nivel mondial, cu o tendință spre creștere, în special al prematurilor cu greutate mică și foarte mică, ce au o rată de mortalitate ridicată, cost al asistenței medicale majorat și multiple dizabilități în viitor [18, 43, 197].

Nașterea prematură a unui copil este cauzată de o varietate de factori, însă, mecanismele fiziopatologice subiacente rămân încă necunoscute. Apariția unui copil prematur este puternic influențată și de patologia sarcinii și a complicațiilor înainte de naștere (cum ar fi preeclampsia, desprinderea placentară și ruptura prematură a membranelor amniotice), de vârsta mamei, riscurile profesionale și obiceiurile nocive. La fel, infecțiile unei femei însărcinate, afecțiunile extragenitale, insuficiența istmico-cervicală, malformațiile uterine și patologia fetală ar fi și ele unele dintre cele mai frecvente cauze ale prematurității. În plus, avorturile spontane, problemele de fertilitate, inflamațiile sistemului reproductiv feminin, toate acestea un rol semnificativ în nașterea prematură [173].

În perioada neonatală, considerată cea mai critică din viața unui copil, sistemele sale funcționale, în special respirația și circulația sângelui, sunt crucial adaptate spre viața extrauterină. Insuficiența de surfactant cauzează sindromul de detresă respiratorie (SDR), care afectează formarea respirației în perioada neonatală timpurie la un copil prematur.

La copiii care s-au născut înainte de 30 de săptămâni de gestație și nu au primit profilaxie prenatală cu hormoni steroizi, SDR este întâlnit cu o frecvență de aproximativ 65%, în timp ce în cazul în care profilaxia prenatală este administrată, incidența scade până la 35% [202].

Prin urmare, s-a observat că riscul de a dezvolta SDR este cu atât mai mare cu cât vârsta gestațională și greutatea la naștere a copilului sunt mai mici. După o naștere prematură, plămânii copilului devin un „organ critic” datorită imaturității structurale și funcționale a țesutului pulmonar și a sistemului surfactant, iar acest lucru contribuie la dezvoltarea SDR. Rezultatele aplicării eficiente a surfactantului exogen susțin această teorie. Surfactantul este un strat monomolecular, situat la interfața dintre epiteliu și aer și constă din 90% lipide și 10% proteine, iar principala pondere dintre lipide revine fosfolipidelor [87].

În patogeneza SDR, un rol major revine factorilor care provoacă disfuncția secundară a sistemului surfactantului, scăderea sintezei acestuia sau chiar o degradare mai mare atunci când procesele de peroxidare a lipidelor sunt activate de către radicalii toxici de oxigen. Hipoxia prenatală și postnatală, de asemenea, au un rol deosebit în patogenia SDR al nou-născutului, prin urmare, copilul dezvoltă hipoxie, hipercapnie și acidoză [36].

Aceste tulburări metabolice provoacă spasmul arteriolelor pulmonare și șuntarea sângelui prin comunicațiile fetale. Ca urmare, fluxul sanguin pulmonar este redus, ceea ce provoacă ischemia alveolocitelor și a endoteliului patului vascular, precum și o scădere și mai mare a sintezei surfactantului. În cele din urmă, sugarii prematuri cu SDR neonatal dezvoltă tulburări metabolice severe, cum ar fi hipoxie, hipoxemie, hipercapnie etc.

Înțelegerea funcției surfactantului și a imaturității morfofuncționale a organelor respiratorii a servit drept fundament pentru introducerea terapiei de substituție cu surfactant în tratamentul sindromului detresă respiratorie [87, 145]. Utilizarea surfactanților reduce numărul de complicații ale terapiei intensive (DBP, sindromul scurgerii de aer, previne și reduce mortalitatea) și îmbunătățește schimbul de gaze pulmonare. Totuși, în mai multe studii s-a observat că aplicarea terapiei cu agenți tensioactivi exogeni nu a fost mereu eficientă, în special în cazul copiilor cu greutate extrem de mică la naștere [202].

Dezvoltarea diferitor metode de îngrijire a copiilor nou-născuți prematuri cu greutate corporală foarte mică (GFMN) și extrem de mică la naștere (GEMN) este esențială pentru reducerea în continuare a mortalității perinatale și infantile. Ratele de supraviețuire ale nou-născuților prematuri au crescut semnificativ ca urmare a implementării tehnologiilor moderne în îngrijirile perinatale și a tehnicilor de terapie intensivă în tratamentul nou-născuților

prematuri. Una din multiplele metode este și ventilația mecanică, care a fost asociată cu progrese semnificative în tratarea insuficienței respiratorii severe la sugarii prematuri [88].

Este cunoscut că ventilația mecanică asistată asigură un bun schimb de gaze la nou-născuții cu patologie pulmonară, evită afectarea hipoxică a organelor vitale și previne tulburările de dezvoltare a sistemului imunitar și endocrin, care asigură adaptarea organismului la viața extrauterină. Chiar și așa, s-a stabilit că ventilația artificială a plămânilor poate provoca o varietate de modificări patologice ale țesutului pulmonar, în special la copiii prematuri [131].

1.2. Displazia bronhopulmonară – evoluția noțiunii, epidemiologie, factori de risc și patogenie

În ultimele decenii, după frecvență și importanță clinică, DBP ocupă primul loc printre patologiiile cronice pulmonare în perioada neonatală, dar și cu procent major de agravare în timp [**Error! Reference source not found.**, 138]. Nivelul înalt de invalidizare al acestor pacienți, prezența multiplelor patologii comorbide, diverse grade de dificultate în diagnosticul și tactica de conduită a acestor pacienți, redau problemei studierii DBP o importanță nu numai din punct de vedere medical, dar și social [138].

Evoluția noțiunii de BDP

DBP a fost descrisă pentru prima dată de către Northway et al. în 1967, ca boală pulmonară cronică, fiind o patologie a nou-născuților prematuri ce prezentau insuficiență respiratorie, cu sindromul detresei respiratorii (SDR), sau boala membranelor hialine și care o perioadă îndelungată au fost supuși ventilației mecanice prelungite, cu nivel înalt de presiune și o concentrație crescută de oxigen (FiO₂) [132].

Bancalari et al. [86] au propus caracteristica DBP ca fiind la nou-născuții prematuri, după a 28-a zi de viață și după debutul VAP, când apărea simptomatologia clinică de insuficiență respiratorie și modificări roentgenologice caracteristice în plămâni, cu necesitate sporită și prelungită de oxigenoterapie.

Chenan et al. [86] considerau DBP la nou-născuții prematuri, care la vârsta de gestație de 36 săptămâni, necesitau oxigen suplimentar.

La moment cea mai pe larg folosită este următoarea definiție - Displazia bronhopulmonară (DBP), reprezintă o afecțiune pulmonară cronică poli etiologică, care se dezvoltă la nou-născuți, în special la copiii extrem de prematuri, fiind poziționată ca o boală respiratorie, uzuală și pe termen lung [17].

Istoric, se considera ca fiind o consecință directă a leziunii pulmonare cauzată de ventilația mecanică cu presiune pozitivă și expunerea la concentrații înalte, dar și toxice de oxigen la prematurul cu sindrom de detresă respiratorie (SDR), în timp ce evidențele recente sugerează că DBP este rezultatul alterării dezvoltării și alveolizării pulmonare. DBP evoluează prioritar cu afectarea primară a bronhiolilor, dar și a parenchimului pulmonar, cu dezvoltarea emfizemului pulmonar, fibrozei și/sau afectarea replicării alveolare; manifestată prin dependență de oxigen la vârsta de 28 de zile de viață extrauterină și mai mult, cu realizarea ulterioară a sindromului bronhoobstructiv și cu simptome de insuficiență respiratorie. DBP se caracterizează prin specificitatea modificărilor roentgenologice în primele luni de viață și regresia manifestărilor clinice odată cu creșterea copilului. Sinonime pentru termenul „DBP,” este „maladia cronică pulmonară” sau „boala pulmonară cronică (BPC) a prematurului/nou-născutului” [42].

Utilizarea termenului de Displazie bronhopulmonară „DBP” este recomandat de experții Societății Respiratorii Europene și de către Societatea de Pneumologie din Rusia, Societatea Toracală Americană, Asociația Americană de Pediatrie ca fiind o descriere mai potrivită a procesului pulmonar neonatal. Definiția originală a DBP (Nortway, 1967) s-a bazat pe caracteristici radiologice și morfopatologice asociate cu cele clinice la un grup mic de copii prematuri ventilați mecanic, plămâni cărora se aflau într-o fază tardivă saculară de dezvoltare (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1. Clasificarea displaziei bronhopulmonare și criteriile diagnostice [159].

Gradele DBP	Criteriile diagnostice pentru copiii de diferite v.g. la naștere	
	Vârsta de gestație	
	v.g.<32 săptămâni	v.g.>32 săptămâni
	Timpul și condițiile aprecierii	
	36 săptămâni gestație postconcepțional, sau externarea la domiciliu (ce survine mai devreme)	De la 28 la 56 zile de la naștere, sau externarea la domiciliu (ce survine mai devreme)
	Terapia cu oxigen >21% timp de ≥ 28 de zile	
DBP formă ușoară	Respirația cu aer de cameră la 36 săpt. sau la externare (lipsa necesității O ₂ terapiei)	Respirația cu aer de cameră la 56 de zile sau la externare (lipsa necesității O ₂ terapiei)
DBP formă medie	Necesitatea în oxigen (FiO ₂) <30% la 36 săpt. sau la externare	FiO ₂ <30% la 56 zile postnatal sau la externare
DBP formă gravă	FiO ₂ >30% la 36 săpt. sau la externare și/sau presiune pozitivă (PPV, nCPAP) la 36 săpt. sau la externare	FiO ₂ >30% și/sau presiune pozitivă (PPV, nCPAP) la 56 zile postnatal sau la externare
<small>* Pentru o zi de tratament, se ia în considerație terapia cu oxigen de cel puțin 12 ore ** PPV (positive pressure ventilation) – ventilație cu presiune pozitivă *** nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) - presiune pozitivă continuă în căile respiratorii prin canule nazale</small>		

Ulterior, în 1988, Shennan a propus definiția clinică bazată pe necesitatea suplimentară de oxigen la 36 de săptămâni de gestație postconceptual, fiind considerată un predictor mai bun pentru morbiditatea pulmonară următoare. Definiția nouă reflectă supraviețuirea în creștere a copiilor extrem de prematuri ai căror plămâni se află la naștere între fazele canaliculare și saculare de dezvoltare, cu stoparea dezvoltării pulmonare după naștere și alveolarizare imperfectă. Actualmente DBP reprezintă o stare de necesitate suplimentară de oxigen evaluată la 36 de săptămâni de gestație postconceptual, pentru nou-născuții cu vârsta de gestație sub 32 săptămâni, sau de la 28 la 56 de zile postnatal pentru nou-născuții cu vârsta de gestație mai mare de 32 săptămâni (Tabelul 1.1). [4, 42, 159].

Se consideră că vârsta gestațională tipică pentru dezvoltarea noului tip de DBP este de 24-28 săptămâni [7, 35].

Epidemiologia și factorii de risc pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare

În prezent, informația epidemiologică privind prevalența DBP în lume este controversată, deoarece există date individuale cu privire la frecvența bolii doar la nivel de orașe. În medie, frecvența DBP ar fi de 20% dintre numărul total de copii care necesită ventilație mecanică, dar poate varia de la 5% la 68-73% în funcție de vârsta gestațională și de greutatea la naștere [208]. Studiile epidemiologice ale DBP au demonstrat că incidența bolii este invers proporțională cu vârsta gestațională și greutatea la naștere. Frecvența DBP la copii depinde de vârsta gestațională, greutatea corporală, tehnicile suportului respirator utilizate și durata lui [209, 94].

Factorii de risc pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare sunt endogeni și exogeni, modificabili și nemodificabili (Tabelul 1.2).

Tabelul 1.2. Clasificarea factorilor de risc pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare [159]

Endogeni		Exogeni
Non-modificabili	Modificabili	
✓Prematuritatea	✓Insuficiența de surfactant	✓VAP cu MAP înalt
✓Greutatea mică la naștere(<2500g.)	✓SDR a nou-născutului/acut	✓Infecția congenitală și postnatală nosocomială (ureaplasma, citomegalovirusul, bacteriană, sepsisul)
✓Retenția dezvoltării pulmonilor	✓CAP	✓Deregări de nutriție
✓Protecția antioxidantă insuficientă	✓Insuficiența suprarenală	✓Deficitul de vit.A, Cu, Zn, Se, Mg
✓RDIU	✓Sdr. aspirării de meconiu	✓Surplus de lichide și edemul pulmonar
✓Predispoziția genetică	✓Refluxul gastroesofagian	
✓Rasa albă	✓Hemoragie pulmonară	
✓Sexul masculin	✓Sdr. scurgerii de aer	

1.3. Patogenia bolilor bronhopulmonare la nou-născuții prematuri în perioada neonatală timpurie

DBP este cauzată de leziuni pulmonare primare (SDR și/sau pneumonie) și leziuni iatrogenice (VAP cu parametri „duri”, cum ar fi concentrații mari de oxigen și presiune), asociate cu imaturitatea macrofuncțională a țesutului pulmonar și apariția reacțiilor inflamatorii în plămâni [179].

În această ordine de idei, displazia bronhopulmonară a nou-născutului prematur este privită și ca urmare a efectelor nocive ale oxigenului, dar și a ventilației artificiale a plămânilor. În prezent DBP este considerată ca fiind o maladie polietiolocică. Există factori care contribuie la dezvoltarea displaziei bronhopulmonare: prematuritatea, plămâni imaturi, efectele toxice ale oxigenului, tulburările respiratorii, barotrauma, infecția, hipertensiunea pulmonară, edemul pulmonar, nu în ultimul rând este și ereditatea. Factorul determinant totuși în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare este nașterea prematură [8, 40, 177].

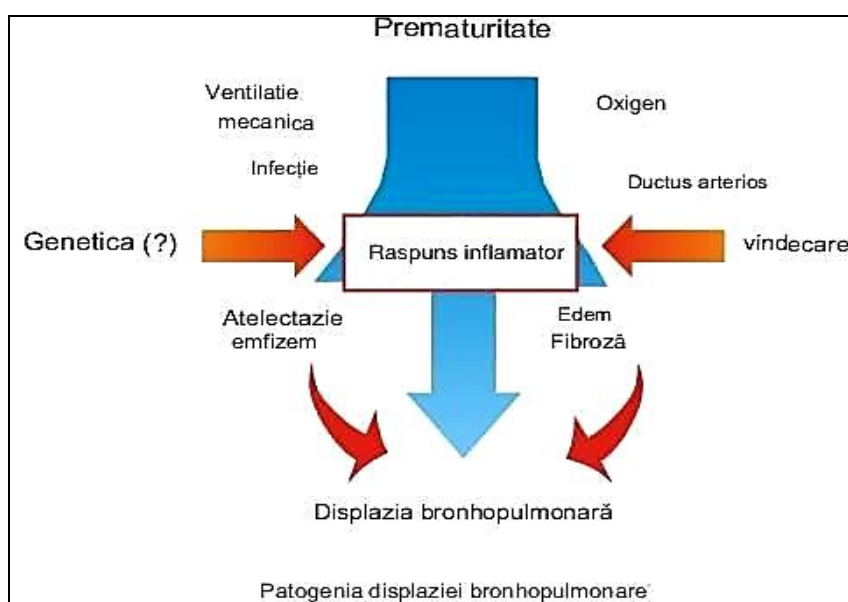


Fig. 1.1. Aspecte patologice în displazia bronhopulmonară, adaptată de (Monte, L. et al., 2005).

Această maladie implică afectarea bronhiolilor și a parenchimului pulmonar, cu dezvoltarea ulterioară a emfizemului, fibrozei și/sau reproducerea alveolară afectată. Patologia se manifestă prin dependență de oxigen la vârsta de ≥ 28 de zile de viață extrauterină, sindrom bronhobstructiv și simptome de insuficiență respiratorie. În primele luni de viață, se caracterizează prin modificări radiografice distincte, iar manifestările clinice încep să se reducă pe măsură ce copilul crește. La copiii cu DBP, cu vârsta de peste trei ani, este necesar să se evalueze deja impactul și să se stabilească consecințele bolii și nu maladia însăși [200, 201].

La copiii prematuri, născuți cu câteva săptămâni înainte de debutul alveolarizării, semnele de SDR sunt detectate chiar la naștere. Este important de menționat că în acest stadiu incipient de dezvoltare, chiar și expunerea minimă la factorii nocivi poate afecta procesul normal de microvascularizare a plămânilor și alveolarizarea însăși. Morfologia țesutului pulmonar în forma „nouă” a DBP este mai difuză și mai omogenă. Țesutul pulmonar este reprezentat de un număr redus de alveole mai puțin dilatate. Se atestă leziuni ușoare ale epitelului, precum și inflamație asociată cu o fibroză moderată sau chiar ușoară la nivelul septului. Patul vascular al septurilor interalveolare este redus într-o mare măsură cu focare asemănătoare cu microangiomatoză emergentă. Aceste modificări pot fi interpretate ca fiind compensatorii ca răspuns la reducerea suprafeței de schimb de gaze.

În patogeniza SDR, un rol major revine factorilor care provoacă disfuncția secundară a sistemului surfactantului, scăderea sintezei acestuia sau chiar o degradare mai mare atunci când procesele de peroxidare a lipidelor sunt activate de către radicalii de oxigen toxici. Hipoxia prenatală și postnatală, de asemenea, are un rol deosebit în patogenia SDR al nou-născutului, prin urmare, copilul dezvoltă hipoxie, hipercapnie și acidoză.

Aceste tulburări metabolice provoacă spasmul arteriolelor pulmonare și șuntarea sângelui prin comunicațiile fetale. Ca urmare, fluxul sangvin pulmonar este redus, ceea ce provoacă ischemia alveolocitelor și a endoteliului patului vascular, precum și o scădere și mai mare a sintezei surfactantului. În cele din urmă, sugarii prematuri cu SDR neonatal dezvoltă tulburări metabolice severe, cum ar fi hipoxemie, hipercapnie, hipoxie, etc., ceea ce duce la o agravare a stresului oxidativ (SO) survenit pe fonul acestor stări patologice.

Deși, se crede că SO apare, de obicei, după naștere, s-a demonstrat că, atunci când mama are patologii antenatale, impactul negativ al SO este observat și în perioada prenatală la copilul prematur [212, 193].

Dar factorii principali care determină dezvoltarea DBP este concentrația crescută de oxigen în aerul inhalat și efectul ventilației mecanice artificiale asupra țesutului pulmonar imatur. Ca urmare, excesul formelor radicalice ale oxigenului în combinație cu o deficiență a sistemului de apărare antioxidant duce la un dezechilibru al balanței „oxidant-antioxidant” și la accentuarea și mai pronunțată a SO [211, 191].

Totodată, efectul toxic al concentrațiilor mari de oxigen și al expunerii prelungite la ele duce la modificări metabolice și morfologice (micro- și macro-) severe ale plămânilor. Afectarea plămânilor de către radicalul superoxid determină necroza epitelului tractului respirator, a endoteliului capilarelor pulmonare și transformarea alveolocitelor de tip II în

alveolocyte de tip I. Dezvoltarea atelectaziei, hipertensiunea pulmonară, perturbarea clearance-ului mucociliar sunt efecte ale stresului oxidativ [205, 1].

Teorii contradictorii despre morfogeneza și evoluția stadială a DBP, absența caracteristicilor morfologice și a criteriilor comune de diagnostic morfologic au fost evidențiate în mai multe studii. Yu.V. Tsvetkova (2007) a investigat trăsăturile manifestărilor morfologice ale DBP, a dezvoltat un algoritm unificat pentru diagnosticarea morfologică în diferite stadii ale morfogenezei și a descoperit caracteristicile reînnoirii celulare în plămâni pacienților cu această afecțiune [213].

Prin urmare, displazia bronhopulmonară poate apărea atât la nou-născuții prematuri, cât și la sugarii născuți la termen, care au necesitat ventilație mecanică din diverse motive, precum apneea, circulația fetală persistentă, boli cardiace congenitale (MCC), hipertensiune pulmonară, sindrom de aspirație de meconiu.

Principalele mecanisme implicate în deteriorarea țesutului pulmonar la copiii prematuri în timpul ventilației mecanice sunt: instabilitatea alveolară (deficiența surfactantului), care duce la atelectazie (atelectotrauma) și supraîntinderea regională a alveolelor și a căilor respiratorii (barotraumatismul și volumotraumatismul). Atelectazia apare din cauza ciclurilor repetate de colaps și umflare a alveolelor în timpul ventilației mecanice. O cauză, dar în același timp și o consecință a leziunilor pulmonare este apariția unor zone neventilate și neperfuzate [203, 113, 122, 178] .

Volumtrauma este rezultatul supraîntinderii structurilor pulmonare din cauza utilizării unui volum inadecvat de mare în timpul ventilației mecanice. Principala consecință a „întinderii” alveolelor, căilor respiratorii, membranei bazale și a endoteliului capilar este deteriorarea plămânilor. Atunci când permeabilitatea capilarelor crește, lichidul, proteinele, celulele sangvine devin difuzabile în interstițiu și apoi în spațiul alveolar. Toate acestea duc la tumefierea și inflamarea țesutului pulmonar. În același timp, deteriorarea barierei alveolo-capilare permite intrarea mediatorilor inflamatori și a agenților infecțioși în fluxul sangvin, ceea ce provoacă un răspuns inflamator sistemic, care afectează și alte organe și țesuturi [215, 5].

1.4. Tabloul patologic comparativ al celor două forme de displazie bronhopulmonară

O formă „nouă” de DBP a fost înregistrată după anul 2002, ca urmare a efectuării pe scară largă a terapiei cu surfactant în tratamentul și prevenirea sindromului de detresă respiratorie (SDR). Această formă de displazie bronhopulmonară apare la copiii născuți prematur, atunci când are loc inițierea forțată a schimbului de gaze, ceea ce afectează dezvoltarea normală a plămânilor (tabel 1.3.).

Noua formă de DBP a fost raportată după anul 2002, perioadă care a coincis cu utilizarea agenților tensioactivi exogeni pe scară largă, atât terapeutică, cât și profilactică. La copiii născuți în perioada 2003-2007, frecvența acestei forme de DBP a fost de 9,7% spre deosebire de copiii născuți în 2008-2009, când a atins valoarea deja de 29,7%.

În prezent, factorii care contribuie la dezvoltarea „noii” DBP sunt bine definiți, fiind studiate modificările clinice și radiologice ale plămânilor, metodele de tratament și prevenire a DBP. Totuși, manifestările patomorfologice sunt descrise mai degrabă prin analogie cu alte boli cronice ale sistemului bronhopulmonar și necesită a mai fi supravegheate.

Caracteristica de bază a acestei forme de DBP este inițierea întârziată a alveologenezei, care determină o structură simplificată a acinilor pulmonari, cu o configurație capilară alterată și o dismorfie adaptativă a structurii vasculare.

Forma nouă se dezvoltă la copii cu v.g. < 32 săpt., cărora li s-a indicat surfactant pentru profilaxia SDR și suportul respirator a fost mai cruțător. Roentgenologic este caracteristic opacifierea omogenă a țesutului pulmonar fără emfizem.

Forma clasică se dezvoltă la prematurii, cărora nu li s-a indicat surfactant pentru profilaxia SDR și s-au indicat parametrii „duri” de VAP. Roentgenologic este caracteristic: plămân emfizematos, fibroză pulmonară, bule aerice – pneumatocele.

Rezumând cunoștințele actuale despre catamneza copiilor cu DBP, putem identifica următoarele rezultate pentru această boală: recuperare după tipul obstructiv, scăderea capacității funcționale pulmonare, hiperreactivitate bronșică și tulburări ale funcției respiratorii. Totodată, poate apărea patologia cronică, cum ar fi bronșiolita obliterantă, bronșita recurentă, bronșita cronică și astmul bronșic [199, 210, 166].

În pofida progreselor înregistrate în înțelegerea mecanismelor de dezvoltare, diagnostic, prevenire și tratament al DBP, unele aspecte rămân a fi neclare, mai cu seamă,

mecanismele de restructurare morfologică a plămânilor, bronhiilor și vaselor de sânge în diferite forme și grad de severitate a displaziei bronhopulmonare la copii.

Numeroase cercetări și observații clinice relevă că patologia pulmonară la copiii născuți prematur, în perioada neonatală și de sugar, se caracterizează prin particularitățile formelor nozologice. Înțelegerea și descifrarea unor mecanisme patogenetice, care contribuie la dezvoltarea inflamației acute și cronice, precum și a fibrozei țesutului pulmonar la naștere este extrem de relevantă.

Tabelul 1.3. Caracteristica formelor de displazie bronopulmonară [159]

Criterii	DBP clasică (veche)	DBP nouă (postsurfactant)
Etiologie	Prematuritate VAP cu parametri „duri”	Corioamnionita, prematuritatea profundă
Patogenie	Inflamația postnatală, fibroza pulmonară ca urmare a barotraumei și volumtraumei	Imaturitatea pulmonară, dereglarea de vascularizare și creșterii vaselor pulmonare, inflamația intrauterină
Patomorfologie	Sucesiunea atelectazelor cu suprafețe emfizematoase dilatate, leziuni profunde ale epiteliului respirator (hiperplazia, metaplazia), hiperplazia pronunțată a musculaturii netede a căilor respiratorii, fibroproliferarea difuză, remodelarea hipertensivă a a arterelor pulmonare, micșorarea alveolarizării și suprafeței respiratorii	Heterogenitatea regională a bolilor pulmonare micșorată, lezarea epiteliului respirator rară, îngroșarea musculaturii netede a căilor respiratorii nepronunțată, fibroza septurilor interalveolare și regiunilor peribronhiale nepronunțată, micșorarea numărului de arterii (dismorfism); număr puțin, mărimi mari, „simplitatea” alveolelor
Vârsta de gestație	Oricare	< 32 săpt. frecvent 24-28s.g.
Masa corpului la naștere	Oricare	<1000g.
SDR	În toate cazurile, grav	Nu este obligator, ușor sau mediu
Terapia respiratorie	VAP cu „parametri duri” >3-6 zile, FiO ₂ > 0,5, PIP și MAP înalte	NCPAP, O ₂ în cort sau difuz, VAP nu este obligatoriu FiO ₂ 0,3-0,4, PIP și MAP nu mari
Dezvoltarea dependenței de O ₂	Imediat după naștere	Întârziată (peste câteva zile-săptămâni), e caracteristică o perioadă „luminoasă”
Terapia cu surfactant	Nu s-a efectuat	S-a efectuat
Severitatea	Frecvent gravă	Frecvent ușoară

Sindrom bronhobstructiv	Frecvent	Rar
Hipertenzie pulmonară	Frecvent	Rar
Tabloul radiologic	Edem interstițial, ce e înlocuit de hiperinflație, bule, indurații lentiforme	Umbrire proporțională („matitate,„) neomogenitatea țesutului pulmonar cu indurații mai mici sau mai mari, în cazuri grave cu hiperaerație
Rezultatele	Însănătoșire clinică, emfizemul, bronșită cronică, bronșiolită obliterantă	Nu e clar

Studiile actuale susțin și rolul factorilor genetici în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare. Genele care codifică proteinele surfactante, inclusiv și cele implicate în reglarea, diferențierea, creșterea și alveolarizarea țesutului pulmonar pot influența dezvoltarea DBP. Actualmente sunt relevante studiile polimorfismelor genelor care codifică proteinele cu activitate antioxidantă (superoxid dismutaza mitocondrială - MnSOD, epoxid-hidrolază microsomală - EPHX1 și enzime ale disfuncției endoteliale (sinteza endotelială a oxidului nitric - eNOS3) [198, 98].

În pofida progreselor înregistrate în investigarea mecanismelor de apariție, a metodelor noi de tratament și a rezultatelor DBP, există încă o mulțime de probleme care necesită studii aprofundate. Astfel, DBP rămâne a fi o problemă actuală în pediatrie și pneumologie. Deși există o multitudine de studii care se axează pe mecanismele etiopatogenetice de dezvoltare a bolii la copii, cunoștințele privind cauzele și factorii de risc pentru DBP, în funcție de severitatea bolii continuă să fie aprofundate și sistematizate. Actualmente, nu există o claritate cu privire la această problemă [132].

Totuși, literatura disponibilă conține date contradictorii la o serie de probleme legate de identificarea factorilor de risc, diagnosticarea și înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a acestei maladii. Nu există criterii clare pentru caracteristica tabloului clinic și morfologia diferitor forme de DBP. Creșterea numărului de prematuri cu această afecțiune, inclusiv a celor cu GEMN, care dezvoltă DBP, justifică necesitatea de a continua cercetările și de a dezvolta metode noi de diagnostic și prevenție, care cu siguranță vor îmbunătăți semnificativ prognosticul bolii și calitatea vieții pe larg acestui grup de pacienți. La fel și alte stări ce apar la copiii nou-născuți prematur, cum ar fi anemia la prematurii cu DBP, care necesită o abordare individuală, deoarece la nou-născuții cu greutate mică la naștere, întârzierea creșterii intrauterine produce cantități mici de eritropoietină ca răspuns la hipoxie. Radicalii

liberi de oxigen în timpul ventilației mecanice și sistemul antioxidant imatur provoacă dereglări ale funcției membranelor eritrocitare, hemoliza acestora, contribuind la dezvoltarea anemiei și agravând astfel hipoxia, stresul oxidativ și răspunsul corespunzător al sistemului antioxidant, creând astfel un cerc vicios ce duce la agravarea stării acestor copii.

1.5. Rolul inflamației și hipoxiei în displazia bronhopulmonară

Inflamația prezintă în sine un mecanism celular de adaptare, care este declanșat de către multipli stimuli nocivi sau în anumite condiții dăunătoare, precum ar fi infecțiile sau leziunile tisulare, ce are drept scop refacerea homeostaziei tisulare [120, 129, 29, 125, 97].

Răspunsul inflamator acut în majoritatea cazurilor de infecții sau careva leziuni tisulare, implică și redistribuirea la locul afectat a plasmei și a leucocitelor [120]. Stadiul inițial al acestui proces, la fel și recunoașterea stimulului infecțios/lezional, este mediat de către macrofagele și mastocitele de la nivel tisular, iar ca rezultat se produc o serie de mediatori ai inflamației, ca de exemplu : chemokine, citokine, amine vasoactive, eicosanoizi. Ulterior, după îndepărtarea patogenilor, va fi inițiată refacerea tisulară. În caz contrar, se va instala o stare cronică de inflamație [120].

Răspunsul inflamator este reglat printr-o mulțime de căi celulare, destul de complexe, în serie, cu numeroase molecule care funcționează ca mediatori ai inflamației. Căile de semnalizare ale inflamației sunt alcătuite din inductori, senzori, mediatori și efectori [120]. Mediatorii inflamației sunt de mai multe tipuri, cum ar fi: aminele vasoactive, peptidele vasoactive, compușii căii complementului, mediatorii lipidici, citokinele, chemokinele și enzimele proteolitice, ce sunt sintetizați fie la nivel seric, fie la nivel de țesut [120, 71].

Inflamația cronică reprezintă o stare patologică prelungită, ce se caracterizează prin infiltrarea tisulară a celulelor sistemului imunitar (monocite, macrofage, limfocite), concomitent distrugerii și fibrozării acestuia. Efectele care sunt asociate inflamației cronice au la bază atât generarea excesivă de radicali liberi, dar și diminuarea rezervelor de antioxidanți.

Inflamația cronică, chiar fiind de o intensitate scăzută este un proces dăunător, ce poate sta la baza perturbării funcțiilor tisulare normale și deteriorării întregului macroorganism [29]. Cauzele și mecanismele proceselor inflamatorii cronice și de o intensitate scăzută nu sunt încă pe deplin elucidate [22, 125, 120]. În etiologia acestor procese nu par a fi implicați acei factori clasici care sunt asociați procesului inflamator, ca de exemplu infecțiile sau leziunile tisulare, ci mai probabil o afectare a funcționării normale tisulare, cu dereglarea homeostaziei unor sisteme fiziologice, fără a fi implicare directă în

apărarea antimicrobiană sau regenerarea țesuturilor [120]. Astfel, în acest context, hipoxia, inflamația fie inițiază, fie accelerează DBP.

Prematuritatea, formarea incompletă a pulmonilor și dereglările funcțiilor lor, precum și inflamația condiționează aprovizionarea insuficientă cu oxigen a organismului la toate nivelele – sangvin și tisular. Urmare a hipoxemiei și hipoxiei/ischemiei au loc deteriorări ale moleculelor și structurilor macromoleculare la nivelul celulelor, dar și mediilor biologice cu repercusiuni negative asupra funcționalității lor.

Albumina ischemic modificată (AIM) este un marker sangvin nespecific al ischemiei/hipoxiei tisulare și al SO cauzat de ischemie/reperfuzie. AIM a fost identificată pentru prima dată la începutul anilor 1990 și este considerată a fi un nou indice biochimic, cu niveluri crescânde în multe boli asociate cu hipoxie/ischemie. Generarea SRO este amplificată în timpul ischemiei/reperfuziei și are ca urmare modificarea aminoacizilor de la capătul N-terminal al albuminei cu formarea AIM [146].

Albumina suferă modificări ca urmare a interacțiunilor cu SRO în condiții care includ stări de ischemie/reperfuzie și acidoză. Aceste modificări structurale ale albuminei îi reduc capacitatea de a fixa unele metale precum cobalt, cupru etc. Structura nou formată este cunoscută sub numele de albumină ischemic modificată. Un protocol de dozare simplu și accesibil a fost creat de către cercetătorii autohtoni. Studiile arată că producerea AIM este amplificată de către stresul oxidativ [76].

Albumina umană, sintetizată în ficat, este o proteină care menține presiunea coloid-osmotică, transportă o varietate de compuși, cum ar fi bilirubina, Ca^{2+} și Mg^{2+} , precum și unele medicamente. Albumina, cea mai abundentă proteină multifuncțională a sângelui, are 585 de aminoacizi (66,5 kDa) și o perioadă de înjumătățire de 19-20 de zile. În secvența N-Asp-Ala-His-Lys de la capătul N-terminal, primii trei aminoacizi au capacitatea și specificitatea de a lega metale, precum nikel, cupru și cobalt.

Ischemia, hipoxia, acidoza și atacul radicalilor liberi afectează zona N-terminală a albuminei ce produce AIM cu capacitatea de legare a metalelor scăzută (figura 1.2.). Se credea că lezarea oxidativă a secvenței N-terminale este cumulativă și că reparația are loc lent [182, 196, 68].

Datorită faptului că concentrația AIM crește în stadiile inițiale ale ischemiei, aceasta posedă sensibilitate și valoare predictivă, motiv pentru care poate fi utilizată ca marker în depistarea precoce a ischemiei. În plus, AIM este un indicator al leziunilor ischemice și/sau oxidative ale proteinelor și este asociat cu dislipidemia și glicemia [32, 106].

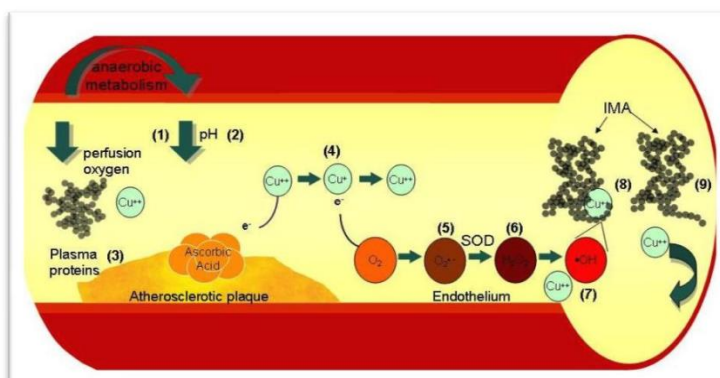
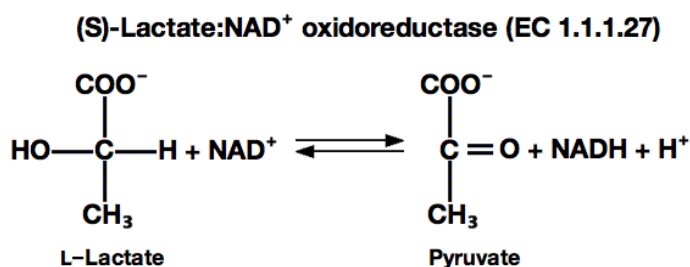


Fig. 1.2. Mecanismul de formare a AIM [68]

La nivel tisular gradul de hipoxie/ischemie poate fi apreciat prin evaluarea activității lactat dehidrogenazei (LDH) care este o enzimă importantă a căii glicolitice anaerobe și aparține clasei oxidoreductazelor. În principal, enzima participă la metabolismul anaerob al glucozei în absența sau cu aport limitat de oxigen [1]. Funcția enzimei este de a cataliza conversia reversibilă a lactatului în piruvat cu reducerea NAD^+ la NADH și invers conform reacției [158] :



Enzima este prezentă în mod ubicuitar în toate țesuturile și servește ca un punct de verificare important al glicolizei și gluconeogenezei. O analiză la nivel de specie a LDH demonstrează structura sa bine conservată, cu doar câteva diferențe în secvența aminoacidică între specii [82].

Atunci când celulele sunt expuse la condiții anaerobe sau hipoxice, producția de ATP prin fosforilare oxidativă este afectată. Acest proces necesită ca celulele să producă energie prin metabolismul alternativ. Prin urmare, în astfel de condiții, nivelul LDH crește pentru a satisface necesitatea de producție de energie.

Lactatul rezultat în urma conversiei anaerobe a glucozei nu poate fi supus unui metabolism ulterior în niciun țesut, cu excepția ficatului. Prin urmare, el este eliberat în sânge și transportat prin intermediul ciclului Cori către ficat, unde LDH realizează reacția inversă – cea de conversie a lactatului în piruvat [143].

În plus, orice necroză celulară poate duce la creșterea activității LDH și concentrației lactatului în ser, dar distribuția sa extinsă în țesuturi împovărează serios utilizarea sa mai largă în clinică ca biomarker al leziunilor anumitor țesuturi, dar substanțele sunt biomarkeri utili ai hipoxiei/ischemiei tisulare [52].

1.6. Stresul oxidativ/nitrozativ și mecanismele de protecție antioxidantă – verigi patogene ale proceselor patologice pulmonare

Stresul oxidativ (SO) continuă să rămână un subiect de interes pentru comunitatea științifică. Ideea clasică de „stres oxidativ” s-a format inițial cu aproximativ trei decenii în urmă (încă din anii '60-'70 ai sec. 20) [7, 8] iar diferitele aspecte ale SO continuă să mai rămână un subiect de interes pentru comunitatea științifică până în prezent.

Evolutiv au fost acceptate mai multe definiții ale stresului oxidativ în timp [134]:

- Stresul oxidativ este o perturbare a echilibrului prooxidant-antioxidant în favoarea celui dintâi [164];
- Stresul oxidativ este o perturbare a echilibrului prooxidant-antioxidant care duce la potențiale daune [154];
- Stresul oxidativ este producția în exces de SRO în raport cu apărarea antioxidantă [55]

Odată cu cunoștințele emergente că speciile reactive de oxigen pot fi folosite în reglarea funcționalității celulelor, termenul de stres oxidativ a fost subdivizat în „eustres oxidativ”, oferind semnalizare benefică și „stres oxidativ” capabil să producă daune. Deoarece semnalizarea redox și reglarea redox pot fi modulate de cantitățile fiziologice ale speciilor reactive de oxigen, aceasta a fost definită ca „eustres oxidativ”, în timp ce „detresa oxidativă” a fost definită ca încărcătură suprafizologică a speciilor oxidante care provoacă perturbarea semnalizării redox sau daune oxidative a biomoleculelor [164].

Ca urmare a acestui fenomen, este afectată homeostazia celulară, fiind afectat echilibrul între producția și acumularea în exces a speciilor reactive de oxigen (SRO) în celule și țesuturi, precum și capacitatea de detoxifiere din cauza lipsei de antioxidanți endogeni [50, 104].

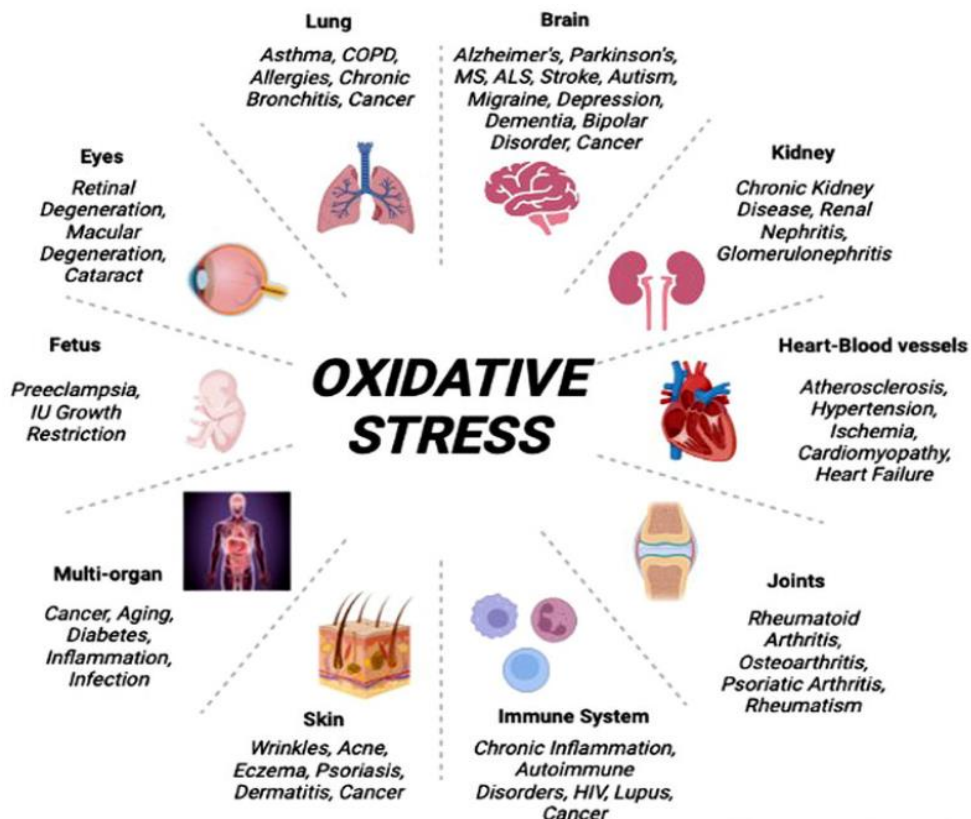


Fig. 1.3. Implicarea stresului oxidativ în mecanismele patogenice a maladiilor și stărilor patologice conform (Kiran, T. et al., 2023)

Stresul oxidativ se manifestă prin diverse tulburări de homeostazie la nivel celular și tisular: dezechilibru între citokinele pro- și antiinflamatorii (inflamație aseptică cronică sistemică subclinic); ischemie (disfuncție endotelială); hipoxie (membranopatie datorată activării peroxidării lipidice a membranelor celulare); tulburări ale recepției și percepției celulare (areflexia și hiporeflexia celulei); disfuncție vegetativ-mediatoare a celulei (tulburări în metabolismul aminelor biogene); tulburări energetice și metabolice (disfuncție mitocondrială); tulburări ale activității telomerazei cromozomilor celulari (fig. 1.4.).

Efectele secundare ale SRO se produc printr-o mulțime de mecanisme inductoare în serie, de leziuni celulare, vizibile mai apoi sub formă de diverse manifestări clinice, ca de exemplu, modificările proteinelor, peroxidarea lipidică, deschiderea canalelor ionice și oxidarea ADN-ului [13].

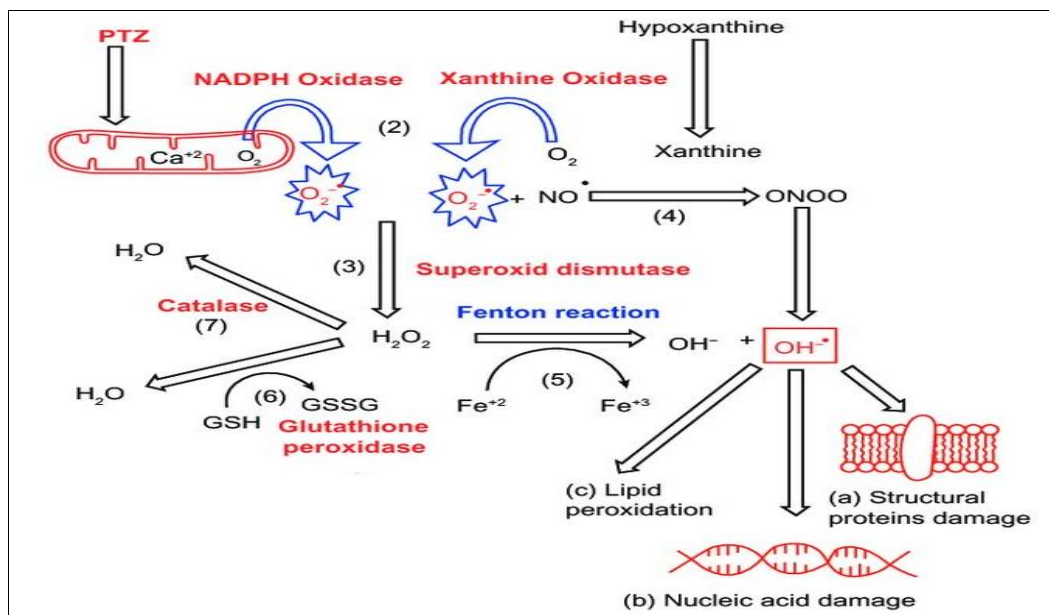


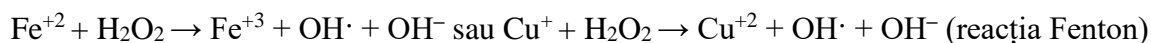
Fig. 1.4. Mecanismele generării speciilor reactive de oxigen și azot conform (Yusuf, M. et al., 2012)

Radicalii hidroxil HO^\bullet și hidroperoxil HOO^\bullet sunt cei mai importanți radicali implicați în inițierea proceselor de patologice redox. Celula produce aproximativ cincizeci de radicali hidroxil în fiecare secundă, iar în fiecare zi, poate produce patru milioane de radicali hidroxil, care sunt fie neutralizați, fie implicați în atacul biomoleculelor. Radicalul hidroperoxil (HOO^\bullet) este implicat în procesul de peroxidare a lipidelor. Această formă protonată de superoxid generează H_2O_2 , capabilă să reacționeze cu metale active redox, cum ar fi fierul sau cuprul, pentru a produce HO^\bullet prin reacții Fenton sau Haber-Weiss. HOO^\bullet este un oxidant mult mai puternic decât radicalul anionic superoxid și are capacitatea de a induce oxidarea lanțului de fosfolipide polinesaturate, ceea ce poate duce la afectarea funcției membranare [180, 100].

Atunci când există un dezechilibru între producerea în exces și/sau neutralizarea insuficientă a SRO, cum ar fi anionul superoxid, peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil (HO^\bullet), anionul peroxinitrit (ONOO^-) și sistemele de apărare antioxidantă, apare stresul oxidativ. Radicalii liberi având o reactivitate foarte înaltă, atacă ADN-ul, proteinele, glucidele, lipidele membranelor celulare și/sau nucleare, ceea ce activează cascadele intracelulare de transducție și transcripție a semnalului în care rolul principal revine proteinkinazelor mitogen activate (MAPKs), factorului nuclear kappa B (NF-kB), ERK1/2 și JNKs – fenomen denumit „semnalizarea redox” [127, 167].

Generarea SRO/SRN în condiții fiziologice, dar și patologice este dependentă și de prezența anumitor bioelemente metalice [187, 188]. Este incontestabil rolul fierului (Fe^{+2}) și

cuprului (Cu^+) în formarea celui mai nociv radical liber – radicalul hidroxil (OH^\bullet), în reacția Fenton (fig. 1.5.3), dar și în cascada de peroxidare a lipidelor [34].



O varietate de specii diverse de radicali liberi apar în celule, deoarece unii radicali liberi au capacitatea de a da start unor reacții în lanț în anumite molecule biologice, iar radicalii intermediari care se formează în timpul peroxidării lipidelor sunt un exemplu al acestei categorii secundare de radicali [148, 6]. Procesul de *peroxidare a lipidelor* este un proces în lanț ce decurge în trei etape: inițierea, propagarea și terminarea, așa cum este ilustrat în Figura 1.5.

În prima etapă, SRO sustrag hidrogenul din cadrul grupelor metilen ale acizilor grași (în special polinesaturați), ce determină formarea radicalului lipidic instabil care este stabilizat prin o rearanjare moleculară ce generează o dienă conjugată. În etapa 2 (de propagare) are loc formarea radicalului de peroxid lipidic ca urmare a interacțiunii radicalului lipidic cu oxigenul. Acest radical peroxidic interacționează cu o altă moleculă de acid gras, generând un nou radical lipidic și hidroperoxidul acidului gras (etapa 3). Ulterior, are loc formarea de produse non-radicalice datorită faptului că antioxidanții donează un hidrogen speciei peroxidice a acidului gras.

Acest proces afectează fosfolipidele și colesterolul din membranele celulare, precum și lipidele circulante, în special lipoproteinele clasei LDL. Acizii grași polinesaturați de la nivelul membranei sunt cei mai frecvent atacați, fenomen explicat prin prezența numeroaselor legături duble. Aceste legături sunt separate de grupări metilen ($-\text{CH}_2-$), atomii de hidrogen a căroră sunt eliminați cu formarea subsecventă a radicalilor respectivi. Peroxizii lipidici și produșii de peroxidare lipidică (POL) sunt substanțele chimice care rezultă din aceste oxidări [13, 185, 174].

Cel mai cunoscut produs secundar al peroxidării lipidelor – *dialdehida malonică (DAM)*, este un biomarker al stresului oxidativ, leziunilor membranei celulare, dar și al leziunilor oxidative ale țesuturilor și celulelor [73, 139, 168]. DAM este o cetoaldehidă care se formează ca urmare a procesului de peroxidare a AG polinesaturați și este frecvent folosită pentru evaluarea leziunilor cauzate de SRO, fiind și un indicator bine cunoscut al dereglării integrității și permeabilității membranelor biologice [161, 181].

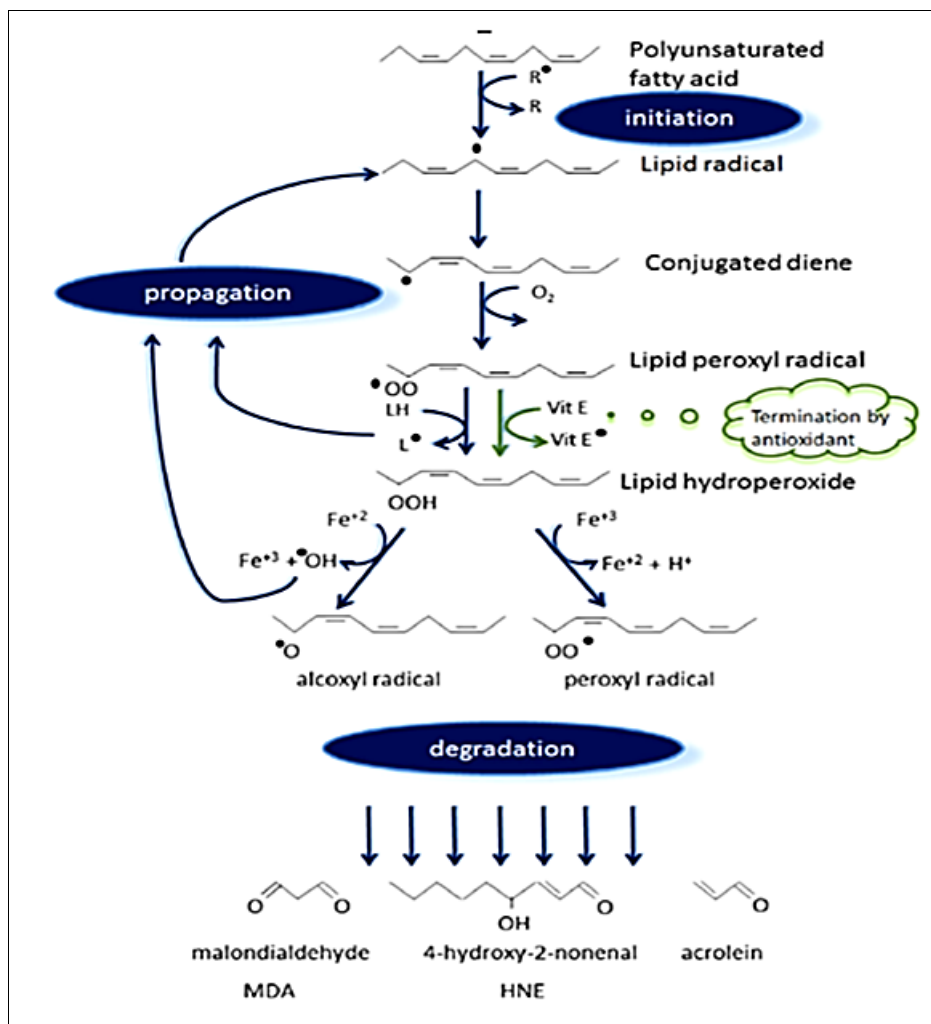


Fig. 1.5. Cascada reacțiilor de peroxidare a lipidelor conform Cipak Gasparovic A. [34]

DAM exercită mai multe acțiuni fiziologice, cum ar fi, intermediar în anumite căi de semnalizare și control al expresiei genelor. În același timp, DAM are capacitatea de a difuza, ceea ce îi permite să se lege covalent cu grupările amino ale moleculelor situate departe de locul sintezei sale, ce va modifica structura proteinelor și interveni negativ în funcțiile lor. De asemenea, DAM este considerat a fi cel mai mutagen produs al peroxidării lipidelor, comparativ cu 4-hidroxi-2-nonenal, care este considerat a fi cel mai toxic. Există trei mecanisme prin care este explicat efectele nocive ale produselor de oxidare peroxidică și lipidică: afectarea integrității membranei celulare, generarea unui compus radicalic adițional și/sau degradarea în compuși reactivi, care au potențialul de a leza ADN-ul și proteinele, inclusiv enzimele [13, 81, 67].

Modificările oxidative sau redox ale proteinelor induse de SRO sau SRN influențează atât funcția lor, cât și structura (configurația) în condiții de stres oxidativ. Modificările oxidative ale proteinelor pot fi reversibile sau ireversibile. Oxidarea ireversibilă duce cel mai

frecvent la agregarea și degradarea proteinelor, pe când cea reversibilă, ce implică cisteina poate funcționa ca un comutator de „pornire și oprire”, controlând funcția proteinelor și căile redox de semnalizare în condiții de stres, ceea ce ar putea ajuta celulele să se protejeze împotriva leziunilor ischemice. Aceste modificări apar în contextul toleranței ischemice, care poate fi dezvoltată prin precondiționare și postcondiționare [38, 186, 70, 194].

Oxidul nitric (NO) și speciile reactive de azot sunt implicate în dezvoltarea stresului nitrosativ. NO este produs de nitric oxid sintază (NOS), fiind cunoscute mai multe izoforme ale enzimei – neuronală (nNOS), endotelială (eNOS) și inductibilă (iNOS), care manifestă expresie și activitate diferită.

În spațiul extracelular, NO produs de NOS este oxidat rapid în prezența oxihemoglobinei în nitrit (NO_2^-) și nitrat (NO_3^-). În sânge și țesuturi, în condiții fiziologice și patologice, aceste molecule pot fi convertite înapoi la NO. În stările hipoxice, nitritul și nitratul pot fi o sursă alternativă semnificativă pentru calea oxigen dependentă L-arginina-NOS [93, 111].

Multe procese fiziologice și patologice ale corpului uman sunt influențate de oxidul nitric, inclusiv ale sistemului cardiovascular – reglarea tonusului și structurii vasculare, efectul antitrombotic, respirator – efect bronhodilatator, nervos – participarea la reglarea tonusului musculaturii netede vasculare, bronhiilor și digestive, sistemului imun – reglarea inflamației și protecției imune [214]. În concentrații mici, NO reglează tonusul și structura vaselor, inhibă agregarea și adeziunea trombocitelor, funcționează ca antiinflamator și împiedică proliferarea și migrarea celulelor musculare netede. Degradarea celulelor, apoptoza și îmbătrânirea fiziologică sunt favorizate de concentrațiile mari de NO [73, 44, 110].

Oxidul nitric este o verigă importantă a patogenezei multor maladii pulmonare. În studiul efectuat de Andreeva A. A. și colab. (2004), a fost demonstrat că hipoxia la nou-născuți, atât în perioada prenatală, cât și la naștere determină creșterea producției de NO, care la un moment dat servește ca mecanism compensator. NO este reglator major și al sintezei proteinelor matricei extracelulare a plămânilor, care fiind produs în cantități mari în leziuni poate induce modificări structural-funcționale ale pulmonilor. Metabolizarea NO în nitrați și nitriți, care sunt agenți oxidativi potenți este o altă manifestare citotoxică a compusului [7, 58, 155]. În același timp, inhibarea eNOS în condiții hipoxice poate duce la o scădere a producției de NO. Fenomenul determină creșterea efectelor vasoconstrictoare, scăderea semnificativă a efectelor vasodilatatoare, tulburări ale hemodinamicii sistemice și regionale,

proliferarea celulelor musculare netede și procese patologice în matricea extracelulară a diferitor organe și sisteme [108].

Este esențial de remarcat, că în cazul în care SO depășește pragul limită sau eventual eficacitatea mecanismelor protective, celulele declanșează anumite căi de semnalizare alternative, ce vor induce apoptoza, necroza, piroptoza sau moartea celulară prin autofagie, cât și activarea factorilor de transcripție ce vor induce inflamația cronică și vor cauza disfuncția tisulară [162]. Un efort considerabil este dedicat elucidării mecanismelor moleculare care leagă sistemele oxidant/antioxidant și căile ce duc la apoptoza celulară [162, 48].

Supraviețuirea celulelor necesită un echilibru între oxigen, SRO și moleculele antioxidante, oxigenul aici fiind acel oxidant de bază care este utilizat în timpul metabolismului oxidativ mitocondrial al diverselor molecule organice în reacții catabolice, asigurând astfel energia celulară [48]. Evaluarea statusului antioxidant atrage o atenție tot mai mare în scopuri clinice [112].

Sistemul de protecție antioxidantă este format din compartimentul enzimatic, care include superoxid dismutaza (SOD), catalaza (CAT), glutation peroxidaza (GP), glutation-S-transferaza (GST), glutation reductaza (GR), paraoxonaza (PON) și non-enzimatic, care include glutationul, tocoferolul, acidul ascorbic, acidul lipoic, acidul uric, coenzima Q etc. (fig. 1.6.2) [9]. Fondul antioxidantilor este continuu completat prin antioxidanții exogeni de origine alimentară sau administrați ca suplimente alimentare [147, 156].

În corespundere cu nivelul de acțiune antioxidantă compușii sistemului se divid în antioxidanți primari care captează/neutralizează radicalii liberi și cei secundari care acționează la nivelul lanțurilor de peroxidare lipidică și oxidare a altor compuși biologici (proteine, AN). Astfel, antioxidanții pot manifesta activitate antiradicalică, caracterizată prin capacitatea compușilor de a interacționa cu radicalii liberi și ai neutraliza, precum și activitate antioxidantă nemijlocită, reprezentată prin capacitatea de a inhiba procesele de oxidare atipică a biomoleculelor vitale [123].

Datorită existenței antioxidantilor atât hidrofilii cât și lipofili [19, 151] este posibilă exercitarea efectelor antioxidante, atât în interiorul celulei și a diferitor compartimente celulare, cât și în spațiul extracelular și fluidele biologice (sânge, lacrimă, salivă etc.).

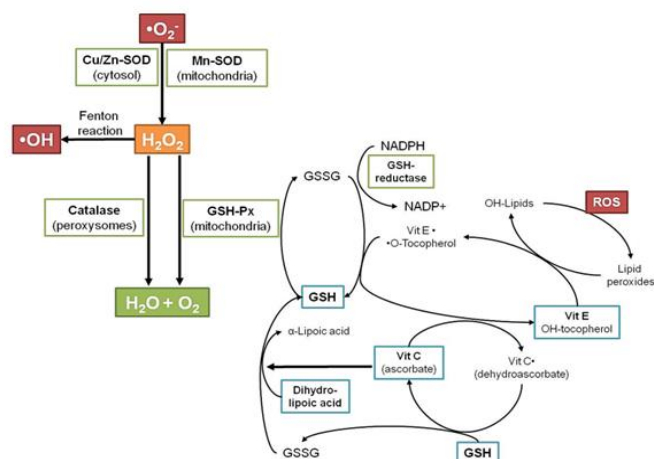


Fig. 1.6. Sistemul antioxidant, conform (Maria-Luisa Lazo-de-la-Vega-Monroy et al., 2013)

Superoxid dismutaza (SOD) și catalaza (CAT) reprezintă enzimele din linia întâi de protecție antioxidantă, deoarece anionul superoxid și peroxidul de hidrogen sunt produși inițial dintr-o gamă largă de surse, neutralizarea lor fiind vitală pentru fiecare celulă.

La mamifere, inclusiv la oameni distingem trei izoforme de SOD: Cu/Zn-SOD citoplasmatică (SOD1), Mn-SOD mitocondrială (SOD2) și Cu/Zn-SOD extracelulară (SOD3). Catalazele sunt un grup numeros de enzime prezente ubicuitar în organismele vii. În funcție de activitate au fost divizate în trei grupe: catalaze monofuncționale care conțin hem (Fe^{2+}), catalaze-peroxidaze care conțin hem (Fe^{2+}) și catalaze care conțin mangan. Dintre acestea, catalazele monofuncționale constituie cel mai mare și cel mai larg grup studiat de catalaze. Izoformele SOD dismutează anionul superoxid, conform reacției: $2\text{O}_2^{\cdot-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$. Ulterior, catalaza descompune peroxidul de hidrogen în molecule de apă și oxigen: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$. Cercetările arată că izoenzimele SOD pot atenua leziunile de reperfuție și ischemie. Cu toate acestea, alte cercetări au pus la îndoială capacitatea lor de a oferi protecție antioxidantă eficientă [107, 64, 37, **Error! Reference source not found.**, 54, 157, 54, 144].

Totodată, la om superoxid dismutaza induce proliferarea, supraviețuirea și apoptoza prin modularea receptorilor tirozin kinazici (RTK), care sunt legați de membrană și sunt implicați în sinteza factorilor proangiogeni. În aceste circumstanțe, SOD3 protejează acești receptori de efectele dăunătoare ale SRO. Enzima a fost identificată și în vasele sangvine, între endoteliu și celulele musculare netede, inhibarea ei fiind asociată cu disfuncția endotelială [117, 69].

Pe lângă peroxi redoxine și glutacion peroxidaze, catalaza, este esențială pentru controlul nivelului de H_2O_2 , ceea ce permite menținerea homeostaziei celulare și adaptarea la stres. Peroxi redoxinele și glutacion peroxidazele sunt responsabile pentru îndepărtarea H_2O_2 în cazul când compusul este prezent în concentrații scăzute, iar în cazul concentrațiilor mari de H_2O_2 , specifice stresului oxidativ este esențial rolul catalazei [96].

În homeostazia redox un rol aparte aparține ionilor metalelor. Anterior am relatat impactul ionilor de fier (Fe^{2+}) și cupru (Cu^+) în generarea SRO/SRN și declanșarea SO/SN, precum și rolul lor în protecția antioxidantă datorită implicării în activitatea enzimelor antioxidante majore – SOD și CAT.

Studii țintite au relevat efecte nocive semnificative exercitate de fier și cupru ce se manifestă prin amplificarea peroxidării fosfolipidelor și oxidarea proteinelor hepatice la expunerea timp de 4-8 ore, toxicitatea metalelor fiind mediată de radicalii liberi hidroxil ($HO\bullet$) și peroxil ($RO\bullet$) [29]. Fluctuațiile nivelului citosolic de Zn^{2+} sunt corelate cu producerea de SRO în plachete, fenomen demonstrat prin faptul că chelarea Zn^{2+} va abroga efectele agoniștilor producției de SRO, pe când creșterea nivelului trombocitar de Zn^{2+} a potențat generarea de SRO. În context clinic legătură funcțională între Zn^{2+} și producerea de SRO în trombocite poate influența formarea trombilor [110].

Există o corelație strânsă și între SO și homeostazia calciului intracelular. Ca^{2+} poate exercita funcția de comutator care reorientează SRO de la funcțiile fiziologice la acțiune lezională semnificativă. Stresul oxidativ determină un aflux de Ca^{2+} în citoplasmă din mediul extracelular și din reticulul endoplasmatic/sarcoplasmatic cu creșterea concentrației lui în toate compartimentele celulare, inclusiv în mitocondrii și nucleu, ce va produce perturbări metabolice, modularea transcripției genelor, controlul enzimelor implicate în apoptoză, ducând în finală la moartea celulelor [59, 115].

Magneziul este al doilea cel mai abundent cation divalent intracelular, care susține multiple funcții fiziologice fiind cofactor pentru cca 300 de reacții (producerea de ATP, replicare, transcripție, translație etc.). Deficiența de magneziu a fost asociată cu SO în infarct, diabet zaharat, obezitate și hipertensiune arterială. Augmentarea nivelului de magneziu poate inhiba supraproducția mitocondrială de SRO, astfel bioelementul poate acționa ca un antioxidant mitocondrial [51, 106, 127].

1.7 Concluzii la capitolul I

Creșterea numărului de copii născuți prematur a determinat schimbarea spectrului epidemiologic al maladiilor specifice nou-născutului, copilului de vârstă mică, dar și celor mai avansați în vârstă. În același timp dezvoltarea a noi metode, tehnici și medicamente mai performante de îngrijire a prematurului este asociată cu creșterea supraviețuirii, dar și cu majorarea numărului de maladii asociate prematurității, precum și a unor metode mai agresive de suport vital. Printre consecințele severe ale prematurității se numără și bronhodisplazia pulmonară.

Datele literaturii atestă creșterea frecvenței DBP în ultimele decenii. Maladia este practic în toate cazurile este asociată cu alte patologii comorbide ce creează premise solide pentru invalidizarea copiilor cu DBP. Totodată, este certă dificultatea abordărilor diagnostice, de prevenție, tratament și monitorizare, precum și insuficiența cunoștințelor privind mecanismele declanșatoare și cele patogenice de evoluție a DBP la copiii născuți prematur.

În ultima perioadă s-a majorat numărul studiilor privind rolul patogen al speciilor reactive ale oxigenului/azotului, stresului oxidativ/nitrozativ și sistemului de protecție antioxidantă în dezvoltarea DBP la copii prematuri. Mai multe cercetări raportează că dereglările homeostatice la nivel celular și organism, precum și hipoxemia/hipoxia specifice acestor copii contribuie la apariția dezechilibrelor redox manifestate prin amplificarea celor oxidative și carența celor antioxidante, ce declanșează stresul oxidativ și injuria celulelor și organelor/țesuturilor.

În pofida numărului impunător de cercetări, datele relatate sunt încă controversate și incomplete. Nu sunt pe deplin studiate hipoxia, stresul oxidativ și sistemul antioxidant și efectele bioelementelor metalice în survenirea DBP la copiii prematuri cu diferit grad de prematuritate și necesită de a fi examinate multiaspectual. Nu există criterii clare în înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a DBP la copii. Creșterea numărului de prematuri cu aceste afecțiuni, inclusiv a celor cu GEMN, care dezvoltă DBP, justifică necesitatea de a continua cercetările și de a dezvolta metode noi de diagnostic și prevenție, care cu siguranță vor îmbunătăți semnificativ prognosticul bolii și calitatea vieții acestui grup de pacienți.

Astfel, s-a planificat și s-a efectuat cercetarea intensității hipoxiei și stresului oxidativ, eficiența protecției antioxidante și implicarea bioelementelor în mecanismele de dezvoltare a displaziei bronhopulmonare la copiii cu anamnezic de naștere prematură pentru optimizarea diagnosticului și tratamentului patogenic.

2. MATERIALE ȘI METODE

2.1 Metodologia selectării materialului de studiu

Întru realizarea scopului și obiectivelor propuse, s-a efectuat un studiu analitic de tip caz-control [16].

Studiul planificat a fost efectuat pe un eșantion reprezentativ de pacienți suspecți pentru displazie bronhopulmonară în număr de 81 pacienți eligibili cu vârsta cuprinsă între 0,17-2,8 ani (2-34 luni), divizați ulterior în 2 loturi: copii care au dezvoltat DBP - lotul de bază cu un număr de 41 de copii, mai sunt numiți și *cazuri* și copii fără DBP – lotul de comparație, în număr de 40 de copii (*persoane de control*).

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2016 – 2022 și a inclus copiii internați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost respectate regulile de internare cu deschiderea fișei medicale a bolnavului de staționar (Formularul nr. 003/e-2012, aprobat de MS al RM nr. 426 din 11.05.2012). Documentația medicală a cuprins evaluarea datelor anamnestice, antecedentelor personale, examenul clinic, rezultatele investigărilor paraclinice, radiologice și toate datele au fost înregistrate în SIAMS Hypocrate. La momentul spitalizării pacientului, în strictă conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki - *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, privind studiul pe subiecți umani a fost semnat acordul informat al pacientului de către părintele acestuia.

2.1.1. Calculul și caracteristica loturilor de studiu

În scopul inițierii unui studiu de o validitate înaltă s-a preconizat a crea un eșantion reprezentativ, volumul căruia a fost apreciat utilizând formula *Centrului de Control al Maladiilor din Atlanta*. Numărul necesar de unități de cercetare s-a calculat în baza formulei respective :

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

Formula (1)

unde:

P_0 - conform unor date bibliografice [16] cota copiilor cu displazie bronhopulmonară constituie 15-37,0% ($P_0=0,37$).

P_1 - presupunem, că în lotul de cercetare valoarea lor va fi de 74,0% ($P_1=0,74$).

$P = (P_0 + P_1)/2=0,555$

Z_{α} – valoarea tabelară. Pentru semnificație statistică rezultatele de 95,0% coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$
 Z_{β} – valoarea tabelară. Pentru puterea statistică a comparației de 80,0% coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$
 f = Proporția subiecților care posibil vor abandona studiul din varia motive, diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formulă am obținut numărul de copii:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.555 \times 0.445}{(0.37 - 0.74)^2} = 31$$

Eșantionul real supus cercetării a inclus a câte 40 de copii pentru fiecare lot (un număr puțin depășit, ceea ce influențează pozitiv credibilitatea rezultatelor obținute).

Studiul caz-control este un studiu epidemiologic analitic observațional în care populația studiată este constituită din grupuri, care au și nu au o anumită problemă de sănătate. Astfel, au fost create două loturi de studiu: lotul de bază și lotul martor (control), în funcție de prezența sau absența displaziei bronhopulmonare la acești copii.

Pacienții vor fi cercetați după un protocol unic, care va include chestionarea și examinarea complexă și va cuprinde toată informația din fișa medicală de ambulatoriu (F025/e), carnet de dezvoltare a copilului (F112/e), fișa medicală a pacientului de staționar (F003/e) și a chestionarului utilizat: „**Chestionarul copilului cu DBP**”.

Criteriile de includere în studiu:

Au fost selectați copiii internați în secția de pneumologie IMSP IMC cu prezența datelor anamnestice și clinice sugestive pentru DBP:

- acordul părinților;
- copii prematuri;
- copii prematuri cu prezența sindromului de detresă respiratorie la nou-născut în perioada neonatală;
- copii prematuri cu terapie cu O_2 în perioada neonatală;
- copii prematuri cu aspirație de meconiu în naștere.

Criteriile de excludere din studiu:

- refuzul părintelui de a participa în studiu;
- copii cu maladii ereditare;
- copii cu malformații congenitale bronhopulmonare (agenezii, hipoplazii);
- copii cu malformații cardiace congenitale grave, cât și alte malformații severe;
- copii care au fost cu corp străin în arborele bronșic;
- copii cu infecție specifică (HIV, tuberculoza).

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 $\chi^2 = 1,48$, $p > 0,05$ (tabelul 2.1.).

Copiii care nu au fost confirmați cu DBP au fost incluși în lotul de control de studiu, divizați în funcție de sex, în raport egal.

Tabelul 2.1. Repartizarea copiilor din studiu în funcție de sex

Lotul	Copiii cu DBP (n=41 copii)			Copiii fără DBP (n=40 copii)			p
	abs	%	95%CI	abs	%	95%CI	
Băieți	26	63,4	46,9-77,9	20	50	33,8-66,2	$\chi^2 = 1,48$, $p > 0,05$
Fete	15	36,6	22,1-53,1	20	50	33,8-66,2	

2.1.2. Design-ul studiului.

Algoritmul studiului caz-control a fost organizat și realizat conform designului prezentat în figura 2.1.

STATUTUL PROOXIDANT ȘI ANTIOXIDANT ÎN DISPLAZIILE BRONHOPULMONARE LA COPIII PREMATURE

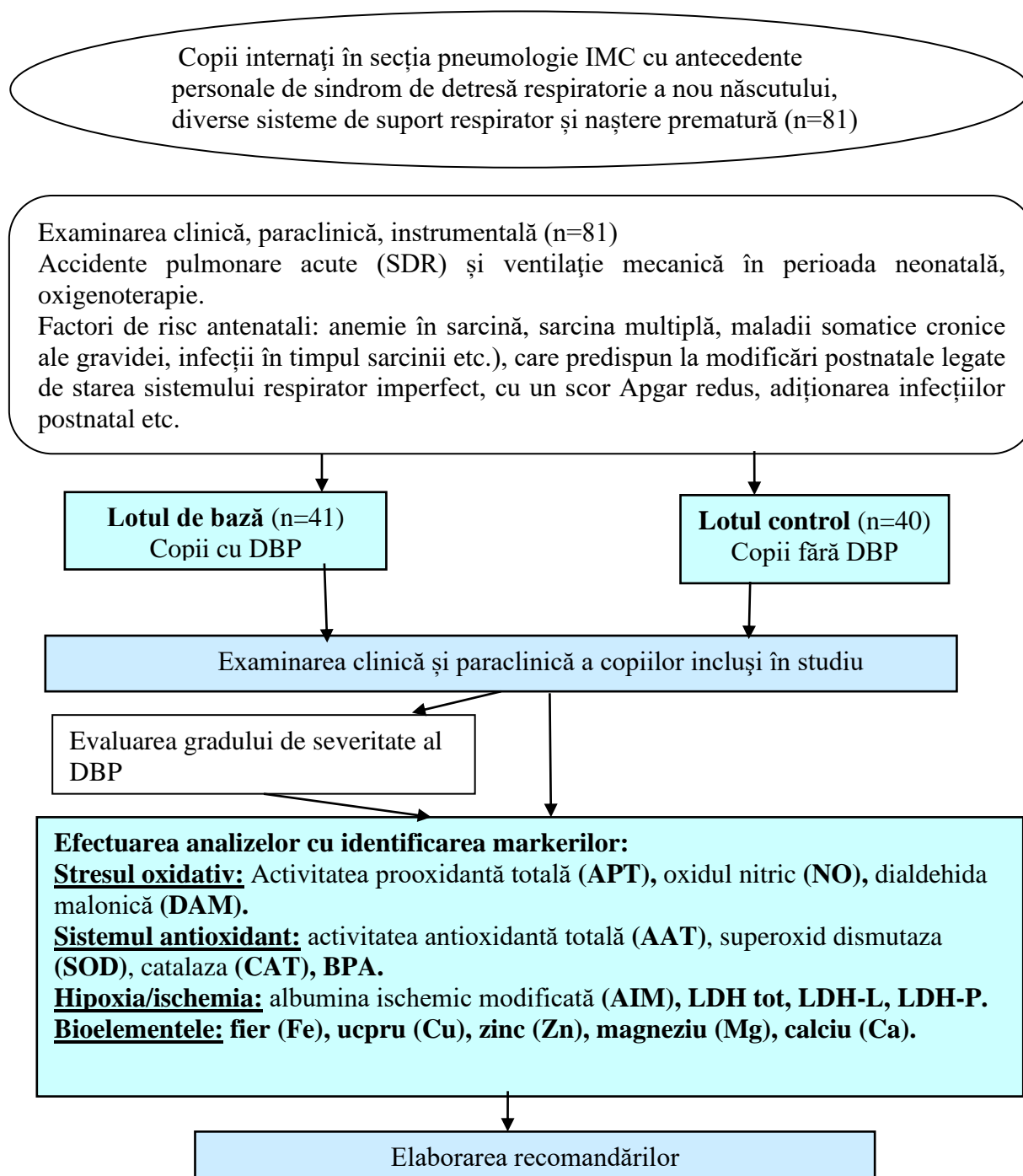


Figura 2.1. Design-ul cercetării: Algoritmul studiului analitic „caz-control”

2.2. Metode de diagnostic utilizate în cadrul studiului

1. Date anamnestice (examenul clinic al pacientului). Cercetarea a inclus evaluarea generală a statutului pacientului (sex, vârstă, scor Apgar (la 1 min, la 5 min), termenul de gestație (v.g.), talia, perimetrul cranian și toracic etc.), evaluarea specifică (anemia în sarcină a parturientei, cura cu dexametazon completă/incompletă, utilizarea O₂ terapiei (VAP, NCPAP, CN), administrarea postnatală a surfactantului, etc.).

2. Extragerea unor date din fișa medicală. În corespundere cu scopul, obiectivele și metodologia cercetării din fișele medicale ale participanților în studiu au fost extrase date referitor la comorbiditățile somatice severe, riscurile pre- și postpartum.

3. Metode biochimice de investigare. S-a realizat evaluarea indicilor de laborator:

a) stresul oxidativ - activitatea prooxidantă totală (APT), oxidul nitric (NO), dialdehida malonică (DAM) ;

b) statutul antioxidant – activitatea antioxidantă totală (AAT), activitatea superoxide dismutazei (SOD) și catalazei (CAT);

c) hipoxia/ischemia – albumină ischemic modificată (AIM), LDH – tot, LDH-L și LDH-P;

d) bioelementele – nivelul Fe, Cu, Zn, Mg, Ca.

4. Metode analitice. S-a efectuat analiza corelațională a indicilor de laborator obținuți din ser, precum și a statutului somatic cu indicii de laborator și au fost identificați cei cu potențial diagnostic și prognostic.

2.2.1. Metode clinice

Actualmente, există multitudini de criterii care pot orienta spre stabilirea diagnosticului de displazie bronhopulmonară. Astfel, un nou-născut prematur sau unul cu greutate mică la naștere, care a necesitat ventilație cu presiune pozitivă în primele 2 săptămâni de viață, timp de cel puțin 3 zile, care are semne clinice de respirație anormală și modificări imagistice specifice, este suspect de displazie bronhopulmonară [36, 159]. La fel, există și criterii care se apreciază după vârsta gestațională la care a fost vital a se introduce ventilația mecanică; care este un factor predictiv al severității afecțiunii și este reprezentat de quantumul procentului de oxigen necesar, anume de peste 30% oxigen necesar, care deja este considerat ca fiind stadiu sever al DBP. În cazul pacienților pediatrici doar suspectați de displazie bronhopulmonară, pe lângă recoltarea setului standard de analize, acestora li se vor preleva și alte teste care vor evalua ischemia/hipoxia [36, 159, 17, 86]. Acestor pacienți este necesar de a aprecia și monitoriza frecvent saturația O₂ care se va efectua permanent în secția de reanimare neonatală prematuri. Dintre investigațiile imagistice va fi foarte informativ de efectuat radiografia cutiei toracice, la

fel și tomografia computerizată a cutiei toracice. Toate acestea sunt necesare de a fi efectuate atât pentru a constata severitatea DBP, cât și pentru a efectua un diagnostic diferențial cu alte afecțiuni bronhopulmonare. Pe radiografia pulmonară va fi prezent un desen reticular care sugerează un aspect fibrotic, iar în stadiile avansate posibil să fie și cardiomegalie cauzată de hipertensiunea pulmonară, iar TC va confirma suplimentar modificările specifice acestei maladii [159], SaO₂ sanguin, determinat cu aparatul ASAT *oxymetre de pouls*.

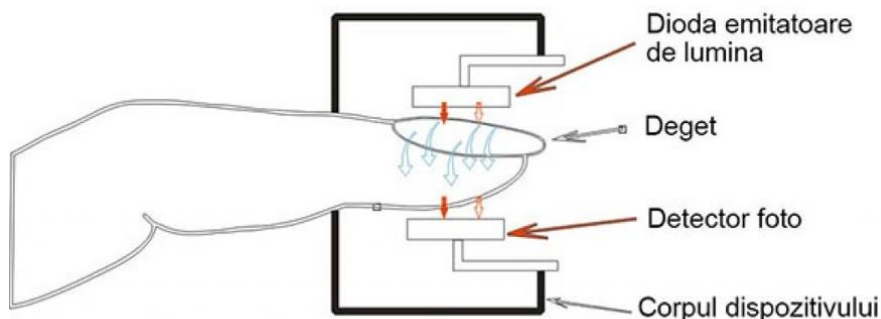


Figura 2.2. Principiul de lucru al pulsoximetrului [84].

În cazul că va fi plasat pe o regiune vasculară pulsatilă așa precum degetul sau lobul urechii, adică va fi plasat între sursa de lumină și detectorul de lumină, așa ca lumina va trebui să treacă prin deget sau lobul urechii pentru a ajunge la detector, atunci o parte din lumină va fi absorbită de regiunea vasculară pulsatilă, iar partea care va fi absorbită, va ajunge la detectorul de lumină. Raportul dintre măsurarea luminii roșii și măsurarea luminii infraroșii, apoi va fi calculată de procesor, care va reprezenta raportul dintre hemoglobina oxigenată și hemoglobina neoxigenată. Acest raport este apoi convertit în SaO₂ de către procesor. Valorile între 95% și până la 100% vor fi astfel considerate ca normă [90].

2.2.2 Pregătirea materialului biologic și metodele biochimice de investigații

Colectarea probelor

Pentru analiza markerilor de interes, au fost colectate probe de sânge venos (5 ml), care au fost centrifugate timp de 10 minute la 3000 rotații/minut. Serul a fost separat și transferat în eprubete Eppendorf și păstrat la -18-20°C separat până la testarea biochimică. Toate probele au fost codificate [78].

Prin metode fotocolorimetrice și imunoenzimatică au fost evaluate în ser următorii indicii ai:

- stresului oxidativ - activitatea prooxidantă totală (APT), oxidul nitric (NO), dialdehida malonică (DAM) ;
- sistemului antioxidant - activitatea antioxidantă totală (AAT), activitatea superoxid-dismutazei (SOD) și catalazei (CAT);

- hipoxia/ischemia – albumina ischemic modificată (AIM), LDH – tot, LDH-L și LDH-P;
- bioelementele – nivelul Fe, Cu, Zn, Mg, Ca.

Investigațiile biochimice au fost efectuate după metode adaptate de colaboratorii Laboratorului de Biochimie a USMF „Nicolae Testemițanu” pentru spectrofluorimetrul cu microplăci Synergy H1 (Hybrid Reader) (BioTek Instruments, SUA) și spectrofotometrul Power Wave HT (BioTek Instruments, SUA), figura 2.3.



Figura 2.3. Spectrofluorimetrul cu microplăci Synergy H1 (Hybrid Reader, SUA) și spectrofotometrul PowerWave HT (BioTek Instruments, SUA).

2.2.3. Determinarea indicilor stresului oxidativ

Determinarea dialdehidei malonice – care e un produs final al peroxidării lipidelor, care s-a efectuat conform procedurii descris de către Галактионова Л.П. și coaut., în modifi cația Gudumac V. și coaut. [77]. Există și certificat de inovator, cu nr. 4366 din 15.11.2005.

Metoda dată se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetic colorat, format în urma interacțiunii acidului tiobarbituric cu dialdehida malonică (DAM). Concentrația DAM în proba de interes, este direct proporțională cu intensitatea colorației, iar rezultatul final a fost exprimat în $\mu\text{M/L}$ în supernatantul biologic cercetat. Calculul s-a efectuat după următoarea formulă:

Formula (2)

$$\text{DAM } \mu\text{M/L} = \frac{\text{Apr} \cdot 10^6 \cdot 3 \text{ ml}}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,15 \text{ ml} \cdot x} = \text{Apr} \cdot 182,2$$

unde:

Apr – absorbția probei;

3 ml – volumul fazei organice;

0,15 ml – volumul omogenatului osos

$1,56 \cdot 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$ – coeficientul molar de absorbție al DAM;

X – diluția probei

Dozarea metaboliților oxidului nitric a fost realizată conform procedurii descrise de Метельская В.А. și Гуманова Н.Г. [207] în modificarea Gudumac V. și coaut. [78]. Principiul acestei metode constă în deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea cu reactivul Griss a supernatantului și măsurarea densității optice a produsului reacției. Calculul concentrației nitritului s-a efectuat cu ajutorul curbei de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu și a fost exprimat în $\mu\text{mol/L}$.

Certificat de inovator nr. 4047 din 24.11.2003

Procedura de determinare a balanței pro-oxidante-antioxidante (BPA) a fost efectuată prin metoda descrisă de Toloue Pouya V. și coaut. [184], modificată de Pantea V. și coaut. [141]. Esența procedurii constă în aceea că pentru determinarea balanței prooxidante - antioxidante (BPA), proba de cercetat se incubează într-un mediu de lucru ce conține o soluție de TMB și cation TMB, iar radicalii liberi, peroxizii și antioxidanții ce se conțin în proba de cercetat, influențează asupra colorării mediului de lucru într-un grad proporțional cu concentrațiile lor, procesarea probelor se efectuează în condiții de standardizare maximă, fapt ce permite mărirea performanței analitice - reproductibilității și precizității metodei și micșorarea timpului de efectuare a analizei.

Calculul se va efectua folosind diluțiile de lucru ale soluției standard stock de 3 mM de acid uric.

Pe baza datelor probelor standard a fost pregătită curba standard.

Conform valorilor din curbă, au fost calculate valorile probelor cercetate.

Formula (3)

$$BPA(\text{unități arbitrare}) = 753,8 * Apr^3 - 649,4 * Apr^2 + 401,8 * Apr - 20,14$$

2.2.4. Aprecierea markerilor sistemului antioxidant

Nivelul total al antioxidanților folosind metoda cu ABTS în supernatant a fost efectuată utilizându-se procedura descrisă de Re R. [152], modificată de Gudumac V. și coaut. [75]. Principiul metodei se bazează pe degradarea radicalului acidului 2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonic (ABTS) la interacțiunea cu compușii serici cu proprietăți antioxidante și măsurarea absorbției diminuate la 734 nm [75]. Nivelurile AAT în supernatant au fost exprimate în $\mu\text{M/L}$.

Determinarea activității antioxidante totale (AAT) prin metoda CUPRAC (cupric reducing antioxidant capacity) s-a efectuat conform procedurii descrise Apak R. [11]. Principiul metodei a estimat capacitatea antioxidantă de a reduce ionul de Cu. Este o metodă nouă care se bazează pe capacitatea de captare a radicalului hidroxil – OH. Metoda permite evaluarea antioxidanților hidrosolubili și se exprimă în $\mu\text{mol/L}$.

Metoda pentru determinarea *capacității antioxidante totale, masei substanțelor antioxidante* și a *activității medii a antioxidanților* în supernatant a fost estimată prin procedeul descris de Meijuan Zhang. [121], modificată de Tagadiuc O. [175]. Certificat de inovator nr. 5641 din 26.03.2018.

Esența procedurii constă în aceea că la realizarea metodei redox cu permanganat de potasiu pentru determinarea masei totale a substanțelor antioxidante și a capacității antioxidante per unitate de masă în probele biologice se pregătesc diluții de lucru a materialului biologic cu ser fiziologic 0,9% (1:10; 1:20; 1:40; 1:80 și 1:160) la care se adaugă o soluție de KMnO₄ sau un amestec de reagenți ce conține amidon și iod. Antioxidanții prezenți în proba de cercetat suprimă formarea colorației într-un grad proporțional cu concentrațiile lor. Se măsoară absorbanta inițială A₀ la 570 nm și după 30 min cu agitare permanentă la 700 tur/min se măsoară din nou absorbanta A₃₀ la 570 nm.

Formula (4)

Calcularea *capacității totale antioxidante* a probei de cercetat se efectuează după formula:

$$Ta(u/c) = 100 * [Abs1 + 2 * (Abs2 + Abs3 + Abs4) + Abs5]$$

unde:

Ta - reprezintă capacitatea totală antioxidantă a probei de cercetat; cu cât este mai mare Ta, cu atât este mai mare capacitatea totală antioxidantă a probei de cercetat;

Abs1, Abs2, Abs3, Abs4, Abs5 - reprezintă absorbanta diluțiilor de lucru a probei de cercetat Abs1 (1: 10); Abs2 (1: 20); Abs3 (1: 40); Abs4(1: 80) și Abs5 (1: 160).

Formula (5)

Calcularea *masei substanțelor antioxidante* în proba de cercetat se efectuează după formula:

$$MSA(u/c) = 0,3 \times (Abs_{control} - Abs_{minimă}) (Abs_{maximă} - Abs_{minimă}) + lgT_{minim}$$

unde:

MSA - reprezintă masa substanțelor antioxidante din proba de cercetat;

Abs_{control} - reprezintă valoarea Abs a probei de control;

Abs_{maximă} și Abs_{minimă} - reprezintă valorile Abs mai mari și Abs mai mici, din afara intervalului de salt;

lgT_{minim} - este cel mai mic logaritm al diluției de lângă intervalul de salt.

Intervalul de salt se calculează în felul următor:

Se aranjează valorile absorbantei probelor (valorile Abs) în ordinea crescândă - de la cea mai mică la cea mai mare. Apoi se scad valorile Abs a concentrațiilor adiacente, iar cea mai mare valoare absolută a diferenței este definită ca intervalul de salt.

Factorii de diluție serică (1:10; 1:20; 1:40; 1:80 și 1:160) au fost transformați într-o scară logaritmică (1.0, 1.30, 1.6, 1.9 și 2.2).

Formula (6)

Calcularea activității medii a antioxidanților din proba de cercetat se efectuează după formula:

$$A(u/c) = \frac{TA}{MSA}$$

unde:

A - reprezintă activitatea medie a substanțelor antioxidante din proba de cercetat;

Ta - reprezintă capacitatea totală antioxidantă;

MSA - este masa substanțelor antioxidante din proba de cercetat.

Certificat de inovator cu nr 4707 din 24.10.2008.

Activitatea superoxid dismutazei (SOD) (EC 1.15.1.1) a fost estimată conform metodelor descrise de Матюшин Б.Н. și coaut. [206] și Дубинина Е.Е. și coaut., modificate de Tagadiuc O. și coaut. [176]. Activitatea SOD s-a analizat indirect. Principiul metodei constă în inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD. În urma reducerii NBT se formează nitroformazan, care capătă o colorație albastră. Cantitatea acestuia a fost dozată apoi spectrofotometric la 540 nm, intensitatea colorației fiind proporțională cu cantitatea de NBT redus. Activitatea SOD este capabilă să inhibe acest proces [176]. Activitatea SOD a fost exprimată în unități convenționale (u.c.).

Formula (7)

% de inhibare a reducerii NBT de către SOD = $(\text{ABS control} - \text{ABS proba}) / \text{ABS control} \times 100$
= X % inhibare.

Determinarea activității catalazei (CAT) (EC 1.11.1.6) a fost efectuată utilizându-se procedeul descris de Королук М.А. și coaut. [204], modificat de Baciuc E. și Nastas I. [14], este bazată pe proprietatea enzimei de a scinda molecula de H₂O₂ în H₂O și O₂. H₂O₂ ulterior formează cu molibdatul de amoniu, un compus complex de culoare galbenă, iar descompunerea acestuia de către enzimă, induce decolorarea soluției, determinată spectrofotometric la 410 nm. Activitatea CAT corelează cu gradul decolorării într-o unitate de timp și a fost exprimată în micromoli la 1 litru de ser (μM/L).

2.2.5. Dozarea indicilor hipoxiei/ischemiei

Dozarea albuminei ischemic – modificate (AIM)

Dozarea albuminei ischemic modificate a fost realizată cu ajutorul metodei descrise de Gudumac V. și Tagadiuc O. [74], ce are la bază proprietatea albuminei de a lega ionii de cobalt (Co²⁺), ce scade în condiții de ischemie datorită modificărilor ischemice ale structurii proteinei. Colorația soluției experimentale este determinată de conținutul ionilor liberi de Co²⁺. Evaluarea

modificării intensității colorației soluției are loc prin măsurarea spectrofotometrică a absorbției la 492 nm. Curba de calibrare a soluției standard de CoCl₂, construită în baza diluțiilor succesive a fost utilizată pentru efectuarea calculelor nivelului de AIM. Rezultatele finale au fost exprimate în μmol/L.

Certificat de inovație nr. 4760 din 25.09.2009, brevet de invenție nr. 6476 din 05.12.2010.

Determinarea activității lactat dehidrogenazei (LDH) (EC 1.1.1.27)

Dozarea lactatului a fost efectuată cu setul standard ELITechGroup (Franța), după metoda enzimatică-colorimetrică. Principiul determinării lactatului se bazează pe reacțiile de oxidare ale acestuia cu implicarea enzimelor lactat oxidaza și peroxidaza cu obținerea unui compus (chinonimina) ce poate fi identificat utilizându-se lungimea de undă de 550 nm. Calculul cantității de lactat a fost exprimat în mmol/L pentru ser. Determinarea activității LDH s-a realizat cu seturile standard ELITechGroup (Franța) pentru LDH-L și DAC-SpectroMed (R. Moldova) pentru LDH-P.

LDH-L (LDH₁) are capacitatea de a utiliza L-lactatul pentru a-l transforma în piruvat, conform reacției: L-lactat + NAD⁺ → Piruvat + NADH + H⁺. Reacția are loc în prezența NAD⁺ care se reduce la NADH + H⁺, concomitent cu creșterea absorbției, care se estimează spectrofotometric (340 nm), ceea ce corelează cu activitatea enzimei.

LDH-P (LDH₅) se estimează după principiul diminuării absorbției NADH, detectată la 340 nm, conform reacției: Piruvat + NADH + H⁺ → Lactat + NAD⁺, ceea ce este proporțional activității enzimei. Activitatea LDH-L și LDH-P a fost exprimată în U/L pentru ser.

Pentru a face posibil calculul activității enzimei s-au utilizat formulele:

$$\text{Activitatea LDH-P (LDH}_5\text{)} = \Delta A/\text{minpr} \cdot 8450$$

$$\text{Activitatea LDH-L (LDH}_1\text{)} = \Delta A/\text{min} \cdot 5610$$

2.2.6. Identificarea nivelului bioelementelor

Calculul nivelului de Ca. Determinarea nivelului de Ca s-a realizat cu seturile standard ELITechGroup (Franța) - *Arsenazo III* [20]. Acest reactiv *in vitro* este conceput pentru determinarea cantitativă a calciului în eșantioanele umane din ser pe analizatoarele din Selectra Mach5 Series, urmând recomandările tehnice CLSI, în condiții de mediu controlate.

Calciul din probă reacționează cu arsenazo III pentru a forma un complex colorat. Intensitatea culorii măsurată de o lungime de undă de 620-650 nm, direct proporțional cu concentrația de calciu.

Concentrația calciului (C_{Pr}) în probă se va calcula prin formula:

$$A_{Pr}/A_{St} \times C_{St} = C_{Pr}$$

Calculul nivelului de Mg. Determinarea nivelului Mg s-a realizat cu seturile standard ELITechGroup (Franța) - *Calmagite* [60].

Kitul e conceput pentru determinarea cantitativă a magneziului în ser, plasmă. Ionii de magneziu reacționează la kalmagit într-un mediu alcalin, ducând la formarea unui complex colorat. EGTA este conceput pentru a neutraliza efectele calciului. Intensitatea culorii rezultate, măsurată la o lungime de undă de 500-550 nm, proporțional cu concentrația de magneziu.

Calcule:

Concentrația magneziului (C_{Pr}) în probă se va calcula utilizând formula:

$$A_{Pr}/A_{St} \times C_{St} = C_{Pr}$$

Factor de recalculare:

$$\text{mg/dl} \times 0,412 = \text{mmol/l}$$

$$\mu\text{mol/l} \times 6,539 = \mu\text{g/dl}$$

$$0,5 \text{ mmol/l} = 1 \text{ mEq/l} = 1,22 \text{ mg/dl} = 12,2 \text{ mg/l}$$

Calculul nivelului de Fe.

Determinarea cantitativă a nivelului de Fe s-a realizat cu seturile standard ELITechGroup (Franța) – *Iron Chromazurol* [80].

Ionii de fier din probă reacționează cu cromazurol B și bromura de cetiltrimetilamoniu, rezultând formarea unui complex. Intensitatea culorii rezultate, măsurată la 630 (620-640) nm, proporțional cu concentrația de fier [66, 142].

Calcule:

Concentrația fierului (C_{Pr}) în probă se va calcula utilizând formula:

$$A_{Pr}/A_{St} \times C_{St} = C_{Pr}$$

Calculul nivelului de Cu.

Determinarea cantitativă, prin metoda fotometrică, a nivelului de Cu în ser s-a realizat cu seturile standard Cooper-Dac.Lq.

Cuprul din probă reacționează cu 4-(3,5-dibromo-2-piridulazo)-N-etil-Nsulfopropilamină (3,5-diBr-PAESA), formând un complex colorat. Intensitatea culorii, măsurată la 580(±10) nm, este direct proporțională concentrației cuprului [2].

Calcule:

Concentrația cuprului (C_{Pr}) în probă se va calcula utilizând formula:

$$A_{Pr}/A_{St} \times C_{St} = C_{Pr}$$

Pentru ser (plasmă):

$$\text{Când utilizați Copper Standard: } (A_{Pr} / A_{St}) \times 100 = C_{Pr} (\mu\text{g/dl})$$

Calculul nivelului de Zn.

Determinarea cantitativă, prin metoda fotometrică, a nivelului de Zn în ser s-a realizat cu

seturile standard Cooper-Dac.Lq [89]. Zincul din probă, într-un mediu alcalin, reacționează cu 2-(5-brom-2-piridulazo)-5-(N-propil-N-sulfopropilamino)-fenol formînd un complex colorat. Intensitatea culorii, măsurată la 550 (± 10) nm, este direct proporțională cu concentrația de zinc.

Calcule:

Concentrația zincului (C_{Pr}) în probă se va calcula utilizând formula:

$$A_{Pr}/A_{St} \times C_{St} = C_{Pr}$$

Când utilizați Zinc Standard: $(A_{Pr}/A_{St}) \times 200 = C_{Pr}$ ($\mu\text{g/dl}$)

Coeficienți de recalculare:

$$\mu\text{g/dl} \times 0,153 = \mu\text{mol/l}$$

$$\mu\text{mol/l} \times 6,539 = \mu\text{g/dl}$$

2.3 Analiza statistică a datelor

Pentru o determinare cât mai exactă a rezultatelor, toate informațiile au fost transpuse în scris și stocate într-o bază de date SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Datele prezentate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2007. Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii de sănătate a celor două loturi de studiu, utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info – 3,5* și *SPSS* (IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0). SPSS reprezintă o serie de produse, care în mod integrat și modular sunt folosite pentru planificarea/colectarea datelor, pentru realizarea managementului și analizei lor în vederea întocmirii de rapoarte și prezentarea de rezultate aferente studiului [16].

Prelucrarea datelor a fost efectuată utilizând pentru sinteza statistică extensiile tehnice și grafice ale softului Microsoft Office 2013, în conformitate cu metodologia tradițională pentru cercetările medico-biologice.

Comparația dintre loturi s-a efectuat prin calcularea testului de semnificație „t-Student” și a pragului de semnificație p, semnificația fiind estimată la un $p < 0,05$.

Media aritmetică (M) - valoarea medie care se obține din suma valorilor individuale dintr-o colectivitate omogenă, divizată la numărul total de cazuri studiate.

$$M = \sum V/n$$

\sum – simbolul sumării, V – fiecare variabilă, n – numărul de variante

$$\text{Deviația standart: } \sigma = \pm \sqrt{\sum d^2 / n}$$

σ – deviația standart, d – M – V, M – media aritmetică, V – fiecare variabilă

$$\text{Eroarea valorilor medii aritmetice: } \pm m = \sigma / \sqrt{n}$$

$\pm m$ – deviația valorii mediei aritmetice, σ – deviația standard

Media aritmetică este „indicatorul cel mai utilizat pentru caracterizarea tendinței centrale. Media aritmetică calculată pentru o colectivitate statistică este acea valoare care s-ar fi obținut, dacă toți factorii ar fi exercitat o influență constantă asupra tuturor unităților înregistrate. Media aritmetică simplă exprimă un nivel mediu, anihilând abaterile individuale, netipice. Ea este cuprinsă între valoarea cea mai mare și valoarea cea mai mică” [16].

Mediana (*Media*) – valoarea medie care se utilizează în serii mari de valori cu nivele apropiate, deci colectivități omogene. Mediana împarte seria de valori în două jumătăți egale.

Moda (*Mode*) – valoarea medie corespunzătoare frecvenței maxime a unei serii de distribuții.

Valoarea max (*Maximum*) – reprezintă cea mai mare valoare înregistrată într-o serie de cazuri.

Valoarea min (*Minimum*) – reprezintă cea mai mică valoare înregistrată într-o serie de cazuri.

Analiza rezultatelor studiului nostru a contribuit la determinarea factorilor de risc ce duc la dezvoltarea DBP la copii în baza „tabelului de contingență 2x2”. Astfel, a fost calculat RR (riscul relativ – riscul de a dezvolta DBP la copiii din studiu, RD% (diferența de risc - semnifică o diferență dintre numărul de cazuri care au dezvoltat DBP din copiii expuși și numărul de cazuri ce pot rămâne, dacă se v-a elimina factorul de expunere), Î (intervalul de încredere), sensibilitatea (S_n), specificitatea (S_p),

- valoarea predictivă pozitivă: $VPP = a/(a+b)$; valoarea predictivă negativă $VPN = d/(c+d)$
 - raportul de probabilitate pozitiv: $RP+ = \text{sensibilitatea}/(1-\text{specificitatea})$
 - raportul de probabilitate negativ: $RP- = (1-\text{sensibilitatea})/\text{specificitatea}$
- riscul = $VPP/(100-VPP)$ [16].

„Sensibilitatea (S_n) reprezintă probabilitatea de a avea testul pozitiv, atunci când ești bolnav, sau proporția celor cu test pozitiv printre bolnavi (bolnavii cu test pozitiv/toți bolnavii). Sensibilitatea unui test este puterea acestuia de a descoperi boala; cu cât testul este mai sensibil, riscul este mai mic să scape bolnavi nedescoperiți ($1-S_n =$ proporția FN, adică cu cât sensibilitatea este mai mare, cu atât sunt mai puțini fals negativi). Un test foarte sensibil, care ne ajută mai ales atunci când este negativ: proporția de fals negativi fiind foarte mică, putem exclude boala ($S_n \text{ Nout}1$)” [16].

„Testul ideal este și sensibil, și specific, și atunci el este foarte util și când este pozitiv – pentru a stabili diagnosticul de boală, dar și atunci când este negativ – pentru a exclude boala. Dacă testul este foarte sensibil, nu însă și specific, atunci când este negativ pacientul aproape sigur nu are boala, dar când este pozitiv este posibil să fie fals pozitiv. Când testul este foarte specific, nu însă și sensibil, dacă este pozitiv stabilim diagnosticul de boală, dacă însă este negativ, atunci este posibil să fie fals negativ” [16].

		B O A L Ă		TOTAL
		PREZENTĂ	ABSENTĂ	
TEST DIAGNOSTIC	POZITIV	a	b	$a+b$
	NEGATIV	c	d	$c+d$
		$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

Indicele Youden a fost sugerat de WJ Youden în 1950 (formula 7, 8) [149, 57] ca o modalitate de a rezuma performanța unui test de diagnostic, iar valoarea sa, variază de la -1 la 1.

$J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$	Formula (8)
$J = \frac{\text{true positives}}{\text{true positives} + \text{false negatives}} + \frac{\text{true negatives}}{\text{true negatives} + \text{false positives}} - 1$	Formula (9)

r_s - Corelațiile au fost evaluate prin calcularea coeficientului nonparametric de corelație ρ Spearman. Au fost aplicate următoarele valori pentru aprecierea puterii corelației:

0.00 – 0.20 – absența unei corelații reale sau o corelație foarte slabă;

0.21 – 0.40 – corelație slabă;

0.41 – 0.60 – corelație moderată;

0.61 – 0.80 – corelație puternică;

0.81 – 1.00 – existența unei legături foarte puternice între două variabile

Odds ratio - un raport de cote (OR) este o statistică care cuantifică puterea relației dintre două evenimente, A și B. Un raport de cote este definit ca raportul dintre șansele lui A în prezența lui B și cotele lui A în absența lui B sau, în mod echivalent (din cauza simetriei), raportul dintre șansele lui B în prezența lui A și șansele lui B în absența lui A. Două evenimente sunt independente dacă și numai dacă OR este egal cu 1, adică șansele unui eveniment sunt aceleași atât în prezența cât și în absența celuilalt eveniment. Dacă OR este mai mare decât 1, atunci A și B sunt legate (corelate) în sensul că, în comparație cu absența lui B, prezența lui B crește șansele lui A, iar simetric, prezența lui A crește șansele lui B. În schimb, dacă OR este mai mic de 1, atunci A și B sunt negative sunt corelate, iar prezența unui eveniment reduce probabilitatea unui alt eveniment. Raportul de șanse este simetric între cele două evenimente și nu există nici o implicație de cauzalitate (corelația nu implică cauzalitate): un OR mai mare de 1 nu stabilește că B cauzează A sau că A cauzează B. Două statistici similare care sunt adesea folosite pentru a cuantifica asocierile sunt riscul relativ (RR) și reducerea riscului absolut (RRA). Adesea, cel mai interesant este RR, care este un raport de probabilitate similar cu cotele utilizate în OR. Cu toate acestea, datele disponibile adesea nu permit calcularea RR sau RRA, dar permit

calculul OR, ca de exemplu în studiile caz-control. Pe de altă parte, dacă una dintre proprietăți (A sau B) este destul de rară (în epidemiologie aceasta se numește o ipoteză de boală rară), atunci OR este aproximativ egal cu RR corespunzător [16].

Eroarea-standard (ES). „În cazul valorilor medii, pentru a stabili exactitatea cu care s-au făcut o serie de măsurători, trebuie să se calculeze abaterea medie a valorilor medii obținute. Această abatere se numește eroare standard, notată cu ES. ES arată cât de precis se aproximează media calculată din valorile unei serii, media populației din care a fost extras lotul, pe care s-au făcut măsurătorile” [16].

Intervalul de încredere (Confidence interval, CI) este intervalul valoric, determinat cu ajutorul erorii standard, în care se estimează a se afla media absolută [16].

Coeficientul de corelație (Pearson) este „o măsură a asocierii liniare dintre două variabile, care poate să ia valori între -1 și +1, inclusiv, cu semnificația de asociere pozitivă/negativă după semnul coeficientului și de lipsă de asociere pentru $r=0$. Când valoarea coeficientului de corelație se apropie de (+1), înseamnă că între cele două fenomene ce se corelează există o legătură foarte puternică. Semnul (+) al coeficientului de corelație denotă că legătura de dependență dintre fenomene este directă. Deci, ambele fenomene evoluează în același sens. Când valoarea coeficientului de corelație se apropie de (-1), înseamnă că între cele două fenomene există o legătură foarte puternică, dar inversă, în sens opus: crește un fenomen și scade cel cu care se corelează.

Interpretarea coeficientului de corelație: între ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene; între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ – o corelație puternică; între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ – o corelație medie; între $\pm 0,29$ și $\pm 0,0$ – o corelație slabă; iar corelația 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă” [16]. Testul t Student (independent or dependent sample t test) este „utilizat pentru compararea mediei unei caracteristici cantitative, măsurabile la două populații. Testul t al lui Student reprezintă o familie de teste statistice, care pot fi aplicate în diferite situații practice: se poate testa dacă o medie a unei serii de valori obținute prin măsurări pe un lot de pacienți este compatibilă cu o medie teoretică dată sau știută dinainte; se pot compara cu ajutorul acestui test mediile a două loturi diferite, atunci când se știe că distribuțiile sunt diferite; se pot compara mediile a două loturi diferite, atunci când se știe că distribuțiile sunt egale; se pot compara mediile obținute prin măsurări pe așa-numitele „loturi-pereche” [16]. Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson este „utilizat pentru a măsura potrivirea dintre date categoriale și un model multinomial care prognozează frecvența relativă a rezultatelor din fiecare categorie posibilă. Dacă modelul este corect, numărul de rezultate ar trebui să fie, cu mici abateri, valoarea așteptată anterioară” [16]. Pentru identificarea diferențelor statistice în valorile

medii, a fost aplicat criteriul t Student, iar în cazurile când s-a impus compararea a 3 și mai multe valori, a fost efectuată analiza de varianță (ANOVA) uni-factorială, cu calculul statisticii F.

Curba ROC (*Receiver Operating Characteristics*) este o curbă bidimensională care prezintă grafic valorile perechi ale sensibilității (axa Y - rata adevăraților pozitivi) și specificității (axa X, $(1-Sp)$ = rata falșilor pozitivi). Această analiză statistică concluzionează importanța testului diagnostic. Scopul analizei Curbei ROC este de a identifica valoarea prag optimă necesară pentru diferențierea unui rezultat pozitiv de unul negativ. Metodele statistice parametrice (valorile testului diagnostic ce urmează distribuția normală) sau neparametrice (nu se face nici o asumție asupra distribuției valorilor testului diagnostic) se utilizează pentru analiza curbei ROC și pentru obținerea valorilor ariei de sub curbă ($AUC = Area Under the Curve$). Metoda este utilizată la evaluarea unui test diagnostic sau la compararea a două metode diferite de diagnostic ambele aplicate fiecărui pacient.

2.4. Concluzii la capitolul II

1. Întru realizarea scopului și obiectivelor propuse, cercetarea efectuată a preconizat proiectarea unui studiu caz-control. Eșantionul probabil supus cercetării a inclus două loturi de copii născuți prematur cu antecedente personale de ventilație mecanică, oxigenoterapie în cadrul sindromului de detresă respiratorie a nou născutului.
2. Examinarea clinică, paraclinică, cu efectuarea analizelor biochimice pentru a evalua markerii hipoxiei, stresului oxidativ, statutului antioxidant, cu implicarea unor biolemente, ce au fost efectuate în laboratorul biochimic al USMF „Nicolae Testemițanu”, cât și cea instrumentală ce a stat la baza divizării copiilor în lotul de bază (copiii cu DBP) și lotul de control (copii care nu au realizat DBP).
3. Analiza materialului acumulat a fost realizată utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info – 3,5* și *SPSS*.

3. IMPACTUL HIPOXIEI, AL STATUTULUI PROOXIDANT, AL SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI ROLUL UNOR BIOELEMENTE ASUPRA SĂNĂȚĂȚII RESPIRATORII A COPIILOR CARE AU DEZVOLTAT DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

3.1. Evaluarea clinică a copiilor cu displazie bronhopulmonară

3.1.1. Impactul antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare

Creșterea și dezvoltarea organismului uman este un proces continuu început din timpul vieții intrauterine și presupune creșterea și dezvoltarea anatomică și funcțională a tuturor organelor și sistemelor de organe, cât și a organismului în totalitate. Necesarul de fier crește semnificativ în sarcină. Fierul în sarcină este esențial pentru producerea hemoglobinei, acea proteină din compoziția eritrocitelor care transportă oxigenul către celule. În sarcină volumul de sânge matern crește cu aproximativ 50%.

Copiii care, ca urmare a acțiunii unor factori prenatali (sarcină multiplă, anemie în sarcină, sarcină multifetală, maladii somatice cronice ale gravidei, infecții în perioada sarcinii etc.), la naștere fiind cu un scor Apgar redus, sunt mai predispuși să prezinte modificări postnatale legate de starea sistemului respirator, ce este încă imperfect. Cele mai frecvente patologii la nou-născuții care s-au născut înainte de termen, sunt problemele de respirație, care se pot realiza la 30-80% dintre copiii prematuri.

În Republica Moldova, pe parcursul anilor 2019-2023 (12 luni), pe fondul diminuării continue a numărului de nașteri, de la 30520, la 21036, s-a atestat o creștere cu 0,7% a ratei nașterilor premature (de la 22 s.g.): de la 5,0% în anul 2019, pînă la 5,7% în 12 luni ale anului 2023 (conform statisticii departamentale a Ministerului Sănătății). Conform datelor conținute în studiul efectuat în 184 de țări ale lumii, efectuat în anii precedenți, se raportează că RM are totuși o rată a nașterilor premature sub 11,0% [36, 173].

Studiul nostru de a evalua modificările respiratorii la copiii născuți prematur, care au realizat DBP a fost organizat prin a examina abaterile din ontogeneză prin istoricul obstetrical agravat, antecedentele perinatale cu impact asupra statutului morfo-funcțional bronhopulmonar. Conform literaturii de specialitate, găsim abordarea spre căutarea în continuare a dovezilor pentru a defini interacțiunile dintre factorii genetici și epigenetici, stresul prenatal și factorii postnatali care contribuie la perturbarea dezvoltării pulmonare sau la modificarea răspunsului la careva leziuni [172].

În studiu au fost incluși copiii cu displazie bronhopulmonară, care au constituit lotul experimental de 41 copii (50,6%: 95%CI 39,3-61,9) și lotul copiilor născuți prematur, care nu au realizat DBP – 40 copii (49,4%: 95%CI 38,1-60,7).

Loturile au fost create identice. Vârsta medie la momentul examinării clinice și paraclinice a copiilor cu DBP (41 copii) este egală cu $1,2 \pm 0,12$ ani cu valori minime de 0,17 ani și valori maxime de 2,8 ani, comparativ cu vârsta medie a copiilor fără DBP (40 copii) care este nesemnificativ mai mare, dar egală cu $1,28 \pm 0,14$ ani cu valori minime de 0,17 ani și valori maxime de 2,9 ani, $T_{stat} = 0,22$, $p > 0,05$ (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Vârsta medie la momentul examenului clinic al copiilor din studiu

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>
Copii cu DBP (n=41)	1,24	0,79	0,17	1	2,83	0,17	$T_{stat} = 0,22$, $p > 0,05$
Copii fără DBP (n=40)	1,28	0,93	0,17	1,04	2,92	0,17	

Evoluția sarcinii și riscurile de nașteri premature sunt determinate de o varietate de factori de risc predispozanți și favorizanți, care se pot implica în declanșarea precoce a nașterii, precum și în realizarea postnatală a substratului patogenetic pentru dezvoltarea ulterioară a DBP.

Anemia în sarcină, fiind un factor de risc pentru sănătatea nou-născutului, a fost evaluată în cadrul acestui studiu și constatăată în lotul copiilor cu DBP în 15 cazuri (36,6%: 95%CI 22,1-53,1) și la 18 copii fără DBP (45%: 95%CI 29,3-61,5), diferențele fiind nesemnificative ($\chi^2 = 0,6$, $p > 0,05$). Astfel, anemia în sarcină condiționează apariția și progresarea hipoxiei intrauterine și reprezintă un factor de risc cu mare potențial de declanșare a nasterii premature, dar nu și obligatoriu pentru realizarea ulterioară a DBP, fapt demonstrat prin frecvența întâlinită de 0,8 ori mai frecvent la copiii care nu au dezvoltat ulterior DBP (RR - 0,8: 95%CI 0,5-1,3).

Sarcina multiplă a fost analizată prin prisma unor posibile riscuri în declanșarea nașterilor premature, cu realizarea ulterioară a anumitor probleme respiratorii, ce aparțin prin definiție anume DBP. Succesiunea sarcinii ca număr, pentru copiii cu DBP (41 copii) a constituit media egală cu $2,68 \pm 0,25$, prezentând valori minime de 1 și maxime de 8, comparativ cu numărul nașterilor la copiii fără DBP (40 copii), care este ceva mai mică și în mediu egală cu $2,15 \pm 0,24$ (valori minime de 1 și maxime de 6), $F = 2,29$, $p > 0,05$.

Din toți copiii cu DBP, 15 copii (36,6% cazuri) au fost din sarcină unică, iar 26 copii (63,4% cazuri) din sarcină multiplă: 9 copii (22%) – din a 2 și 3 sarcină, 7 copii (17,1%) – din a 4 sarcină și câte un copil din a 5, 6 și a 8-a sarcină. Din toți copiii prematuri fără DBP 15 copii (37,5% cazuri) au fost din sarcină unică, iar 25 copii (62,5% cazuri) din sarcină multiplă: 16 copii (40%) – din a 2 sarcină și 5 copii (12,5%) - din a 3 sarcină, 1 copil (2,5%) – din sarcina 4 și 8 și 2 copii din a 6-a sarcină).

Numărul de ordine al nașterii copiilor din acest studiu a prezentat interes în complexul de evaluare a factorilor perinatali. Nașterea a câta după număr la cei 41 de copiii cu DBP, media este egală cu $2,26 \pm 0,22$, cu valori *minimum* de 1, *median* – 2, *maximum* – 6, *mode* – 1,

comparativ cu nașterea după număr la copiii în lotul fără DBP (40 de copii) care este mai joasă comparativ cu lotul de studiu, având media egală cu $1,9 \pm 0,19$, dar la fel valori *minimum* de 1, *median* – 2, *maximum* – 6, *mode* – 1), $F=1,67$, $p>0,05$.

Vârsta de gestație la momentul nașterii copiilor prematuri cu DBP este egală cu $29,14 \pm 0,5$ săptămâni cu mediana - 29, comparativ cu vârsta de gestație la naștere a copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare și este egală cu $32,6 \pm 0,5$ săptămâni, cu valoarea medianei - 32, $T_{stat} = 4,8$, $p<0,00001$ (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Vârsta de gestație la naștere (săptămâni) a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	29,14	3,32	24	29	36	30	Tstat = 4,98, p<0,00001
Copii fără DBP (n=40)	32,6	3,2	24	32	36	36	

Greutatea la naștere a copiilor prematuri cu DBP este egală cu $1358,15 \pm 85,2$ g cu valori minime egale cu 580 g, mediana – 1260 g, valori maxime – 3140 g, M_o – 900 g, comparativ cu greutatea la naștere a copiilor prematuri fără DBP, care este semnificativ mai mare ($T_{stat} = 4,4$, $p<0,00001$) și egală cu $1983,3 \pm 109,9$ g (valori minime de 720 g, mediana – 1742 g, valori maxime – 3650 g, M_o – 2000 g), (figura 3.1.).

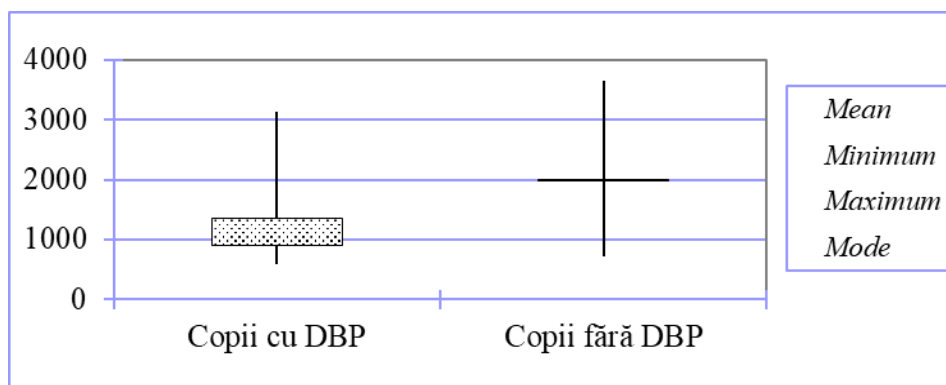


Fig. 3.1. Greutatea la naștere a copiilor din studiu

Talia la naștere a copiilor prematuri cu DBP este egală cu $38,5 \pm 0,8$ cm cu valori minime de 30 cm, valori maxime de 52 cm, comparativ cu talia la naștere a copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare ($T_{stat}=4,87$, $p<0,00001$) și egală cu $43,7 \pm 0,8$ cm (valori minime de 32 cm, valori maxime de 56 cm), (tabelul 3.3.).

Tabelul 3.3. Talia la naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP(n=41)	38,5	5,26	30	39	52	34	Tstat =4,87, p<0,00001
Copii fără DBP (n=40)	43,7	4,9	32	44	56	42	

Perimetrul cranian la naștere a copiilor cu DBP este egal cu $26,8 \pm 0,6$ cm, mediana fiind de 27 cm, comparativ cu perimetrul cranian la naștere al copiilor fără DBP, care este

semnificativ mai mare ($T_{stat}=3,97$, $p<0,0002$) și este egal cu $29,53\pm 0,5$ cm cu o mediană de 30 cm. (tabelul 3.4.).

Tabelul 3.4. Perimetrul cranian la naștere al copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	26,8	3,6	20	27	34	29	Tstat=3,97, p<0,0002
Copii fără DBP (n=40)	29,5	2,9	20	30	35	28	

Valoarea perimetrului toracic la naștere al copiilor prematuri cu DBP este egală cu $25,3\pm 0,6$ cm, mediana fiind = 24 cm, comparativ cu perimetrul toracic la naștere al copiilor prematuri fără DBP, care este semnificativ mai mare ($T_{stat}=2,72$, $p<0,008$) și egală cu $27,3\pm 0,5$ cm mediana fiind = 27 cm (tabelul 3.5.).

Tabelul 3.5. Perimetrul toracic la naștere al copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	25,3	4,09	19	24	37	24	Tstat=2,72, p<0,008
Copii fără DBP (n=40)	27,3	2,9	20	27	34	26	

Copiii cu displazie bronhopulmonară au fost divizați în funcție de sex, cu predominarea sexului masculin – 26 băieți (63,4%: 95% CI 46,9-77,9) și 15 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 3.2.). Particularitățile anatomo-fiziologice ale arborelui bronșic la băieți prin faptul, că bronhiile lor sunt mai lungi și mai înguste, ar putea explica predominarea băieților în lotul prematurilor, care au realizat în perioada sugarului DBP, în patogeneza căreia fenomenul de obstrucție bronșică are o semnificație importantă prin agravarea tulburărilor ventilatorii, progresarea hipoxiei, inițierea proceselor de fibroză pulmonară.

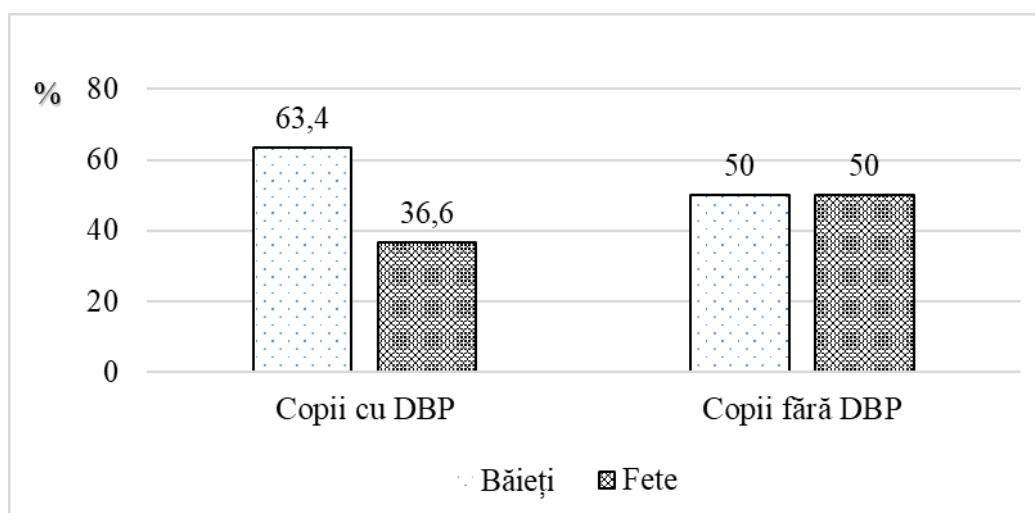


Fig. 3.2. Repartizarea copiilor din studiu în funcție de sex

În literatura de specialitate menționăm studii care n-au furnizat dovezi semnificative în diferențele specifice sexului și funcției adrenocorticale la sugarii prematuri cu masă mică la naștere. Cu toate acestea, rezultatele obținute au oferit indici pentru evidențierea sexului masculin în mortalitatea și morbiditatea neonatală la nașterea prematură în special când sunt condiții de stres sau sub influența unor infecții dobândite [190].

Rezultate similare fără modificări semnificative au fost observate și în studiul nostru. Au fost evaluate diferențele între sexe, inclusiv interacțiunea cu displazia bronhopulmonară și probabilitatea dezvoltării ulterioare a maladiei. În model de interacțiune, la sexul masculin apare riscul unei morbidități predominante caracterizate printr-un RR egal cu 1,2:95% CI 0,8-2,1), $\chi^2 = 1,5$, $p > 0,05$.

O semnificație patogenică pentru copilul nou-născut și statutul morfo-funcțional al organelor și sistemelor de organe, revine aprecierii la naștere a scorului Apgar, care este valoros, în special, pentru copiii născuți prematur. Scorul Apgar în primul minut după naștere a copiilor cu DBP este egal cu $5,54 \pm 0,22$ puncte cu valori minime de 3 puncte și valoarea maximă de 8 puncte, comparativ cu scorul Apgar la naștere în primul minut după naștere a copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare și egal cu $6,6 \pm 0,13$ puncte cu valori minime de 4 puncte și valoarea maximă de 9 puncte, $T_{stat} = 4,09$, $p < 0,0001$ (tabelul 3.6.). Consecințele hipoxiei la naștere ar putea avea un impact asupra proceselor de maturare ulterioară a plămânilor cu riscuri de instalare a fenomenelor morfo-funcționale incluse în cadrul displaziei bronhopulmonare la copiii cu anamneză de naștere prematură.

Tabelul 3.6. Scorul Apgar în primul minut după naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	5,54	1,42	3	6	8	6	Tstat = 4,09, p<0,0001
Copii fără DBP (n=40)	6,6	0,8	4	7	9	7	

Scorul Apgar după 5 min de la naștere a copiilor cu DBP este egal cu $6,46 \pm 0,18$ puncte cu valori minime de 3 puncte, maximal fiind – 9 puncte, comparativ cu scorul Apgar după 5 min de la naștere a copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare și egal cu $7,38 \pm 0,11$ puncte cu valori minime de 5 puncte, maxima fiind la fel de 9 puncte, $T_{stat} = 4,3$, $p < 0,0001$ (tabelul 3.7.). Studiul realizat a constatat la etapele de reevaluare a scorului Apgar peste 5 minute o ameliorare, dar cu o persistență a hipoxiei la nou-născuții prematuri care au realizat ulterior DBP.

Tabelul 3.7. Scorul Apgar la naștere după 5 minute de la naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	6,46	1,16	3	7	9	7	Tstat = 4,3, p<0,0001
Copii fără DBP (n=40)	7,38	0,7	5	7	9	7	

3.1.2 Evaluarea clinică a copiilor cu displazie bronhopulmonară

În continuare sunt expuse rezultatele obținute în vederea stabilirii impactului unor parametri clinici asupra riscului de a dezvolta schimbări morfostructurale pulmonare incluse în cadrul displaziei bronhopulmonare la copil.

Manifestările respiratorii severe la copiii prematuri pot evolua cu sindromul detresei respiratorii. În aceste situații sunt activate mecanismele compensatorii, pentru a menține o oxigenare eficientă. În cazul că mecanismele compensatorii nu mai sunt capabile de a menține la valori normale oxigenarea și ventilația, atunci apare insuficiența respiratorie, hipoxemia. Recunoașterea rapidă și conduita eficientă a detresei/insuficienței respiratorii, duc la reducerea mortalității și morbidității acestor pacienți și în consecință scade riscul de apariție a epuizării musculaturii respiratorii accesorii [51].

Copiii cu DBP, conform caracteristicilor clinice ale definiției, prezintă o respirație dificilă, stridor, tahipnee, *wheezing*, tuse, bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal sau costal, participarea mușchilor accesorii ca mecanism compensator, pentru a ușura respirația, tegumente palide, oboseală la supt, încetinire a dezvoltării fizice etc., iar frecvența respiratorie fiind un parametru de evaluare clinică de primă intenție la copilul cu probleme bronhopulmonare [159].

Analiza indicatorilor frecvenței respiratorii la copiii cu DBP în cadrul examenului clinic a constatat cifre de $45,54 \pm 1,6$ respirații per minut cu valori minime de 25 resp. pe minut, maximal – 68 resp. pe minut, comparativ cu frecvența respiratorie a copiilor prematuri fără DBP, care este semnificativ mai redusă (T stat =7,6, $p < 0,0001$) și egală cu $31,9 \pm 1,7$ respirații pe minut (valori minime de 20 resp. pe minut, iar valori maxime – 36 pe minut) (tabelul 3.8.). Luând în considerație vârsta medie în lotul de copii cu DBP de $1,24 \pm 0,79$ ani, media frecvenței respiratorii de $45,54 \pm 1,6$ respirații/minut certifică o respirație accelerată pentru această vârstă, care este și un criteriu al insuficienței respiratorii la etapa de confirmare a diagnosticului de DBP. Pentru lotul martor frecvența respiratorie de $31,9 \pm 1,7$ respirații/minut la copiii cu vârsta medie de $1,28 \pm 0,93$ ani se încadrează în valorile normativelor de vârstă, inclusiv și cea mai maximală cifră (36 respirații/minut) a rândului variațional al copiilor prematuri fără DBP. Astfel, majorarea frecvenței respiratorii caracterizează severitatea afectării pulmonare în displazia bronhopulmonară la copii, cât și instalarea semnelor de insuficiență respiratorie.

Tabelul 3.8. Frecvența respiratorie a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	45,54	10.33	25	46	68	56	T stat =7,6, $p < 0,0001$
Copii fără DBP (n=40)	31,9	4,57	20	31	36	30	

Pulsoximetria este utilizată pentru documentarea hipoxemiei, iar odată constatată, atunci este necesară administrarea suplimentară a oxigenului, pentru o mai bună asigurare a respirației eficiente a copilului care prezintă semne de insuficiență respiratorie. Pulsoximetria este considerată un indicator informativ al eficienței respirației la copii. Astfel, au urmat analize statistice ale valorilor saturației cu O₂, determinate prin pulsoximetrie la copiii cu DBP, care era redusă până la concentrații medii de 94,5±0,4% cu valori minime de 89% și maxime de 98%, comparativ cu saturația O₂ a copiilor care nu au realizat DBP, care este semnificativ mai crescută (T stat =8,17, p<0,0001) și atinge valori medii de 97,85±0,14%, ce se încadrează în limitele normei a saturației cu O₂ (valori *minime* de 95% și *maxime* de 99%) (tabel 3.9.).

Tabelul 3.9. Saturația cu O₂ prin pulsoximetrie a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	94,5	2,4	89	95	98	95	T stat =8,17, p<0,0001
Copii fără DBP (n=40)	97,85	0,89	95	98	99	98	

Tirajul intercostal, subcostal/costal semnifică un efort respirator crescut și este mai frecvent depistat la copiii de vârstă mică, ca urmare a complianței toracice înalte. Diminuarea intensității tirajului la un copil la care s-au instalat deja semne clinice de epuizare, ne atenționează asupra insuficienței respiratorii, care urgent trebuie corijată. Copilul cu manifestări de luptă respiratorie este manifestată prin tiraj. În cadrul studiului a fost evaluat tirajul intercostal și cel substernal/costal, care caracterizează afectarea sistemului respirator inferior, cum ar fi cel în DBP [133, 17].

Tirajul la copiii din studiu a fost cercetat în timpul somnului, fără efort și a fost vizibil doar la copiii cu forme mai manifeste ale DBP. Copiii cu displazie bronhopulmonară au prezentat tiraj în 25 cazuri (61%: 95% CI 44,5-75,8). Cercetat la forma tirajului, a fost constatat cel intercostal în 29 cazuri (70,7%: 95% CI 54,5-83,9) și în 21 cazuri (51,2%: 95% CI 35,1-67,1) a fost constatat tiraj costal (figura 3.3.).

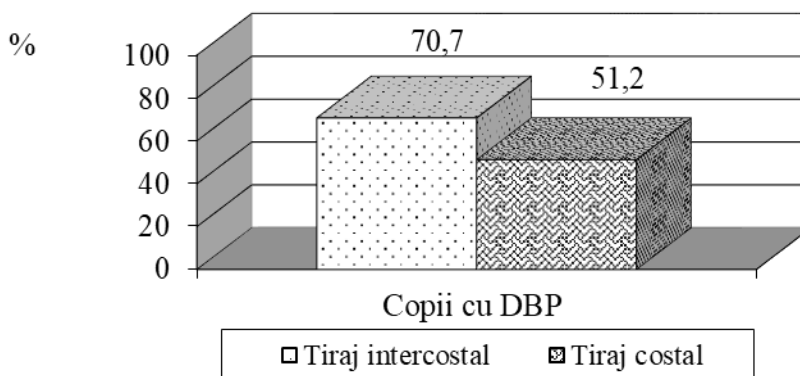


Fig. 3.3. Tirajul intercostal și tirajul costal la copiii cu displazie bronhopulmonară

Este recomandabilă încadrarea în grade de severitate a efortului respirator acut sau cronic la copiii cu maladii bronhopulmonare, iar intensitatea efortului respirator este considerat ca fiind un indiciu clinic al severității bolii respiratorii. Iată de ce am decis ca tirajul intercostal sau costal să fie utilizat în cercetare ca un indice clinic obiectiv al constatării gradului de severitate al DBP la copiii care au fost cu anamnezic de naștere prematură.

Copiii cu displazie bronhopulmonară au fost divizați în funcție de gradul de severitate, astfel, cu DBP ușoară sunt 9 copii (22%: 95% CI 10,6-37,6), cu grad moderat de DBP – 19 copii (46,3%: 95% CI 30,7-62,6) și cu DBP grad sever – 13 copii (31,4%: 95%CI 18,1-48,1) (figura 3.1.2.2).

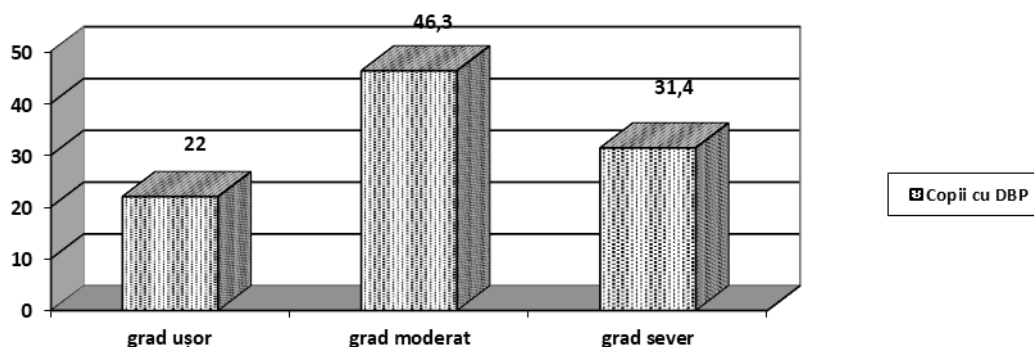


Fig. 3.4. Repartizarea copiilor din studiu în funcție de gradul de severitate al displaziei bronhopulmonare

În dependență de gradele de severitate copiii cu displazie bronhopulmonară de grad ușor prezintă tiraj intercostal în 2 cazuri din 9 (22,2%: 95%CI 2,8-60), în DBP grad moderat – 10 cazuri din 19 (52,6%: 95%CI 28,9-75,6) și în DBP grad sever toți 13 copii au avut triaj (100%). În funcție de gradele de severitate copiii cu displazie bronhopulmonară de grad ușor prezintă tiraj intercostal în 2 cazuri (22,2%), în DBP grad moderat – 14 cazuri (73,7%) și în DBP grad sever toți 13 copii au avut triaj intercostal. Tirajul costal, care este un indicator al insuficienței respiratorii, a fost constatat la toți prematurii care au realizat DBP de grad sever – 13 copii (100%), în 10 cazuri (52,6%: 95%CI 28,9-75,6) la prematurii cu DBP de grad moderat. Copiii prematuri cu DBP de grad ușor nu prezentau tiraj costal la etapa confirmării diagnosticului ($\chi^2 = 15,3$; $p < 0,001$) (figura 3.5.). Creșterea severității DBP este marcată de un tiraj combinat costal și intercostal, care predomină la copiii născuți prematur de gradul II și III și indică la o insuficiență respiratorie (prematuri cu DBP de grad sever – 11 cazuri (84,6%: 95% CI 54,6-98,1), în 10 cazuri (52,6%: 95% CI 28,9-75,6) la prematurii cu DBP de grad moderat.

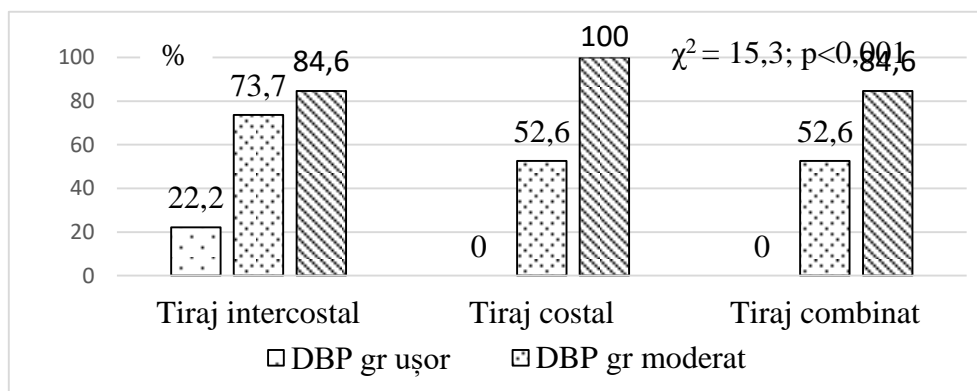


Fig. 3. Tirajul intercostal și tirajul costal la copiii cu displazie bronhopulmonară în funcție de gradul de severitate

3.2. Modificări ale hipoxiei, al statutului prooxidant și al sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Oxigenoterapia întrebuițată este pentru o mai bună asigurare a unei oxigenări adecvate chiar și la utilizarea celui mai mic flux posibil. Este important de a obține un echilibru între aportul și consumul tisular de oxigen cu evitarea hipoxiei. Aportul celular depinde de capacitatea de transport al oxigenului și de perfuzia tisulară, cât și de alți factori implicați în proces [51].

Procesele oxidative reprezintă o componentă vitală a metabolismului organismelor vii, inclusiv ale omului. Ele asigură generarea energiei, sinteza compușilor chimici endogeni, catabolizarea și eliminarea substanțelor/organismelor exogene etc. În cadrul proceselor oxidative un rol aparte aparține celor determinate de speciile reactive de oxigen (SRO) și/sau de azot (SRN). Ele sunt implicate în numeroase procese fiziologice, cum ar fi producerea substanțelor biologice active cu funcții reglatoare (prostaglandine, tromboxane, leukotriene etc.), transmiterea semnalelor în căile de semnalizare intracelulare, protecția de organisme/substanțe străine prin distrugerea lor ulterior fagocitozei, asigurarea integrității structurilor celulare etc.

Amplificarea peste nivelul fiziologic ale proceselor oxidative mediate de SRO/SRN determină dezvoltarea stresului oxidativ/nitrozativ (SO/SN) cu efecte nocive asupra metabolismului și structurii celulare, a proceselor la nivel de țesuturi, organe, sisteme și organism integru. Printre mecanismele de afectare pot fi menționate inactivarea/distrugerea enzimelor, oxidarea aberantă a lipidelor – peroxidarea lor, cu deteriorarea membranelor biologice, afectarea funcțiilor organelor și celulelor, lezarea ADN-ului cu afectarea proceselor de replicare și transcripție etc. Toate cele menționate rezultă din afectarea funcționalității celulelor cu repercusiuni asupra activității organelor.

Hipoxia, inclusiv cea specifică DBP, este unul din factorii ce poate amplifica semnificativ producerea de SRO/SRN și declanșarea SO/SN.

Sistemul antioxidant (SAO) este un instrument eficient de menținere a proceselor mediate de SRO/SRN în limitele nivelului fiziologic și de contracarare a efectelor negative produse de stresul oxidativ/nitrozativ. Atât enzimele antioxidante (SOD, CAT, GPO, GST, GR etc.), cât și antioxidanții neenzimatici (glutacionul, tocoferolul, etc.) se implică plenar în captarea speciilor reactive, neutralizarea peroxizilor de hidrogen și organici, prevenirea peroxidării lipidelor și oxidării atipice a proteinelor etc. Echilibrul dintre procesele prooxidante și eficiența sistemului antioxidant asigură derularea proceselor mediate de SRO/SRN în cadrul limitelor fiziologice și menținerea funcțiilor normale și a viabilității celulelor.

Astfel, cercetarea markerilor SO/SN și ai SAO este o modalitate de evaluare a echilibrului redox în organismul copiilor născuți prematur cu și fără displazie bronhopulmonară pentru evaluarea intensității proceselor SO/SN, a eficienței mecanismelor de protecție antioxidantă și stabilirea rolului potențialelor dezechilibre în patogenia maladiei și a complicațiilor ei.

3.2.1. Modificările markerilor hipoxiei la copiii cu displazie bronhopulmonară

Modificările markerilor hipoxiei la copiii cu și fără bronhodisplazie pulmonară a fost preconizat de a fi evaluată prin cercetarea indicilor: saturația hemoglobinei cu oxigen (SpO₂, %) și a activității lactat dehidrogenazei (LDH). Luând în considerație evenimentele hipoxice specifice patogeniei DBP și a impactului lor asupra intensității proceselor de producere a SRO și SRN și a stresului oxidativ/nitrozativ, s-au evaluat markerii hipoxiei – SpO₂, LDH total, LDH-L și LDH-P. Rezultatele analizei statistice a rezultatelor dozării lor sunt reflectate în datele tabelului 3.11.

Tabelul 3.11. Valorile markerilor hipoxiei la copiii cu displazie bronhopulmonară

Marker	Lot martor (n=40)		Lot cu DBP (n=41)		Veridicitatea diferențelor dintre loturi
SpO ₂ (%)	95,63±2,59	100%	94,54±2,41	98%	p=0,031
LDH total (U/L)	171,79±56,1	100%	338,95±60,5	197%	p<0,001
LDH-L (U/L)	138,43±12,7	100%	127,21±19,6	92%	p<0,001
LDH-P (U/L)	208,08±16,7	100%	190,62±38,8	92%	p=0,004
AIM (μM/L)	279,65±46,5	100%	485,18±57,9	174%	p<0,001

Notă: Variabilele sunt prezentate drept Mean ± SD; SpO₂ – saturația hemoglobinei cu oxigen (%); LDH – activitatea lactat dehidrogenazei

Analiza rezultatelor obținute relevă o saturație a hemoglobinei cu oxigen inferioară la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu copiii sănătoși (cu 2%, p=0,031), diferențele fiind statistic veridice. Amploarea diminuării nu este majoră, dar datele ce relevă tendințele oxidative celulare atestă o carență a oxigenului comparativ cu necesitățile celulei.

Insuficiența aprovizionării țesuturilor cu oxigen determină reorientarea proceselor oxidative spre căile anaerobe, inclusiv spre oxidarea glucozei pe calea glicolizei anaerobe cu scopul de a asigura celulele cu ATP. Decurgerea anaerobă a glicolizei implică plenar reacțiile catalizate de LDH: piruvat \leftrightarrow lactat, și determină creșterea activității enzimei.

S-au atestat valori semnificativ mai mari ale activității serice totale a LDH la copii din lotul experimental comparativ cu copiii prematuri fără DBP (cu 97%, $p < 0,001$). Fenomenul constatat a fost asociat cu diminuarea semnificativă statistic a activității atât a LDH-L (cu 8%, $p < 0,001$), cât și a LDH-P (cu 8%, $p = 0,004$) pe fundal de displazie bronhopulmonară la copiii cu anamnezic de naștere prematură (Anexa 1).

Condițiile de hipoxie, ischemie, acidoză, precum și exacerbarea producerii radicalilor liberi determină degradarea regiunii N-terminale a albuminei serice cu formarea albuminei ischemic modificate (AIM). În studiul nostru a fost înregistrat un nivel statistic semnificativ mai mare al AIM serice la copii cu displazie bronhopulmonară (cu 74%, $p < 0,001$) comparativ cu valorile identificate la copiii sănătoși. Astfel, modificările descrise denotă prezența hipoxiei la copiii cu displazie bronhopulmonară însoțită de modificări metabolice specifice și deteriorarea hipoxică a albuminelor – proteine sangvine responsabile de transportul a numeroși compuși endo- și exogeni, precum și de menținerea presiunii oncotice.

Au fost identificate unele legături dintre indicii hipoxiei și parametrii clinici, în particular, cu greutatea la naștere a copiilor din loturile de studii ce sunt reflectate în datele statistice din tabelul 3.12.

3.12. Interdependența markerilor hipoxiei și a greutății la naștere la copiii cu displazie bronhopulmonară

Mar keri	Masa la naștere	Lot general de studiu	p*	Lot martor (n=37)	p**	Lot cu DBP (n=41)	p***
LDH, U/L	Gr.<1499 gr (n=36)	292,6±89,1	Tstat=2,7 p=0,0076	159,9±27,25	Tstat=0,64 p = 0,52	330,5±58,15	Tstat=1,32 p = 0,19
	Gr >1500 gr (n=42)	231,2±105,9		174,79±63,48		357,13±63,8	
LDH L, U/L	Gr.<1499 gr (n=36)	129,08±18,53	Tstat=1,66 p = 0,10	136,82±12,6	Tstat=0,47 p = 0,64	128,87±19,5	Tstat=0,16 p = 0,87
	Gr >1500 gr (n=41)	135,7±16,5		139,29±13,18		127,95±20,58	
LDH P, U/L	Gr.<1499 gr (n=36)	191,1±32,98	Tstat= 2,2 p = 0,03	206,7±12,89	Tstat=0,36 p = 0,7	187,39±35,79	Tstat=0,89 p = 0,37
	Gr >1500 gr (n=42)	205,6±22,4		209,15±18,1		197,59±29,15	
M, μ	Gr.<1499 gr (n=36)	416,5±104,9	Tstat=3,15 p=0,0024	259,7±40,6	Tstat=1,4 p = 0,16	461,2±66,96	Tstat = 0,6 p = 0,5

NOTĂ: Valorile sunt prezentate drept $M \pm \text{Std Dev}$; p* - diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului general cu diferențe de masă; p** - diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului martor cu diferențe de masă; p*** - diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului de bază cu diferențe de masă

S-a stabilit că asupra activității LDH totale și LDH-P și a conținutului de AIM are impact direct masa la naștere a copiilor prematuri, indiferent de prezența vs absența afectării pulmonare (lot general de studiu). Copiii prematuri cu masă foarte mică (<1499 gr.) au avut valori mai mari ai markerilor hipoxiei. Astfel, LDH total a fost cu 27% ($p=0,0076$) mai mare, iar LDH-P cu 7% ($p = 0,03$) mai mic la acești copii, relevând o amploare mai mare a oxidărilor anaerobe cu scopul de susținere energetică a proceselor metabolice, în special, a celor sintetice necesare dezvoltării organelor și țesuturilor. Tot în acest grup de copii s-a identificat o majorare concludentă statistic comparativ cu copiii cu greutatea la naștere de peste 1500 gr. a nivelului de AIM (+ 21%, $p = 0,0024$), ce este încă o dovadă a impactului mai potent al hipoxiei asupra structurii și funcțiilor macromoleculilor la copiii cu masă deosebit de mică la naștere.

În pofida impactului major al hipoxiei asupra dezvoltării organismului, nu au fost stabilite relații statistic veridice între valorile markerilor hipoxiei și gradul de displazie bronhopulmonară la copii (Tabelul 3.13.). Totuși pot fi puse în atenție anumite tendințe de interes ce relevă înclinarea balanței proceselor de adaptare/dezadaptare.

S-a stabilit, că odată cu avansarea în grad a afectării bronhopulmonare crește progresiv activitatea LDH total, fiind cu 14% mai mare la copiii cu DBP grad II și cu 17% la copiii cu DBP grad III comparativ cu cei de grad I. O tendință similară, dar de amploare mai mică a fost specifică pentru activitatea LDH-L, enzima care oxidează lactatul în piruvat. Activitatea LDH-L a crescut până la 107% și ulterior până la 110% odată cu avansarea gradului de displazie bronhopulmonară. Concomitent activitatea LDH-P, care catalizează reducerea piruvatului la lactat, a fost micșorată la copiii cu displazie bronhopulmonară cu grad II (-10%) și III (-4%) comparativ cu cei de gradul I. Modificările formelor L și P ale LDH denotă o tendință de adaptare la condițiile hipoxice cu majorarea reacției de eliminare a lactatului, concomitent cu diminuarea vitezei formării compusului, ce posibil previne acumularea lactatului în celule și mediile biologice celulare și extracelulare. Astfel se atestă, odată cu avansarea în grad a displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur eforturile organismului de ajustare a proceselor metabolice în condiții hipoxice spre prevenirea acidozei lactice semnificative. Totodată, reorientarea reacției spre producerea piruvatului relevă tendința de augmentare a cantității substratelor energetice și, probabil, creșterea producerii ATP-ului pe cale aerobă.

Tabelul 3.13. Markerii hipoxiei la copiii cu displazie bronhopulmonară în funcție de gradele de severitate ale DBP

Grade de severitate	DBP gr I (n=9)		%	DBP gr II (n=19)		%	DBP gr III (n=13)		%	<i>p</i>
	M	SD		M	SD		M	SD		
LDH U/L	303,7	56,8	100	345,6	46,7	114	353,7	74,5	117	Fstat=2,1433 p = 0,1312
LDH-L U/L	119,7	15,5	100	127,9	20,4	107	131,5	20,8	110	Fstat=0,9858 p = 0,3825

LDH-P U/L	203,1	48,5	100	182,3	28,02	90	194,1	28,8	96	Fstat=1,2653 p = 0,2938
AIM, μ M/L	440,5	77,6	100	469,8	63,4	107	475,5	22,5	108	Fstat=1,0914 p = 0,3460

NOTĂ: % sunt reflectate în comparație cu DBP de grad I.

Rezultatele analizate nu au stabilit o corelare a leziunilor hipoxice a proteinelor, reflectate prin conținutul de AIM, cu gradul displaziei bronhopulmonare la copiii din nașterile premature. Totuși, hipoxia afectează structura albuminelor, crescând nivelul AIM statistic concludent (tabelul 3.11.), ce demonstrează necesitatea tratamentului antihipoxic la copiii cu DBP.

3.2.2. Modificările markerilor stresului oxidativ și al sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Evaluarea statutului redox la copiii din cercetare a relevat prevalența proceselor oxidative la copiii lotului de studiu comparativ cu copiii din lotul martor (tabelul 3.14.).

S-a identificat majorarea de 4,86 ori ($p < 0,001$) a activității prooxidante totale la copiii cu displazie bronhopulmonară 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.

S-a identificat o diminuare majoră, semnificativă statistic a BPA cu 29% ($p < 0,001$) la copiii din lotul cu displazie bronhopulmonară comparativ cu copiii din lotul martor, ce atestă diminuarea nivelului total de antioxidanți cu înclinarea echilibrului spre formarea și acumularea prooxidanților și stabilirea certă a statutului prooxidant.

Nivelul oxidului nitric a fost la copiii prematuri din lotul cu displazie bronhopulmonară concludent statistic diminuat (cu 12%, $p < 0,001$) comparativ cu copiii din lotul martor. Scăderea conținutului de NO indubitabil a avut impact negativ asupra echilibrului prooxidant/antioxidant dat fiind consumul lui în procesele de generare a speciilor reactive de azot (peroxinitrit, peroxinitrit protonat), care pot promova stresul nitrozativ și, în același timp, sustrag NO din procesele fiziologice de reglare a tonusului vascular cu efecte vasodilatatoare.

Tabelul 3.14. Valorile markerilor stresului oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei sănătoși

Marker	Lot martor (n = 40)		Lot cu DBP (n = 41)		Veridicitatea diferențelor dintre loturi
APT (μ M/L)	28,42 \pm 14,3	100%	138,15 \pm 38,9	486%	p<0,001
BPA (U)	140,31 \pm 15,2	100%	99,6 \pm 15,8	71%	p<0,001
NO (μ M/L)	64,93 \pm 3,8	100%	57,13 \pm 4,8	88%	p<0,001
DAM (μ M/L)	20,42 \pm 8,2	100%	33,03 \pm 8,9	162%	p<0,001

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

Instalarea statutului prooxidant la copiii din lotul cu displazie bronhopulmonară, a inițiat oxidarea atipică a lipidelor pe cale peroxidativă, ce s-a manifestat prin creșterea semnificativă cu 62% ($p < 0,001$) a conținutului de DAM, produsul final al peroxidării acizilor grași nesaturați, preponderent din membranele celulare.

Putem concluziona, că pentru copiii cu displazie bronhopulmonară este caracteristică amplificarea reacțiilor de producere a SRO/SRN, instalarea unui statut prooxidant și declanșarea SRO/SRN, care în final determină deteriorarea biomoleculilor și structurilor macromoleculare celulare (membrane).

Analiza relațiilor valorilor markerilor statutului redox la copiii cu displazie bronhopulmonară cu indicii clinici a identificat unele legături, cele mai importante fiind cu masa corpului la naștere (Tabelul 3.15.).

S-a stabilit o diferență statistic concludentă între valorile balanței prooxidante/antioxidante la copiii născuți prematuri, care au realizat DBP, cu masa corpului la naștere < 1499 gr. comparativ cu cei cu masa corpului la naștere > 1500 gr.; cei cu masa mai mică având valorile cu 17% mai mică ($p = 0,0009$). Nu au fost atestate diferențe concludente ale valorilor BPA în funcție de masa corpului la copiii separați în loturi în corespundere cu prezența/absența DBP. Fenomenul identificat confirmă că pentru toți copiii din studiu cu anamnesic de naștere prematură este specific un statut redox prooxidant, modificările fiind mai accentuate la cei cu masă foarte mică la naștere (< 1499 gr.).

Tabelul 3.15. Dinamica valorilor balanței prooxidante/antioxidante la copiii cu displazie bronhopulmonară în funcție de greutatea la naștere

Marker	Masa la nastere	Lot general de studiu	p	Lot martor	p*	Copii cu DBP	p**
BPA, unități arbitrare	< 1499 gr (n=36)	$108,7 \pm 21,7$	Tstat=3,4 p=0,0009	$135,1 \pm 20,2$	Tstat=1,05 p=0,303	$101,2 \pm 15,5$	Tstat=0,94 p=0,35
	> 1500 gr (n=42)	$127,5 \pm 25,7$		$141,5 \pm 13,8$		$96,17 \pm 16,6$	

NOTĂ: BPA – balanța prooxidantă/antioxidantă; Valorile sunt prezentate drept $M \pm SD$;

p* – diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului general cu diferențe de masă;

p** – diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului martor cu diferențe de masă;

p*** – diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului de bază cu diferențe de masă

Valorile BPA la copiii născuți prematuri, nu au manifestat legătură cu gradul de afectare pulmonară reflectată de gradul displaziei bronhopulmonare. Totuși, odată cu avansarea deteriorării pulmonare se observă o tendință neveridică ($p = 0,6734$) de diminuare a valorilor BPA, ce confirmă progresarea dezechilibrului prooxidant/antioxidant cu prevalarea proceselor prooxidante (Tabelul 3.16.).

Tabelul 3.16. Dinamica valorilor balanței prooxidante/antioxidante la copiii cu displazie bronhopulmonară în funcție de gradele de severitate

Gradul DBP	BPA (unități arbitrare)		%	p
	M	SD		
Grad I (n = 9)	103,3	18,4	100	F stat = 0,3996 p = 0,6734
Grad II (n = 19)	99,6	15,1	96	
Grad III (n = 13)	97,1	15,8	94	

NOTĂ: BPA – balanța prooxidantă/antioxidantă; Valorile sunt prezentate drept $M \pm SD$.

Analiza rezultatelor obținute la evaluarea statutului sistemului antioxidant la copiii cu bronhodisplazie pulmonară comparativ cu cei fără displazie bronhopulmonară denotă diminuarea capacității acestui sistem determinată de afectarea funcționalității a două enzime majore a compartimentului enzimatic al sistemului – superoxid dismutazei (SOD) și catalazei (CAT), precum și scăderea activității antioxidante totale, ce relevă sumar nivelul de antioxidanți atât enzimatici, cât și neenzimatici (tabelul 3.17.).

Evaluarea AAT cu ABTS reflectă capacitatea antioxidanților de a neutraliza radicalii liberi. În studiul nostru, nivelul AAT cu ABTS la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei fără displazie bronhopulmonară a fost semnificativ micșorată (cu 39%, $p < 0,001$), reflectând incapacitatea antioxidanților de a neutraliza radicalii liberi produși în condiții de hipoxie și instalare a statutului prooxidant la acești copii.

Tabelul 3.17. Valorile indicilor sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Marker	Lot martor, (n = 40)		Lot copii cu displazie bronhopulmonară (n = 41)		Veridicitatea diferențelor dintre loturi
AAT cu ABTS ($\mu\text{M/L}$)	263,06 \pm 32,7	100%	159,20 \pm 32,2	61%	$p < 0,001$
SOD (u.c.)	57,42 \pm 9,5	100%	27,12 \pm 8,7	47%	$p < 0,001$
CAT ($\mu\text{M/L}$)	31,15 \pm 3,5	100%	20,91 \pm 2,6	67%	$p < 0,001$

Notă: Variabilele sunt prezentate drept Mean \pm SD; AAT cu ABTS – activitatea antioxidantă totală evaluată prin metoda cu acidul 2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic; SOD – superoxid dismutaza; CAT – catalaza.

Contribuție importantă în micșorarea activității antioxidante totale au avut modificările enzimelor antioxidante – SOD și CAT, activitatea ambelor fiind potent inhibată. Astfel, nivelul SOD a fost micșorat cu 53% ($p < 0,001$) la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei fără DBP, iar activitatea CAT – micșorată cu 33% ($p < 0,001$).

Astfel, este semnificativ afectat potențialul de neutralizare la etapa inițială (de formare a superoxidanion radicalului), a lanțului de generare a radicalilor liberi ai oxigenului, precum și la cea de propagare prin interacțiunea lui cu peroxidul de hidrogen.

3.3. Impactul modificărilor bioelementelor asupra sănătății respiratorii a copiilor născuți prematuri

3.3.1. Modificările conținutului de bioelemente la copiii cu displazie bronhopulmonară

Elementele chimice care alcătuiesc organismele vii indiferent de complexitatea lor (C, H, O, N, P, S) sau sunt necesare pentru procesele metabolice (Na, Ca, K, Fe, Mg, Zn, Cl, I etc.) se numesc bioelemente. Bioelementele ce sunt, formează substanțele organice (biomolecule) specifice organismelor vii și sunt incluse în subclasa elementelor organogene. Cea de a 2-a subclasă de bioelemente sunt cele minerale, la care se referă bioelementele implicate în procesele metabolice (Na, K, Ca, Mg, Zn, Mn, Fe, Cu, Cr, etc.), precum și cele cu funcții structurale (Ca, F, etc.). Un număr semnificativ de bioelemente este prezent în cantități relativ reduse (microelemente), dar sunt esențiale pentru menținerea viabilității și funcționalității organismului. Printre ele pot fi menționate unele metale de tranziție ca mangan, fier, zinc, cupru, crom, molibden, vanadiu etc. Nivelul bioelementelor esențiale este direct dependent de aportul alimentar (conținut în produse, corelare cu alți nutrienți și grad de absorbție la nivelul tractului gastro-intestinal) și de utilizarea și excreția din organism. Devierile conținutului de bioelemente de la valorile de referință sunt direct sau indirect asociate cu diverse stări patologice.

Modificările conținutului unor bioelemente în serul sangvin al copiilor cu displazie bronhopulmonară sunt reflectate în datele statistice ale tabelului 3.18. S-a identificat atât majorarea și diminuarea conținutului bioelementelor, cât și lipsa modificărilor nivelului sangvin.

Rezultatele studiului relevă diminuarea semnificativă statistic cu 38% ($p < 0,00001$) a conținutului de fier în serul sangvin al copiilor cu displazie bronhopulmonară ($9,6 \pm 0,3 \mu\text{M/L}$) comparativ cu copiii din lotul martor ($14,7 \pm 0,3 \mu\text{M/L}$).

Creșteri ale valorilor sangvine au fost atestate în cazul dozării conținutului de cupru, zinc și magneziu. Majorare foarte importantă, semnificativă statistic la copiii lotului de studiu comparativ cu cei din lotul martor a fost înregistrată în cazul cupremiei cu 40% ($p < 0,00001$), pe când majorarea conținutului de zinc și de magneziu a fost moderată, cu respectiv 19% ($p < 0,0003$) și 16% ($p < 0,00001$). Astfel, valorile cuprului au fost la copiii cu displazie bronhopulmonară de $16,3 \pm 0,4 \mu\text{M/L}$ vs $11,65 \pm 0,2 \mu\text{M/L}$ la cei din lotul martor, ale zincului de, respectiv, $29,3 \pm 0,9 \mu\text{M/L}$ vs $24,7 \pm 0,8 \mu\text{M/L}$ și de magneziu de, respectiv, $0,8 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ vs $0,69 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$.

Tabelul 3.18. Conținutul bioelementelor în serul copiilor cu displazie bronhopulmonară

Marker	Lot de studiu	M	SD	%	p
Fier, μM/L	Lot control (n=40 copii)	14,7	2,15	100	Tstat =11,53, p<0,00001
	Lot cu DBP (n=41 copii)	9,06	2,17	62	
Cupru, μM/L	Lot control (n=40 copii)	11,65	1,41	100	Tstat =8,97, p<0,00001
	Lot cu DBP (n=41 copii)	16,30	2,90	140	
Zinc, μm/L	Lot control (n=40 copii)	24,70	5,30	100	Tstat =3,8, p<0,0003
	Lot cu DBP (n=41 copii)	29,30	5,70	119	
Magneziu m, M/L,	Lot control (n=40 copii)	0,69	0,07	100	Tstat =7,4, p<0,00001
	Lot cu DBP(n=41 copii)	0,80	0,06	116	
Calciu, mM/L	Lot control (n=40 copii)	2,13	0,07	100	Tstat =2,3, p<0,05
	Lot cu DBP (n=41 copii)	2,09	0,07	98	

Conținutul de calciu seric a fost la copii cu displazie bronhopulmonară practic egal cu cel stabilit la copiii lotului martor (98%), dar și aceste variații – $2,09 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ în lotul de studiu vs $2,13 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ în lotul martor, au fost statistic semnificative ($p < 0,05$).

Analiza rezultatelor evaluării legăturilor dintre conținutul bioelementelor cercetate în serul sangvin al copiilor cu displazie bronhopulmonară a identificat anumite conexiuni cu masa corpului la naștere (Tabelul 3.19.). Legăturile constatate s-au referit la toți copiii incluși în studiu, fără diferențe în funcție de prezența/absența DBP.

S-a identificat cantitate semnificativ mai mică de fier seric (-21%, $p = 0,0003$) la copii cu displazie bronhopulmonară cu masă deosebit de mică la naștere (<1499 gr.) comparativ cu cei cu masa mai mare de 1500 gr. Fenomenul identificat este încă o confirmare a impactului masei mici asupra hipoxiei, deoarece carențele de fier au impact negativ major asupra proceselor de achiziționare pulmonară a oxigenului, transportului către țesuturi și organe (hemoglobina), precum și asupra capacității celulelor de a asimila oxigenul (hemoenzimele, metaloenzimele celulare).

De asemenea, s-a atestat o cantitate mai mică de calciu în serul copiilor cu masa deosebit de mică, dar fără semnificație statistică (-2%, $p=0,06$).

Tabelul 3.19. Nivelul bioelementelor în serul sangvin al copiilor cu displazie bronhopulmonară în funcție de masa corpului la naștere

Marker	Masa la naștere	Lot general de studiu	p	Lot martor	p*	Lot cu BDP	p**
Fier, μM/L	<1499 gr (n=36)	10,2±2,56	T stat=3,75 p = 0,0003	14,01±1,9	Tstat = 0,87 p = 0,39	9,1±1,4	T stat = 0,2 p = 0,85
	>1500 gr (n=42)	12,97±7,14		14,76±2,3		8,96±3,3	

Cupru, μM/L	<1499 gr (n=36)	15,2±3,3	T stat=2,7 p = 0,008	11,9±0,7	Tstat= 0,31 p = 0,76	16,1±3,1	T stat = 0,63 p = 0,5
	>1500 gr (n=42)	13,24±2,98		11,69±1,6		16,7±2,4	
Zinc, μm/L	<1499 gr (n=36)	27,24±5,99	T stat = 0,388 p = 0,69	21,3±2,5	Tstat= 1,95 p = 0,059	28,9±5,6	T stat = 0,5 p = 0,6
	>1500 gr (n=42)	26,7±6,1		25,24±5,5		29,9±6,2	
Calciu, mM/L	<1499 gr (n=36)	2,09±0,072	T stat=1,88 p = 0,06	2,1±0,1	Tstat = 1,1 p = 0,3	2,1±0,07	T stat = 0,26 p = 0,79
	>1500 gr (n=42)	2,13±0,076		2,1±0,1		2,1±0,07	
Magnez iu, mM/L	<1499 gr (n=36)	0,77±0,1	T stat=1,97 p = 0,052	0,7±0,05	Tstat= 1,58 p= 0,12	0,8±0,1	T stat = 0,1 p = 0,9
	>1500 gr (n=42)	0,73±0,1		0,7±0,07		0,8±0,04	

NOTĂ: Valorile sunt prezentate drept $M \pm SD$; p* – diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului general cu diferențe de masă; p** – diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului martor cu diferențe de masă; p*** – diferențele statistice între valorile markerilor la copiii grupului de bază cu diferențe de masă

Valorile de cupru, zinc și magneziu au fost mai mari la copiii cu masa corpului la naștere mai mică, dar în cazul zincului aceste diferențe nu au fost statistic semnificative (+2%, p = 0,69), iar cele ale magneziului – foarte aproape de semnificația statistică (+6%, p = 0,052). Doar în cazul nivelului cupremiei (+14%, p = 0,008) diferențele au atins nivelul concluziei statistice.

Dinamica nivelului de bioelemente în serul copiilor cu displazie bronhopulmonară în funcție de gradul maladiei este reflectată în sumarul datelor statistice ale tabelului 3.20. Aceste date relevă că nu sunt diferențe ale conținutului de bioelemente la copii cu diferit grad al DBP. Fenomenul posibil atestă că bioelementele studiate nu contribuie la progresarea afectării pulmonare, dar ar putea fi un factor precipitant datorită rolului acestor elemente în funcționalitatea macromoleculor vitale.

Tabelul 3.20. Dinamica valorilor bioelementelor în serul sangvin al copiilor cu displazie bronhopulmonară în funcție de gradele de severitate ale displaziei bronhopulmonare

Marker	DBP grad I (n=9)		%	DBP grad II (n=19)		%	DBP grad III (n=13)		%	p
	M	SD		M	SD		M	SD		
Zinc, μm/L	27,7	6,94	100	29,3	5,9	106	30,3	4,8	109	Fstat=0,5489 p =0,5821
Cupru, μM/L	16,03	3,3	100	16,5	3,1	103	16,2	2,3	101	Fstat=0,1077 p=0,8982
Fier, μM/L	8,8	1,4	100	9,02	1,5	103	9,3	3,3	106	Fstat=0,1522 p=0,8593
Calciu, mM/L	2,1	0,1	100	2,1	0,1	100	2,1	0,1	100	Fstat=0,8728 p=0,4260
Magneziu, mM/L	0,8	0,1	100	0,8	0,1	100	0,8	0,04	100	Fstat=1,2760 p=0,2908

3.4 Identificarea riscurilor clinice, a dezechilibrelor redox și ale bioelementelor în patogenia displaziei bronhopulmonare la copii.

3.4.1. Analiza corelațională a modificărilor markerilor hipoxiei, stresului oxidativ și al sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Evaluarea rezultatelor analizei corelaționale a modificărilor markerilor hipoxiei, stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant la copiii cu și fără displazie bronhopulmonară a relevat un număr moderat de corelații atât pozitive (directe), cât și negative (indirecte), preponderent de putere medie între markerii biochimici studiați (tabelul 3.21.).

A fost stabilită o corelație pozitivă moderată ($r_s = 0,54$; $p < 0,000$) între valoarea activității totale a LDH serice și conținutul de AIM, precum și negativă slabă ($r_s = -0,357$, $p < 0,022$) a LDH-L cu AIM. Fenomenul este o dovadă a impactului hipoxiei asupra structurii și funcționalității compușilor sangvini, deoarece LDH totală este plener implicată în decurgerea proceselor oxidative în condiții de deficiență de oxigen, iar AIM reprezintă un derivat al albuminelor serice oxidat patologic în circulația sangvină în hipoxii/ischemii. Totodată, activitatea totală a LDH serică este indirect moderat corelată ($r_s = -0,498$, $p < 0,001$) cu activitatea SOD, ce reflectă exacerbarea stresului oxidativ prin diminuarea capacității enzimatică a SAO în condiții de hipoxie. Legătura hipoxiei cu capacitatea protecției enzimatică antioxidante este reflectată și de corelarea directă slabă a activităților LDH-P și CAT ($r_s = 0,302$, $p < 0,055$), amplificarea producerii lactatului va determina și creșterea capacității de neutralizare a peroxidului de hidrogen. Astfel, aprofundarea hipoxiei și amplificarea oxidărilor anaerobe va determina diminuarea continuă a enzimelor primului eșalon de protecție antiradicalică – SOD și CAT, ce denotă necesitatea prevenției dezvoltării hipoxiei la copiii cu displazie bronhopulmonară cu scopul reducerii riscului de declanșare a stresului oxidativ și a deteriorării ulterioare a macromoleculilor proteice (AIM).

Markerul general al statutului prooxidant evaluat în cadrul studiului – APT, este moderat negativ corelat cu BPA ($r_s = -0,458$, $p < 0,003$) și markerii generali ai sistemului antioxidant – AAT cu ABTS ($r_s = -0,404$, $p < 0,009$) și enzimatici – SOD ($r_s = -0,544$, $p < 0,000$). Totodată, BPA a fost direct corelată cu AAT cu ABTS ($r_s = 0,484$, $p < 0,001$) și activitatea serică a SOD ($r_s = 0,468$, $p < 0,002$). BPA a identificat corelații negative și cu nivelul de DAM ($r_s = -0,335$, $p < 0,032$), ce denotă leziunea semnificativă a lipidelor, în special a acizilor grași polinesaturați membranari în condițiile de dezechilibru prooxidant/antioxidant. Gradul de lezare a lipidelor este direct corelat cu gradul de injurie proteică, fenomen confirmat de corelarea pozitivă, fie și slabă a conținutului de DAM și AIM ($r_s = 0,309$, $p < 0,049$) în serul copiilor cu displazie bronhopulmonară.

Tabelul 3.21. Relațiile corelaționale ale indicilor hipoxiei, stresului oxidativ și ale sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Marker	LDH total	LDH-L	LDH-P	AIM	APT	BPA	NO	DAM	AAT cu ABTS	SOD	CAT
SpO ₂											
LDH total				0,54, p<0,000			0,469, p<0,002			-0,498, p<0,001	
LDH-L				-0,357, p<0,022			0,301, p<0,056				
LDH-P											0,302, p<0,055
AIM	0,54, p<0,000	-0,357, p<0,002			0,452, p<0,003		-0,544, p<0,000		-0,495, p<0,001	-,829, p<0,000	-0,441, p<0,004
APT				0,452, p<0,003					-0,404, p<0,009	-0,544, p<0,000	
BPA					-0,458, p<0,003				0,484, p<0,001	0,468, 0,002	
NO	0,469, p<0,002	0,301, p<0,056		-0,544, p<0,000						0,322, p<0,04	0,435, p<0,004
DAM				0,309, p<0,049		-0,335, p<0,032					
AAT cu ABTS				-0,495, p<0,001	-0,404, p<0,009	0,484, p<0,001				0,599, p<0,000	0,329, p<0,036
SOD	-0,498, p<0,001			-0,829, p<0,000	-0,544, p<0,000	0,468, p<0,002	0,322, p<0,04	-0,305, p<0,053	0,599, p<0,000		0,307, p<0,051
CAT			0,302, p<0,055	-0,441, p<0,004			0,435, p<0,004		0,329, p<0,036	0,307, p<0,051	

Notă: Sunt prezentate doar corelațiile statistic veridice.

Corelațiile relevate confirmă legătura negativă logică dintre procesele pro- și antioxidante la copiii cu displazie bronhopulmonară. Astfel, se confirmă că accentuarea pe fundal de hipoxie a proceselor prooxidative va afecta balanța prooxidantă/antioxidantă cu deplasarea spre procesele oxidative cu afectarea capacității de protecție antioxidantă totală și enzimatică. Rezultatele menționate, fundamentează necesitatea intervenției terapeutice pentru corijarea dezechilibrului prooxidant/antioxidant ce are impact negativ asupra funcționării SAO și poate determina un stres oxidativ major asociat cu lezarea biomoleculilor și structurilor celulare, ce indubitabil va deteriora funcțiile lor.

Valorile oxidului nitric la copiii cu displazie bronhopulmonară au fost corelate cu markerii hipoxiei (LDH total și LDH-L), ai deteriorării hipoxice a macromoleculilor (AIM) și cu activitatea enzimelor antioxidante (SOD și CAT). S-au atestat atât corelații pozitive moderate cu activitatea LDH total ($r_s = 0,469$, $p < 0,002$) și a CAT ($r_s = 0,435$, $p < 0,004$), cât și moderate negative cu nivelul AIM ($r_s = -0,544$, $p < 0,000$) și pozitive slabe cu activitatea LDH-L ($r_s = 0,301$, $p < 0,056$) și a SOD ($r_s = -0,322$, $p < 0,04$).

Corelațiile identificate relevă modificarea nivelului de NO în concordanță cu direcțiile de schimbare a activității lactat dehidrogenazei totale și formei lactat a enzimei ce poate atesta un mecanism corelat cu hipoxia de amplificare de producere a NO, ce are efecte duale. Majorarea NO poate asigura vasodilatația și ameliorarea fluxului sangvin, dar și poate determina declanșarea stresului nitrozativ și nitrozilarea proteinelor și altor macromoleculi complexe cu dereglarea funcțiilor lor.

Numeroase corelații au fost identificate în raport cu activitatea enzimelor antioxidante – SOD și CAT, inclusiv unele foarte puternice. Activitatea serică a SOD a fost puternic negativ corelată cu conținutul de AIM în sângele copiilor cu displazie bronhopulmonară ($r_s = -0,829$, $p < 0,000$). Concomitent, și activitatea CAT este negativ corelată cu nivelul AIM, legătura fiind de putere moderată. Astfel, este cert că deteriorarea semnificativă a capacității de neutralizare a superoxidanion radicalului de către SOD va determina lezarea majoră a albuminelor serice și diminuarea funcționalității lor. Impactul peroxidului de hidrogen posibil este mai puțin pronunțat și se accentuează doar datorită afectării liniei primare de protecție antioxidantă – liniei antiradicalice.

Activitatea SOD contribuie considerabil la capacitatea generală de protecție antioxidantă, ce este demonstrat de corelațiile pozitive moderate cu valorile AAT cu ABTS ($r_s = 0,599$, $p < 0,000$) și ale BPA ($r_s = 0,468$, $p < 0,002$), creșterea activității enzimei fiind o componentă importantă a majorării AAT și deplasării echilibrului prooxidant/antioxidant spre componenta antioxidantă. Afirmatia este sprijinită și de corelarea negativă moderată a activității enzimei cu APT ($r_s = -0,544$, $p < 0,000$), ce evidențiază că creșterea activității prooxidante totale la copiii cu

displazie bronhopulmonară este determinată inclusiv de diminuarea activității enzimei antiradicalice SOD.

O corelare slabă pozitivă a fost identificată între activitățile SOD și CAT, activitatea cărora în procesele de protecție antioxidantă este cuplată – SOD neutralizează superoxidanion radicalul, care determină formarea peroxidului de hidrogen scindat de CAT.

Putem concluziona că corelațiile stabilite între markerii hipoxiei, stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară denotă modificări sistematice coerente ale acestor procese – dezvoltarea și aprofundarea hipoxiei contribuie la declanșarea stresului oxidativ/nitrozativ și dereglarea sistemului antioxidant, ce poate fundamenta ulterior afectarea structural-funcțională a celulelor și organelor.

3.4.2. Analiza comparativă a rolului hipoxiei, stresului oxidativ și al sistemului antioxidant în sănătatea sistemului respirator al copiilor cu anamnezic de naștere prematură

Dezvoltarea pulmonilor este un proces complex cu mai multe etape morfologice distincte și de lungă durată, cu debut în perioada intrauterină și continuă în primii ani de viață [30, 131]. La copii prematuri, în special cei cu grad important de prematuritate (până la 30 săptămâni de gestație), la momentul nașterii, pulmonii sunt la faza embriologică de dezvoltare și se caracterizează prin mai multe particularități – subdezvoltare morfologică, carență de surfactant, apărare antioxidantă insuficientă etc., ce creează premise pentru lezarea organului și afectarea altor organe și țesuturi [30].

Suplimentar, odată cu nașterea are loc tranziția organismului copilului de la un mediu cu conținut relativ scăzut de oxigen, furnizat transplacentar de organismul matern – mediul intrauterin, la mediul extern, extrauterin cu conținut de oxigen normal. Tranziția menționată este asociată cu expunerea organismului copilului, în special a pulmonilor, la oxigenul molecular din atmosferă, ce poate determina declanșarea SO/SN. În acest context, pentru contracararea efectelor nocive ale expunerii la oxigen, în perioada ultimului trimestru al sarcinii sunt augmentate sistemele antioxidante ale fătului atât prin producerea proprie a antioxidantilor, cât și prin achiziționarea lor din organismul matern (antioxidanții neenzimatici). [41, 116, 31].

Un rol important în echilibrul prooxidant/antioxidant îl are disponibilitatea oxigenului pentru procesele oxidative normale, care depinde de achiziționarea lui din aer în pulmoni (P_{aO_2}) și capacitatea hemoglobinei de a lega gazul (SpO_2) [128], deficiențele de oxigen, în special cele intermitente, fiind un factor ce declanșează procesele atipice de oxidare. Datele noastre au identificat un nivel relativ scăzut al SpO_2 la copiii din ambele loturi ($95,63 \pm 2,59$ vs $94,54 \pm 2,41$, $p=0,031$), ce relevă persistența leziunilor pulmonare cu afectarea livrării oxigenului către hematii și scăderea oxigenării hemoglobinei eritrocitare. Nivelul scăzut al SpO_2 la naștere

În cazul copiilor prematuri este unul din factorii ce pot contribui la persistența lezării pulmonare. Astfel, în cazul unei meta-analize efectuate de echipa lui Askie L.M. (2017) și care a inclus datele a 4965 copii din 5 trialuri s-a stabilit că anume la sugarii de la naștere extrem de prematură, un nivel mic al SpO₂ între 85% și 89% a fost corelat cu riscul sporit de mortalitate, dar nu cu dizabilitățile majore comparativ cu valorile mai mari ale lui (91-95%) [12].

Cercetări anterioare au identificat modificări ale activității LDH la copii născuți prematur. Astfel, Van Anh și coaut. (2020) au stabilit că nivelul sangvin al LDH total poate fi la nou-născuți un marker predictiv promițător al dezvoltării unor patologii severe, potențial letale, cum sunt sepsisul neonatal cu debut precoce, asfixia și detresa respiratorie care necesită CPAP, identificând o corelație a indicelui inclusiv cu vârsta gestațională a copilului [189].

În cadrul unui studiu prospectiv efectuat de Borțea C.I. și colegii (2023) pe treizeci de nou-născuți, zece dintre ei născuți extrem de prematuri (mai puțin de 28 săptămâni de gestație) și douăzeci foarte prematuri (28-32 săptămâni de gestație) a fost stabilită majorarea activității LDH în ambele loturi de studiu atât la naștere (851.8 ± 72.2 vs 468.9 ± 108.2 U/L; $p < 0,001$), cât și la a 4 zi (962.3 ± 69.9 vs 565.9 ± 119.0 ; $p < 0,001$). Activitatea enzimei a fost semnificativ, invers corelată cu vârsta gestațională și nivelurile citokinei proinflamatorii IL-6 [23].

Cercetarea noastră, de asemenea, a identificat valori sporite ale LDH totale sangvine la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei fără afectarea pulmonilor (+97%, $p < 0,001$), fenomen subsecvent hipoxemiei și hipoxiei tisulare. Rezultatul atestă un dezechilibru între procesele aerobe și facultativ anaerobe de oxidare în celulele copiilor prematuri cu displazie bronhopulmonară cu scopul de a asigura producerea ATP la nivel celular în condiții de insuficiență de oxigen.

Nu s-au atestat diferențe între activitatea LDH-L și LDH-P, deci există un echilibru nestabil între reacția de transformare a lactatului în piruvat și *vice versa*, ce poate fi posibil o dovadă a intermitenței evenimentelor hipoxice și comutării frecvente a mecanismelor de oxidare de la cele aerobe la cele anaerobe și invers. Hipoxia intermitentă este unul din factorii ce declanșează stresul oxidativ și este asociată cu dezvoltarea bronhodisplaziei pulmonare la copiii născuți prematuri [46, 59]. Astfel, la copii din studiul nostru există premise pentru dezvoltarea stresului oxidativ.

Markerii stresului oxidativ evaluați la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei fără această afectare pulmonară, au relevat prezența stării patobiochimice la cei înrolați în lotul de studiu. Cu 386% ($p < 0,001$) s-a majorat activitatea prooxidantă totală, echilibrul dintre prooxidanți și antioxidanți s-a deplasat spre primii (BPA, -29%, $p < 0,001$) și concomitent s-a micșorat semnificativ conținutul de NO (-12%, $p < 0,001$).

NO este un compus ambivalent, ce se poate manifesta și ca radical liber, și care poate intensifica leziunile oxidative. NO interacționează cu superoxidanion radicalul mai rapid decât ultimul și este neutralizat de SOD, generând peroxinitritul. Ultimul este mult mai agresiv și instabil decât oxidul de azot, iar la protonare va produce un radical similar după nocivitate cu radicalul hidroxil – cel mai dăunător radical al oxigenului [34, 153, 101]. În același timp, NO se poate manifesta și benefic, fiind o importantă componentă a sistemelor de semnalizare intracelulară și implicat în reglarea mai multor procese la nivel vascular. Astfel, compusul este un reglator important al tonusului vascular, cu efecte vasodilatatoare, se implică în reglarea proceselor de regenerare a endoteliului vascular, precum și a chemotaxiei leucocitare și a aderenței plachetare [53, 165].

Modificările nivelurilor de NO la copiii cu displazie bronhopulmonară trebuie investigate în continuare pentru a stabili cu certitudine dacă diminuarea constatată de noi este rezultatul consumului compusului în căile de generare a altor specii reactive ale azotului și a exacerbării stresului nitrozativ cu nitrozilarea macromoleculelor, în special a proteinelor, sau este determinată de afectarea sintezei lui de către nitric oxid sintaza, inclusiv de eNOS și iNOS.

Declanșarea stresului oxidativ/nitrozativ este asociată cu deteriorarea structurală și afectarea funcțională a macromoleculelor – glucidelor, lipidelor, proteinelor și a acizilor nucleici [115, 86]. Studiul nostru a constatat deteriorarea semnificativă a proteinelor cu acumularea AIM (+74%, $p < 0,001$). AIM reprezintă o formă ischemic modificată a albuminelor sangvine, ca urmare a atacului de către SRO produși în cantități majorate în stări de hipoxie, ischemie/reperfuzie și acidoză. AIM se caracterizează prin micșorarea capacității proteinei de a lega și transporta metale, preponderent metale bivalente (cupru, nichel și cobalt) [160].

Un număr limitat de studii raportează evaluarea conținutului de AIM la copiii prematuri, dar toate ele atestă creșterea valorilor markerului, deci sunt în acord cu rezultatele noastre. Cercetarea efectuată de Kahveci H. și coaut. (2016) a identificat la copiii prematuri (nr. = 74; < 34 săptămâni) cu *ductus arteriosus* semnificativ, hemodinamic comparativ cu cei fără această dereglare, valori semnificativ mai mari ale AIM – 1.26 ± 0.36 vs 0.65 ± 0.12 ABSU ($p < 0,05$) [91]. Un alt studiu realizat de același grup, axat similar studiului nostru pe cercetarea afectării pulmonare la copiii prematuri, a evaluat conținutul de AIM la 37 de nou-născuți prematuri cu sindrom de detresă respiratorie comparativ cu 42 de nou-născuți prematuri sănătoși (lot martor). Cercetătorii au stabilit la copiii prematuri cu sindrom de detresă respiratorie valori majorate statistic concludent ale AIM – 0.91 ± 0.15 vs 0.63 ± 0.12 ABSU ($p < 0,001$) [92].

Cercetarea noastră a constatat și deteriorarea lipidelor cu acumularea produsului final al peroxidării lipidelor – DAM (+62%, $p < 0,001$). DAM este o cetoaldehidă, marker al leziunilor cauzate de SRO la nivelul membranelor biologice, cu efect de deteriorare a integrității structurale

și a permeabilității lor, deoarece se formează în rezultatul oxidării peroxidice a acizilor grași polienici membranari [79]. Fiind produsă în cantități patologice, DAM va deteriora macromoleculele datorită proprietăților aldehydelor de a interacționa rapid cu și de a se lega la proteinele intracelulare (factorul 2 de elongare al translației, factorul H de activare a complementului, protein kinaza C, etc.) și membranare.

Efectele nocive ale stresului oxidativ/nitrozativ sunt contracarate de SAO. Totuși nivelul antioxidantilor (superoxid dismutaza, catalaza, glutatation peroxidaza și glutatation reductaza) specific copiilor prematuri este net inferior celui specific copiilor născuți la termen [39, 116, 30]. La fel, la acești copii s-a raportat un nivel semnificativ diminuat al principalilor antioxidanți neenzimatici - tocoferolul, acidul ascorbic și glutatationul [118]. Astfel, este certă deficiența ambelor componente ale SAO – enzimatică și non-enzimatică, constatată și în studiul nostru.

Cercetarea noastră a atestat diminuarea statistic veridică a activității antioxidante totale (-39%, $p < 0,001$) și a altor două enzime antioxidante majore – SOD (-53%, $p < 0,001$) și CAT (-33%, $p < 0,001$). Aceste enzime, ce constituie prima linie de apărare în lupta cu SRO, sunt dependente cantitativ de nivelul de superoxidanion radical și funcționează în tandem. SOD dismutează anionul superoxid, cu formarea peroxidului de hidrogen, care este scindat de catalază [83]. Valori reduse ale CAT au fost raportate de Abdel Ghany E.A. și coaut. (2017) la copiii prematuri care au dezvoltat enterocolită necrozantă sau displazie bronhopulmonară comparativ cu cei care nu au făcut complicațiile respective [*Error! Reference source not found.*]. Valori diminuate ale enzimelor antioxidante majore – SOD, CAT, GPO (glutatation peroxidaza) și GR (glutatation reductaza), precum și ale unor antioxidanți neenzimatici (α -tocoferol, retinol și β -caroten) au fost identificate la copii prematuri cu și fără retenție de creștere extrauterină [137].

Putem concluziona, că la copiii cu displazie bronhopulmonară se atesă dereglări ale statutului redox prin asocierea declanșării stresului oxidativ/nitrozativ și diminuarea activității sistemului antioxidant, ce fundamentează raționalitatea administrării compușilor antioxidanți în schema de tratament complex.

3.4.3. Analiza corelațională a modificărilor conținutului de bioelemente la copiii cu displazie bronhopulmonară

Micșorarea nivelului de fier aprofundează nivelul de hipoxie la acești copii datorită implicării majore a elementului în procesele de transport (hemoglobina) și utilizare în respirația tisulară (proteinele Fe-S, citocromii b₅₆₂, b₅₆₆, c1 și c, a și a3). Impactul deficienței de fier asupra dereglărilor identificate în organismul acestor copii este relevat de corelarea negativă, statistic concludentă a valorilor bioelementului cu conținutul de albumină ischemic modificată ($r_s = -0,384$, $p < 0,05$) cantitatea căreia este direct dependentă de gradul de hipoxie/ischemie. De asemenea, carența de fier ar putea avea consecințe și asupra protecției antioxidante, metalul fiind

parte componentă a hemului din componența catalazei. În cercetarea noastră s-a atestat diminuarea statistic semnificativă a activității acestei enzime la copiii cu displazie bronhopulmonară, dar totuși nu au fost atestate corelații importante între acești markeri.

Evaluarea nivelului bioelementelor a identificat majorarea conținutului de cupru, zinc și magneziu la copiii cu displazie bronhopulmonară. Metalele menționate sunt cofactori ai numeroase enzime, asigurând decurgerea normală a variate reacții metabolice.

Este cert impactul negativ al creșterii conținutului de cupru la acești copii dacă luăm în considerare rolul bioelementului în mecanismele de inducere a stresului oxidativ – contribuția la generarea speciilor reactive de oxigen prin intermediul reacțiilor Fenton și/sau Haber-Weiss care sunt dependente de prezența metalelor de tranziție, în special a fierului și cuprului [13, 24]. Diminuarea nivelului sideremiei, raportată anterior, accentuează rolul majorării valorilor cuprului seric în procesele SO și deteriorările subsecvente.

Ipoteza înaintată cu privire la implicarea excesului de cupru în exacerbarea producerii SRO și declanșării/sușinerii SO este confirmată de corelațiile identificate. S-a stabilit o corelație pozitivă moderată, veridică statistic ($r_s = 0,404$, $p < 0,01$) cu valorile activității prooxidante totale ce, precum și corelații negative – slabă cu activitatea antioxidantă totală prin ABTS ($r_s = - 0,345$, $p < 0,01$) și moderată cu activitatea enzimei primei linii de protecție antioxidantă - SOD ($r_s = - 0,461$, $p < 0,01$).

Creșterea cupremiei a fost moderat, pozitiv, statistic semnificativ corelată ($r_s = 0,522$, $p < 0,01$) și cu majorarea conținutului de zinc în serul copiilor cu displazie bronhopulmonară comparativ cu copiii lotului martor. Fenomenul ar putea sugera una din cauzele creșterii corelate valorilor bioelementelor, este eliminarea lor din anumite molecule organice sau celule. Una din surse ar putea fi izoenzimele SOD ce conțin Cu și Zn – SOD1 (citoplasmatică) și SOD3 (extracelulară) [65].

Zincul, similar cuprului a manifestat corelații cu indicatorii statutului prooxidant și ai sistemului antioxidant, ce relevă impactul general al bioelementului asupra stării redox a organismului. S-au constatat corelații moderate de diferită orientare cu markerii statutului prooxidant – pozitivă cu APO ($r_s = 0,417$, $p < 0,01$) și negativă cu BPA ($r_s = - 0,572$, $p < 0,01$), precum și corelații negative cu markerii ce relevă nivelul de protecție antioxidantă – cu AAT ($r_s = -0,480$, $p < 0,01$) și SOD ($r_s = - 0,352$, $p < 0,05$). Ipoteza noastră este confirmată de studiile altor cercetători care au stabilit capacitatea bioelementului de a regla producerea SRO în celulele sangvine [109].

O corelație inedită identificată a fost corelația pozitivă, statistic concludentă între nivelul seric de zinc cu conținutul de NO ($r_s = 0,311$, $p < 0,05$), ce ar releva dependența directă între conținutul acestor substanțe. Zincul intervine în producerea NO prin stabilizarea enzimei nitric

oxid sintazei (NOS) în forma funcțional activă – forma dimerică prin coordonarea a 4 radicali de cisteină ce aparțin a câte 2 fiecărui din cei 2 dimeri. Este plauzibil de a presupune că în cazul copiilor cu displazie bronhopulmonară creșterea nivelului de zinc asociată cu diminuarea nivelului de NO, comparativ cu cei din lotul martor, atestă consumul intens al NO în căile de declanșare a stresului nitrozativ.

Trebuie de menționat că activitatea NOS depinde și de efectele reglatoare ale calciului. La mamifere NOS-urile (nNOS, eNOS și iNOS) au organizare structurală similară, care include domeniul catalitic ce conține situsuri pentru hem, tetrahidrobiopterină, FMN, FAD și NADPH, ce intervin în procesul redox catalitic prin transportul de electroni. Fluxul de electroni este reglat de complexul Ca^{2+} - calmodulină prin legarea la porțiunea linker dintre domeniile NOS, complexul fiind format și în cazul concentrațiilor bazale de calciu [102].

SRO/SRN produse în cantități exagerate în condițiile de stres oxidativ pot declanșa afluxul de calciu în citoplasma celulelor atât din depozitele intracelulare (reticulul endoplasmatic sau reticulul sarcoplasmatic), cât și din mediul extracelular (sânge) cu transferul subsecvent al calciului ($2+$) în mitocondrii și nucleu. Excesul de calciu va deteriora procesele metabolice mitocondriale și inducerea apoptozei, iar în nucleu ionul va modula transcripția genelor ce codifică proteinele/enzimele apoptozei. Deci, sumar ionul va declanșa moartea programată a celulei [56]. Diminuarea, fie și statistic nesemnificativă, a conținutului sangvin de calciu poate fi o consecință a migrării ionului în celule și declanșarea proceselor de deteriorare celulară.

Nivelul calciului seric este dependent de magneziu, iar corelarea pozitivă statistic concludentă dintre conținutul acestor ioni ($r_s = 0,355$, $p < 0,01$) atestă impactul pozitiv al hipermagnezemiei în acest context. A fost raportat de Marneros A.G. și coaut. (2021) că variațiile conținutului de magneziu în rația alimentară afectează homeostazia calciului la nivelul proceselor renale (reabsorbție și secreție). În pofida faptului că nu sunt cunoscute mecanismele exacte ale acțiunii, autorii sugerează implicarea receptorului sensibil la calciu (CaSR) în interacțiunile dintre Mg^{2+} și Ca^{2+} [114].

Magneziul este un bioelement esențial care intervine în numeroase procese metabolice în calitate de cofactor al enzimelor (peste 300) responsabile de producerea energiei (hexokinaza, glucokinaza, fosfofructokinaza et), sinteza acizilor nucleici – ARN și ADN (ARN polimerazele și ADN polimerazele), menținerea integrității osoase (fosfataza alcalină osoasă) etc. [105].

A fost raportată acțiunea benefică a ionilor de magneziu bivalenți în prevenția hipoxiei fetale, posibil prin intermediul modulării proceselor eritrocitare – transportul ionic transmembranar, activitatea proteinei de banda 3 etc. Totuși, mecanismele detaliate sunt încă insuficient studiate [126]. Totodată, valorile crescute ale magneziemiei au fost asociate în studiile efectuate de alți cercetători cu mai multe efecte indizerabile, precum dereglări motorii și

neurologice [49], ce relevă necesitatea aprofundării studiilor rolul acestui bioelement pentru stabilirea cu exactitate a impactului modificărilor cantității lui asupra sănătății respiratorii la copii, în special la cei prematuri.

3.5. Aprecierea utilității diagnostice a testelor sistemului pro-oxidant, antioxidant, hipoxiei și microelementelor la copiii cu DBP

Un instrument de analiză predictivă este matricea de confuzie sau derivările mai multor măsurări folosind cele patru rezultate ale tabelului de contingență 2×2. Matricea de confuzie oferă o comparație a diferitelor valori precum false negative (*FN*), adevărate negative (*TN*), false pozitive (*FP*) și adevărate pozitive (*TP*) [16, 16]. Dacă analizăm indicatorii biochimici testați pentru sistemul pro-oxidant, antioxidant, hipoxiei și a microelementelor prin aceste sisteme metrice, putem concluziona utilitatea lor ca teste diagnostice la copiii cu DBP.

Scopul este de a modela tabelul 2x2 prin etichetele pozitive și negative din șirul de date analizate. Ușor se combină Sensibilitatea (*Sn*) și Specificitatea (*Sp*) pentru a vedea măsura în care clasificatorul e eficient în a face o prognoză asupra celor doua clase (etichetați pozitivi și negativi). Deci, sensibilitatea este probabilitatea de a avea testul pozitiv, atunci când ești bolnav, sau proporția celor cu test pozitiv printre bolnavi (bolnavii cu test pozitiv/toți bolnavii) (tabelul 3.22). Testele sensibile sunt folosite pentru *screening*.

Tabelul 3.22. Tabelul de contingență 2x2

		Boala	
		prezentă	absentă
Rezultatul probei de screening	Test pozitiv	adevărat pozitivi (<i>TP</i>)	fals pozitivi (<i>FP</i>)
	Test negativ	fals negativi (<i>FN</i>)	adevărat negativi (<i>TN</i>)

Sensibilitatea unui test este puterea acestuia de a descoperi boala. Cu cât testul este mai sensibil, riscul este mai mic să scape bolnavi nedescoperiți ($1-S_n =$ proporția *FN*, adică cu cât sensibilitatea este mai mare, cu atât avem mai puțini fals negativi) [16].

3.5.1. Utilitatea markerilor stresului oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară

Tabelul 3.23. Interpretările valorilor în tabelul 2x2 pentru valoarea limită < de 100 μM/L al concentrației APT, considerat ca un test pozitiv (μM/L)

		Condition /disease		Totals
		Present	Absent	
T e s t	Positive	2 = a (<i>TP</i>)	38 = b (<i>FP</i>)	40 = r1
	Negative	39 = c (<i>FN</i>)	1 = d (<i>TN</i>)	40 = r2
Totals		41 = c1	39 = c2	80 = t

Un test foarte sensibil, care ne ajută mai ales atunci când este negativ: proporția de fals negativi fiind foarte mică și putem exclude boala [16]. De aici specificitatea, este capacitatea

unei probe de a identifica corect pe cei care nu au boală. Exprimă proporția rezultatelor negative în masa nonbolnavilor.

Atunci când sensibilitatea testului este joasă egală cu 4,9%: 95% CI, 3-13 pentru un nivel limită al APT mai mic de 100 $\mu\text{M/L}$, v-om avea o specificitate maximă egală cu 2,6%: 95% CI, 0,1-11, ce confirmă concentrații mai mari de 100 $\mu\text{M/L}$, la doar 2,6% copiii din lotul de control (fără DBP) (tabelul 3.23., 3.25).

Astfel, 1-specificitatea, care crește paralel cu sporirea sensibilității (tabelul 3.25) determină concentrația APT mai mică de 100 $\mu\text{M/L}$ la majoritatea copiilor fără DBP. De menționat că, la toți copiii fără DBP s-a confirmat concentrația APT mai mică de 150 $\mu\text{M/L}$. Deci, concentrația scăzută a APT relativ mai frecvent întâlnită la copiii lotului de control (copii fără DBP) este la un nivel limită mai mic de 110 $\mu\text{M/L}$, pentru care se observă, respectiv, creșterea sensibilității mai mare de 60% (68%: 95% CI, 68-77), ce denotă probabilitatea crescută a prezenței acestei concentrații la copiii cu DBP (la 28 din 41 copii) (tabelul 3.23., 3.25).

Consecutivitatea interpretărilor ulterioare ale modificărilor biochimice conform tabelului 2x2 relatează o sensibilitate maximă a testului la concentrația APT de 200 $\mu\text{M/L}$. Acronimul acestui nivel limită al APT este proporția de fals negativi, care confirmă că doar 4 copii cu DBP au concentrații mai mari de 200 $\mu\text{M/L}$ (tabelul 3.24, tabelul 3.25) și *viceversa* specificitatea egală cu 0 constată numărul copiilor din lotul de control, care au concentrații până la 150 $\mu\text{M/L}$.

Tabelul 3.24. Interpretările valorilor în tabelul 2x2 pentru valoarea limită < de 200 $\mu\text{M/L}$ al concentrației APT, considerat ca un test pozitiv ($\mu\text{M/L}$) [16].

		Condition /disease		Totals
		Present	Absent	
T e s t	Positive	37 = a (TP)	39 = b (FP)	76 = r1
	Negative	4 = c (FN)	0 = d (TN)	4 = r2
Totals		41 = c1	39 = c2	80 = t

Tabelul 3.25. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor stresului oxidativ la copiii cu DBP în funcție de concentrația APT., considerat ca un test pozitiv, valorile < de un nivel limită al concentrației APT, (μM/L)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al APT (μM/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p	Indice Youden (95% CI)
Test pozitiv	<100 (DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,049 (0,03-0,13)	0,026 (0,001-0,11)	0,05 (0,03-0,13)	0,025 (0,001-0,1)	$\chi^2 = 68,5$, p<0,0001	-0,93 (-0,93) (-0,76)
	>100 (DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=1 copii)						
Test pozitiv	<150 (DBP - n=28 copii) (fără DBP - n=39 copii)	0,68 (0,68-0,77)	0	0,42 (0,42-0,47)	0	$\chi^2 = 14,8$, p<0,0001	-0,32 (-0,32) (-0,15)
	>150 (DBP - n=13 copii) (fără DBP - n=0 copii)						
Test pozitiv	<200 (DBP - n=37 copii) (fără DBP - n=39 copii)	0,90 (0,9-0,96)	0	0,49 (0,49-0,5)	0	$\chi^2 = 4,01$, p<0,05	-0,098 (-0,09) (-0,02)
	>200 (DBP - n=4 copii) (fără DBP - n=0 copii)						
Test pozitiv	<250 (DBP - n=37 copii) (fără DBP - n=39 copii)	0,90 (0,9-0,96)	0	0,49 (0,49-0,5)	0	$\chi^2 = 4,01$, p<0,05	-0,098 (-0,09) (0,02)
	>250 (DBP - n=4 copii) (fără DBP - n=0 copii)						

Curba ROC (*Receiver Operating Characteristics*) este o curbă bidimensională care prezintă grafic valorile perechi ale sensibilității (axa Y - rata adevăraților pozitivi) și specificității (axa X, $(1-Sp) =$ rata falșilor pozitivi). Această analiză statistică concluzionează importanța testului diagnostic [16]. Scopul analizei ROC este de a identifica valoarea prag optimă necesară pentru diferențierea unui rezultat pozitiv de unul negativ. Metodele statistice parametrice (valorile testului diagnostic ce urmează distribuția normală) sau neparametrice (nu se face nici o asumție asupra distribuției valorilor testului diagnostic) se utilizează pentru analiza curbei ROC și pentru obținerea valorilor ariei de sub curbă ($AUC = \text{Area Under the Curve}$) [16, 183].

Aprecierea utilității determinării concentrației activității prooxidante totale (APT), pentru evidențierea copiilor cu modificări ale stresului oxidativ a fost preconizată prin realizarea curbei ROC (*receiver operator characteristics*), care este o modalitate excelentă de comparare a testelor de diagnostic (figura 3.6, tabelul 3.26.).

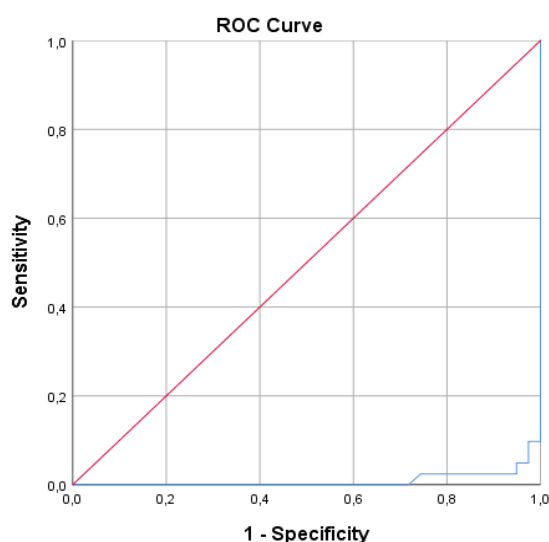


Fig. 3.6. Curba ROC a intensității stresului oxidativ la copiii cu DBP în funcție de concentrația APT, considerat ca un test pozitiv valorile $<$ de un nivel limită al concentrației APT, ($\mu\text{M/L}$).

Tabelul 3.26. Valorile ariei de sub curbă ($AUC = \text{Area Under the Curve}$) pentru valorile activității prooxidante totale, când testul este pozitiv, sunt considerate valorile $<$ de un nivel limită al concentrației APT, ($\mu\text{M/L}$)

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,009	0,008	0,000	0,000	0,024

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 $28,4 \pm 2,3 \mu\text{M/L}$, $F_{\text{stat}} = 269,65$, $T_{\text{stat}} = 16,4$, $p < 0,0001$ (anexa 1).

Astfel, repercusiunile inflamației cronice ale sistemului bronhopulmonar la copiii din lotul de bază induc un stres oxidativ manifestat prin nivelul mai crescut al concentrației APT, ceea ce nu este observat la copiii fără DBP, la care mecanismele prooxidante nu sunt exagerate, fapt confirmat prin concentrații reduse ale APT (anexa 1).

În scopul obținerii rezultatelor veridice, au fost reanalizate calculele pentru curba ROC în funcție de concentrația APT prin corectarea etichetelor (modificând testul pozitiv cel care este mai mare de un nivel ales) (tabelul 3.27, tabelul 3.29).

Tabelul 3.27. Interpretările valorilor în tabelul 2x2 pentru valoarea limită de 100 $\mu\text{M/L}$ care definește nivelul > de 100 $\mu\text{M/L}$ al concentrației APT, considerat ca un test pozitiv ($\mu\text{M/L}$) (tabelul 3.29).

Observed Contingency Table				
		Condition /disease		
		Present	Absent	Totals
T e s t	Positive	39 = a (TP)	1 = b (FP)	40 = r1
	Negative	2 = c (FN)	38 = d (TN)	40 = r2
	Totals	41 = c1	39 = c2	80 = t

Tabelul 3.28. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile activității prooxidante totale, când ca test pozitiv sunt considerate valorile > de un nivel limită al concentrației APT, ($\mu\text{M/L}$)

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,991	0,008	0,000	0,976	1,000

O reflectare a identificării proceselor prooxidante în funcție de concentrația APT poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,99. În studiul nostru, rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test real, corect (AUC este egal cu 0,991: 95% CI 0,98-1, $p=0,000$) (tabelul 3.28).

Tabelul 3.29. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor stresului oxidativ la copiii cu DBP în funcție de concentrația APT, considerat ca un test pozitiv, valorile > de un nivel limită al concentrației APT, ($\mu\text{M/L}$).

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al APT ($\mu\text{M/L}$)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p	Indice <i>Youden</i> (95% CI)
>100 pozitiv	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,95 (0,87-0,97)	0,97 (0,89-0,99)	0,97 (0,89-0,99)	0,95 (0,87-0,97)	$\chi^2 = 68,5$, p<0,0001	0,93 (0,76-0,93)
<100	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=38 copii)						
>150 pozitiv	(DBP - n=13 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,32 (0,23-0,32)	1 (0,91-1)	1 (0,74-1)	0,58 (0,53-0,58)	$\chi^2 = 14,8$, p<0,0001	0,32 (0,15-0,32)
<150	(DBP - n=28 copii) (fără DBP - n=39 copii)						
>200 pozitiv	(DBP - n=4 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,098 (0,04-0,09)	1 (0,94-1)	1 (0,41-1)	0,51 (0,48-0,51)	$\chi^2 = 4,01$, p<0,05	0,098 (-0,02 0,09)
<200	(DBP - n=37 copii) (fără DBP - n=39 copii)						
>250 pozitiv	(DBP - n=4 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,098 (0,04-0,09)	1 (0,94-1)	1 (0,41-1)	0,51 (0,48-0,51)	$\chi^2 = 4,01$, p<0,05	0,098 (-0,02 0,09)
<250	(DBP - n=37 copii) (fără DBP - n=39 copii)						

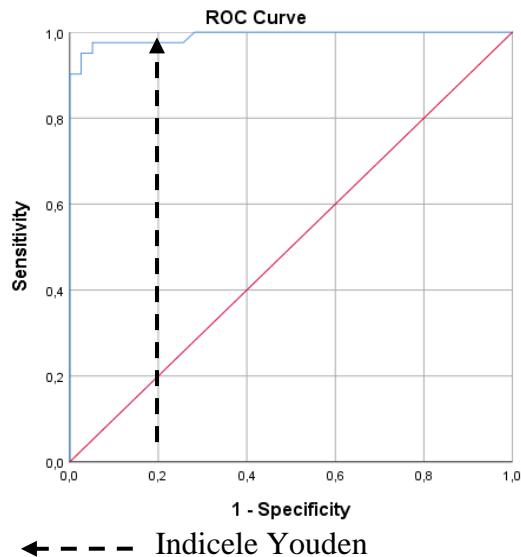


Fig. 3.7. Curba ROC a intensității stresului oxidativ la copiii cu DBP în funcție de concentrația APT, considerat ca un test pozitiv valorile > de un nivel limită al concentrației APT, ($\mu\text{M/L}$)

Indicele Youden [39, 57] este ca o modalitate de a rezuma performanța unui test de diagnostic, iar valoarea sa variază de la -1 la 1. Indicele Youden are valoarea zero atunci când un test de diagnostic dă aceeași proporție de rezultate pozitive pentru grupurile cu și fără boală, adică testul este inutil. O valoare de 1 indică faptul că nu există fals pozitivi sau fals negativi, adică testul este perfect. Indicele acordă o pondere egală valorilor fals pozitive și fals negative, astfel încât toate testele cu aceeași valoare a indicelui dau aceeași proporție din totalul rezultatelor clasificate greșit. O valoare mai mică decât zero indică doar că etichetele pozitive și negative au fost schimbate. După corectarea etichetelor, rezultatul va fi în intervalul de la 0 la 1. Valoarea maximă a indicelui poate fi utilizată ca criteriu pentru selectarea punctului de limită optim atunci când un test de diagnostic oferă un rezultat numeric. Indicele este reprezentat grafic ca înălțimea deasupra liniei de șansă și este, de asemenea, echivalent cu aria de sub curbă subîntinsă de un singur punct de operare [39].

Indicele Youden obține valoarea pozitivă egală cu 0,93%: 95% CI, (0,76-0,93). Astfel, indicele Youden pentru testul de apreciere a concentrației APT la valoarea egală cu $100 \mu\text{M/L}$ are o valoare aproape de o unitate (1) și indică faptul că nu există fals pozitivi sau fals negative. Adică testul este perfect, aproape nu există copii fără DBP cu APT $>100 \mu\text{M/L}$ (în studiul nostru este un copil) și sunt puțini falși negativi - copii cu DBP cu APT $<100 \mu\text{M/L}$ (în studiul nostru sunt doar 2 copii). Astfel, la această concentrare a APT sensibilitatea și specificitatea sunt maxime (tabelul 3.29). Sensibilitatea testului este maximă egală cu 95%: 95% CI, 87-97 pentru un nivel limită al APT mai mare de $100 \mu\text{M/L}$ și specificitate este egală cu 97%: 95% CI, 89-99,

ce confirmă concentrații mai mari de 100 $\mu\text{M/L}$ la doar 2,5% (un copil) din lotul de control (fără DBP) (tabelul 3.27, tabelul 3.29).

În baza analizei matricii de confuzie folosind cele patru rezultate ale tabelului de contingență 2×2 pentru sistemul pro-oxidant (tabelul 3.27, tabelul 3.29), valoarea indicelui Youden este constatată foarte aproape de o unitate.

Dialdehida malonică (DAM), $\mu\text{M/L}$ este unul dintre cei mai demonstrativi indicatori ai stresului oxidativ. Este generat ca produs final al peroxidării acizilor grași în membrana celulară. Prin urmare, măsurarea DAM este utilizată în mod obișnuit pentru a evalua peroxidii lipidici din fluidele biologice. Comparativ cu martorii sănătoși, concentrațiile de DAM sunt crescute la subiecții cu afecțiuni pulmonare inflamatorii (Gaweł, S., 2004)

Dialdehida malonică (DAM), $\mu\text{M/L}$ 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 o diferență semnificativ între loturi egală cu $20,4 \pm 1,3$ $\mu\text{M/L}$ (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 $\mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 42,3$, $T_{\text{stat}} = 6,5$, $p < 0,0001$ (anexa 1).

În cazul valorilor dialdehidei malonice sensibilitatea minimă a testului egală cu 2,4%: 95% CI, 0,01-0,12 este pentru concentrația DAM mai mică de 20 $\mu\text{M/L}$ (caracteristică doar unui copil cu DBP) (tabelul 3.30). Specificitatea la fel este minimă cu cea mai mare valoare atingând doar 4,9%: 95% CI, 0,05-0,6, ce confirmă concentrații mai mari de 20 $\mu\text{M/L}$ al DAM la doar 20 copii din lotul de control (fără DBP), $\chi^2 = 24,6$, $p < 0,0001$.

Sensibilitatea unui test este puterea acestuia de a descoperi boala; cu cât testul este mai sensibil, riscul este mai mic să scape bolnavi nedescoperiți ($1 - S_n =$ proporția pacienților fals negativi, adică cu cât sensibilitatea este mai mare, cu atât avem mai puțini fals negativi) [16, 16].

Se cunosc dovezi în literatura de specialitate că, stresul oxidativ la pacienții cu maladii cronice respiratorii, evaluat prin determinarea DAM, este dependent de severitatea maladiei. Acest lucru sugerează că DAM poate fi un marker adecvat pentru monitorizarea stării maladiei. Cu toate acestea, există limitări conform acestor studii, din cauza eterogenității probelor, dar și a pacienților (Gaweł, S., 2004)

Tabelul 3.30. Valorile tabelului 2 x 2 ale modificărilor stresului oxidativ în funcție de concentrația dialdehidei malonice (DAM), considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației DAM, (μM/L)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al DAM (μM/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<20	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=20 copii)	0,024 (0,01-0,12)	0,049 (0,05-0,6)	0,05 (0,002-0,2)	0,032 (0,3-0,4)	$\chi^2 = 24,6$, p<0,0001
>20	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=19 copii)					
<30	(DBP - n=18 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,44 (0,42-0,53)	0,026 (0,001-0,13)	0,32 (0,3-0,4)	0,042 (0,002-0,2)	$\chi^2 = 27,3$, p<0,0001
>30	(DBP - n=23 copii) (fără DBP - n=1 copii)					
<40	(DBP - n=32 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,78 (0,8-0,9)	0,03 (0,001-0,1)	0,46 (0,4-0,5)	0,46 (0,01-0,4)	$\chi^2 = 6,87$, p<0,05
>40	(DBP - n=9 copii) (fără DBP - n=1 copii)					
<50	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=38 copii)	1	0,026 (0,001-0,03)	0,52 (0,5-0,52)	1	$\chi^2 = 1,1$, p>0,05
>50	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=1 copii)					

Consecutivitatea interpretărilor ulterioare ale modificărilor biochimice conform tabelului 2x2 relatează o sensibilitate maximă a testului la concentrația DAM mai mică de 50 μM/L, pe care o au 41 copii cu DBP, calcule efectuate cu etichete în descreștere (figura 3.8).

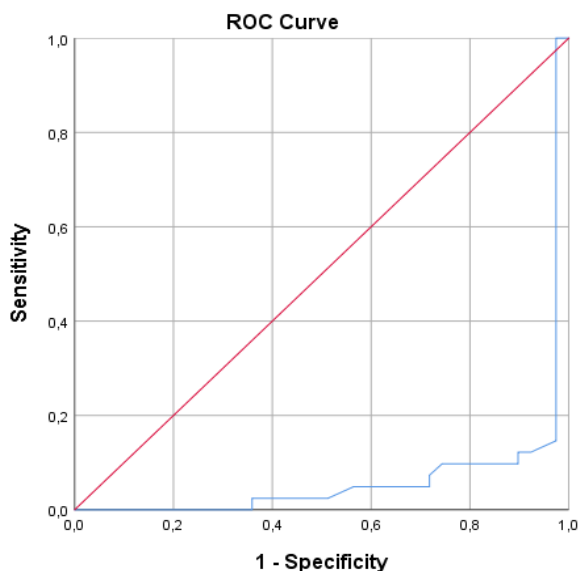


Fig. 3.8. Curba ROC al modelului probabilității modificărilor oxidative în funcție de concentrația DAM

Tabelul 3.31. Valorile ariei de sub curbă AUC pentru valorile DAM, μM/L

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,934	0,032	0,000	0,871	0,997

Aria inclusă sub curba ROC este (AUC este egal cu 0,934:95% CI 0,87-0,99, p=0,000) (figura 3.8, tabelul 3.31).

Studii similare găsim în mai multe domenii ale medicinei care demonstrează creșterea nivelului superoxidismutazei și a dialdehidei malonice. În schimb, nu s-au observat modificări semnificative statistice ale hematocritului, glutathionului, concentrației de oxid nitric (măsurată indirect pe baza concentrației de nitrați/nitriți – (NO₂-/NO₃-)) și ceruloplasminei oxidazei. Rezultatele arată că influența complexă a terapiei asupra organismului uman poate fi reflectată în parametrii stresului oxidativ. Pentru a înțelege clar acest mecanism, sunt necesare cercetări suplimentare (Skubisz Z., et al., 2021)

Tabelul 3.32. Valorile tabelului 2 x 2 ale modificărilor biochimice în funcție de concentrația oxidului nitric (ON) ($\mu\text{M/L}$), considerat ca un test pozitiv valorile $<$ de un nivel limită al concentrației ON, ($\mu\text{M/L}$)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al ON ($\mu\text{M/L}$)		Sensibilitatea (95%CI)	Specificitatea (95%CI)	VPP (95%CI)	VPN (95%CI)	χ^2 , p
<50	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,024 (0,001-0,024)	1	1	0,49 (0,48-0,49)	$\chi^2=0,96$, p>0,05
>50	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<60	(DBP - n=30 copii) (fără DBP - n=5 copii)	0,73 (0,62-0,8)	0,87 (0,76-0,95)	0,86 (0,73-0,9)	0,76 (0,66-0,8)	$\chi^2=29,6$, p<0,0001
>60	(DBP - n=11 copii) (fără DBP - n=34 copii)					
<70	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=36 copii)	1	0,077 (0,024-0,08)	0,53 (0,5-0,53)	1	$\chi^2=3,2$, p>0,05
>70	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=3 copii)					

În studiul nostru oxidul nitric (ON) 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* – $59,7 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 61,7$, $T_{\text{stat}} = 7,9$, $p < 0,00001$ (anexa 1).

La cercetarea valorilor oxidului nitric prin analiza curbei ROC, obținem o sensibilitate maximă de 100% și o specificitate de 7,7%: 95%CI 0,024-0,08, $\chi^2 = 3,2$, $p > 0,05$. Sensibilitatea (S_n) este probabilitatea de a avea testul pozitiv, atunci când ești bolnav, sau proporția celor cu test pozitiv printre bolnavi (bolnavii cu test pozitiv/toți bolnavii). Astfel, putem considera faptul că, copiii cu DBP paraclinic au valori mai mari cu interval de la 50-70 $\mu\text{M/L}$ ale NO sau la un nivel limită de 70 $\mu\text{M/L}$. O reflectare a identificării proceselor prooxidative în funcție de concentrația NO poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,89. În studiul nostru, rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test pozitiv (AUC este egal cu 0,893: 95%CI 0,824-0,96, $p = 0,000$), când în calcul sunt etichetate valorile în descreștere ca teste pozitive (tabelul 3.32, figura 3.9).

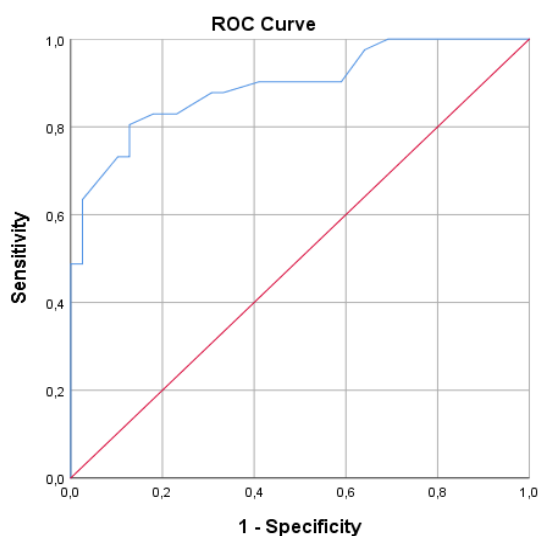


Fig. 3.9. Curba ROC a modificărilor stresului oxidativ în funcție de concentrația NO

Tabelul 3.33. Valorile ariei de sub curbă AUC pentru valorile NO, $\mu\text{M/L}$

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,893	0,035	0,000	0,824	0,96

Aria inclusă sub curba ROC (AUC este egal cu 0,893: 95% CI 0,82-0,96, $p = 0,000$) (figura 3.9, tabelul 3.33).

Oxidului nitric (NO) este un radical liber extrem de reactiv, cu potențial de deteriorare celulară și tisulară [62]. Rolul NO în calitate de modulator al protecției contra leziunilor oxidative sau în rol de antioxidant sunt controversate în literatura de specialitate [53].

Curba bidimensională ROC (*Receiver Operating Characteristics*) prezintă grafic valorile perechi ale sensibilității și specificității și elucidează importanța testului diagnostic (Gref, A. et al., 2017). Metoda este mult mai utilizată la compararea a două sau mai multe metode diferite de diagnostic toate aplicate fiecărui pacient [16, 183].

Dar fiind faptul că, valorile medii ale activității prooxidante totale și a dialdehidei malonice variază semnificativ între loturi, cu înregistrarea valorilor mai crescute la copiii cu DBP, iar concentrațiile oxidului nitric înregistrate prin valori mai reduse în lotul de bază determină schimbarea etichetelor la prezentarea grafică de ansamblu a curbelor ROC.

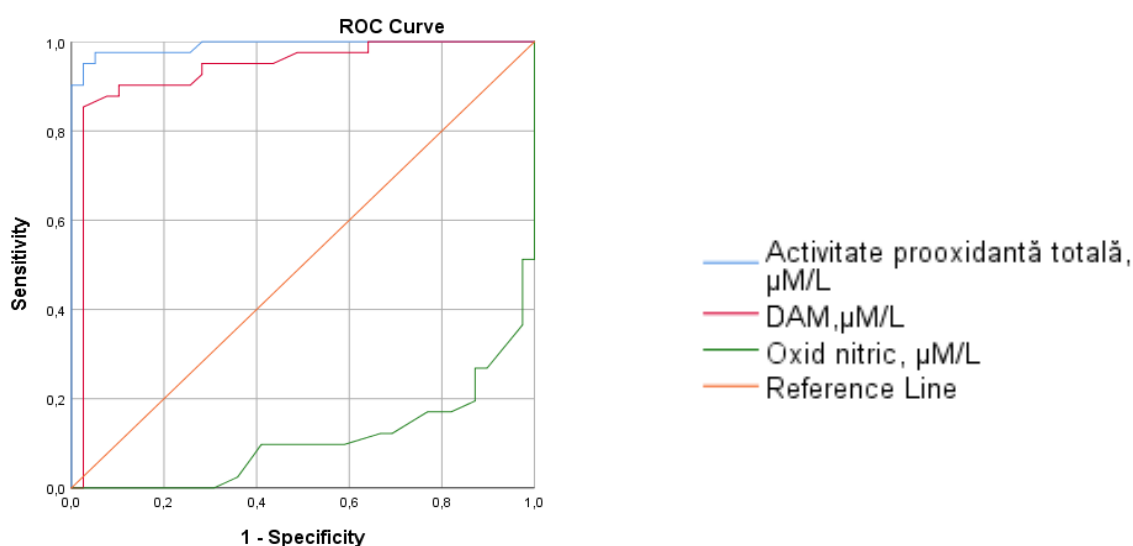


Fig. 3.10. Curbele ROC a modificărilor stresului oxidativ în funcție de concentrația APT, DAM și NO

Astfel, schimbarea etichetelor la prezentarea grafică de ansamblu a indicilor stresului oxidativ, curbele ROC în funcție de concentrația APT ($\mu\text{M/L}$); DAM ($\mu\text{M/L}$) și NO ($\mu\text{M/L}$) obțin o prezentare inversată (figura 3.10, tabelul 3.34).

Tabelul 3.34. Valorile ariei de sub curbă AUC pentru valorile APT, DAM și NO

Test Result Variable	AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
APT, $\mu\text{M/L}$	0,991	0,008	0,000	0,976	1,000
DAM, $\mu\text{M/L}$	0,934	0,032	0,000	0,871	0,997
ON, $\mu\text{M/L}$	0,107	0,035	0,000	0,037	0,176

Concluziile acestei etape de studiu susțin ipoteza că, APT și DAM pot fi utile pentru screening-ul DBP la copiii din nașteri premature. În special, analiza ROC rezultată a arătat că

concentrațiile crescute ale APT și DAM au o acuratețe semnificativă de a confirma modificările prooxidante în țesutul bronhopulmonar la copiii cu DBP. *Screening*-ul copiilor din nașteri premature cu aceste valori poate reduce subdiagnosticul și, astfel, poate duce la furnizarea de intervenții timpurii la mai mulți copii cu DBP, rezultând rezultate mai bune. În contextul analizei complexe importanța oxidului nitric ca parametru al stresului oxidative conduce spre cercetări suplimentare, pentru a înțelege clar acest mecanism obținut în cercetarea noastră.

3.5.2. Utilitatea markerilor sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Radicalii oxidanți provoacă oxidarea proteinelor, lipidelor cu inducerea apoptozei și liza țesutului afectat. Opus acestui sistem este **sistemul antioxidant complex**, care implică o gamă largă de compuși care lucrează în sinergie unul cu celălalt. Există câțiva biomarkeri pentru a detecta starea antioxidantă la pacienți. Determinarea lor în contextul unui examen complex reprezintă un suport informațional în elucidarea mecanismelor patogenetice cu implementarea metodelor de diagnostic precoce neinvaziv. Mulți markeri sunt utilizați în prezent pentru a evalua starea antioxidantă. Acestea includ capacitatea totală antioxidantă (AAT) (Abdrabo, A.F. et al., 2023).

Testul capacității antioxidante totale este o măsură a stării antioxidante totale, deoarece estimează capacitatea antioxidantă a tuturor antioxidantilor din probele biologice. AAT la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $159,2 \pm 5,03 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $101,6 \mu\text{M/L}$, *median* – $159,8 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $262,8 \mu\text{M/L}$, *mode* – $145,6 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația AAT la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $263,1 \pm 5,2 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $186,9 \mu\text{M/L}$, *median* – $265,4 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $314,3 \mu\text{M}$ *mode* – $255,2 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 200,9$, $T_{\text{stat}} = 14,2$, $p < 0,00001$ (anexa 1).

Tabelul 3.35. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor antioxidante în funcție de concentrația activității antioxidante totale (AAT), $\mu\text{M/L}$, considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației AAT, ($\mu\text{M/L}$)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al AAT ($\mu\text{M/L}$)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<150	(DBP - n=16 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,39 (0,3-0,4)	1 (0,9-1)	1 (0,8-1)	0,61 (0,6-0,61)	$\chi^2=19,02$, p<0,0001
>150	(DBP - n=25 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<200	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=2 copii)	0,95 (0,87-0,99)	0,95 (0,86-0,99)	0,95 (0,87-0,99)	0,95 (0,86-0,99)	$\chi^2=64,8$, p<0,0001
>200	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=37 copii)					
<250	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=11 copii)	0,98 (0,88-0,9)	0,72 (0,62-0,74)	0,78 (0,71-0,8)	0,97 (0,83-0,99)	$\chi^2=41,6$, p<0,0001
>250	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=28 copii)					
<300	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=33 copii)	1 (0,93-1)	0,154 (0,082-0,154)	0,55 (0,5-0,6)	1 (0,5-1)	$\chi^2=6,8$, p<0,05
>300	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=6 copii)					

Testul ideal este și sensibil, și specific, și atunci testul este foarte util și când este pozitiv (în cazul nostru concentrația AAT mai mică de un nivel limită) – pentru a pune diagnosticul de boală, și când este negativ (în cazul nostru concentrația AAT mai mare de un nivel limită) – pentru a exclude boala (Greff, A. et all., 2017).

Nivelul limită al activității antioxidante totale (AAT) de 300 $\mu\text{M/L}$ relevă un test foarte sensibil (Sn – 100%: 95%CI 0,93-100), nu însă și specific (Sn – 15%: 95%CI 0,082-0,15), atunci când AAT este $>300 \mu\text{M/L}$ pacientul aproape sigur nu are DBP, dar când este AAT $<300 \mu\text{M/L}$ este posibil să fie fals pozitiv (în cazul nostru va face DBP) (tabelul 3.35).

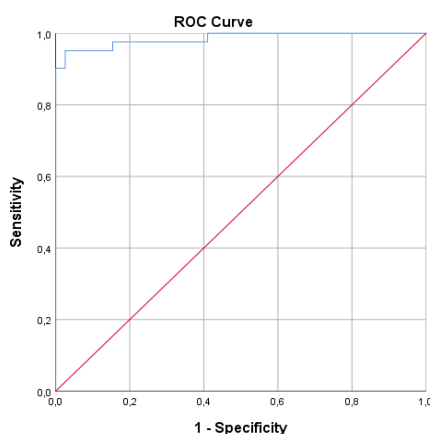


Fig. 3.11. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația AAT

Aria inclusă sub curba ROC (AUC este egal cu 0,99: 95%CI 0,96-1,0, $p=0,000$) (figura 3.11, tabelul 3.36), când în calcul sunt etichetate valorile în descrescere ca teste pozitive.

Tabelul 3.36. Valorile ariei de sub curbă AUC pentru valorile AAT $\mu\text{M/L}$

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,99	0,011	0,000	0,96	1,0

Superoxid dismutaza (SOD), o enzimă antioxidantă de mare importanță, ale cărei izoforme pot fi diferențiate prin cofactorii metalici (Cu, Zn, Fe, Mn, Ni), acționează ca un mecanism primar de apărare împotriva radicalilor liberi prin catalizarea dismutării superoxid anion radicalului în oxigen și peroxid de hidrogen [144].

Tabelul 3.37. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor antioxidante în funcție de concentrația Superoxid dismutaza (SOD), (u.c.), considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației SOD, (u.c.)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al SOD (u.c.)		Sensibilitatea (95%CI)	Specificitatea (95%CI)	VPP (95%CI)	VPN (95%CI)	χ^2 , p
<20	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,024 (0,001-0,024)	1,0 (0,98-1,0)	1,0 (0,05-1,0)	0,5 (0,48-05)	$\chi^2=0,96$, p>0,05
>20	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<30	(DBP - n=38 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,9 (0,84-0,95)	0,97 (0,88-0,99)	0,97 (0,88-0,99)	0,99 (0,84-0,95)	$\chi^2=64,9$, p<0,0001
>30	(DBP - n=3 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<40	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,95 (0,87-0,97)	0,97 (0,89-0,99)	0,97 (0,89-0,99)	0,95 (0,87-0,97)	$\chi^2=68,5$, p<0,0001
>40	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<50	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=6 copii)	0,95 (0,85-0,99)	0,85 (0,75-0,88)	0,87 (0,78-0,90)	0,94 (0,83-0,99)	$\chi^2=51,6$ p<0,0001
>50	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=33 copii)					
<60	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=25 copii)	0,98 (0,88-0,99)	0,36 (0,26-0,38)	0,62 (0,56-0,63)	0,93 (0,69-0,99)	$\chi^2=14,7$ p<0,0001
>60	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=14 copii)					
<60	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=35 copii)	1 (0,94-1)	0,1 (0,04-0,1)	0,54 (0,51-0,54)	1 (0,4-1)	$\chi^2=4,43$ p<0,05
>60	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=4 copii)					

Enzima a fost identificată extracelular, situată strategic între endoteliu. Studiile experimentale au arătat că inhibarea SOD provoacă disfuncții endoteliale. În final toate tipurile de SOD oferă un sistem esențial defensiv celular [144].

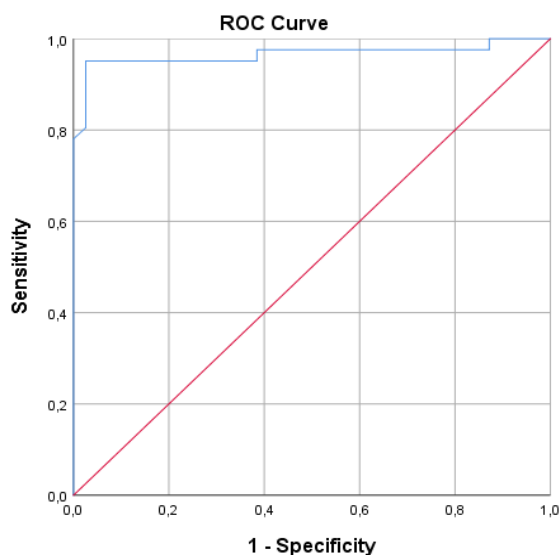


Fig. 3.12. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația SOD (u.c.)

Tabelul 3.38. Valorile ariei de sub curbă AUC pentru valorile SOD, (u.c.)

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,97	0,023	0,000	0,92	1,000

O reflectare a identificării proceselor antioxidante în funcție de concentrația SOD poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC, egală cu 0,97. În studiul nostru, rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test util (AUC este egal cu 0,97: 95%CI 0,92-1,000 , p=0,000) (figura 3.12, tabelul 3.38).

Mecanismele de apărare antioxidantă sunt efective. Captatorul de radicali liberi SOD este eficient la pacienții din studiu, în cazul când în calcul sunt etichetate valorile în descreștere ca teste pozitive. Așa cum cunoaștem că concentrația SOD la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu 27,12±1,4 (u.c.) cu valori *minimum* 16,9 (u.c.), *median* – 24,7 (u.c.), *maximum* – 68,2 (u.c.), *mode* – 23,8 (u.c.), comparativ cu concentrația SOD la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu 57,4±1,5 (u.c.) (valori *minimum* de 29 (u.c.), *median* – 58,02 (u.c.), *maximum* – 75,1 (u.c.), *mode* – 50,3 (u.c.)), Fstat = 215,4, Tstat = 14,7, p<0,00001 (anexa 1).

Activitatea catalazei (CAT) la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $20,9 \pm 0,4 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $16,8 \mu\text{M/L}$, *median* – $20,8 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $28,4 \mu\text{M/L}$, *mode* – $20,1 \mu\text{M/L}$. Activitatea CAT la copiii fără DBP (40 copii), are o diferență semnificativă între loturi, egală cu $31,2 \pm 0,6 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $21,9 \mu\text{M/L}$, *median* – $31,4 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $37,8 \mu\text{M/L}$, *mode* – $31,4 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 220$, $T_{\text{stat}} = 14,8$, $p < 0,00001$ (anexa 1, tabelul 3.40).

Catalaza și glutatión peroxidaza disociază peroxidul de hidrogen în molecule de oxigen și apă. Datorită acțiunii acestor enzime, a căror sinteză pare a fi dependentă de nivelul de O_2 [Error! Reference source not found.].

Nivelurile sale serice sunt scăzute, dar joacă un rol fundamental în apărarea antioxidantă a plasmei împreună cu glutatiónul și glutatiónul peroxidat, fiind în complex mai potente la nivel circulant decât SOD, vitamina E și beta-carotenul [Error! Reference source not found.].

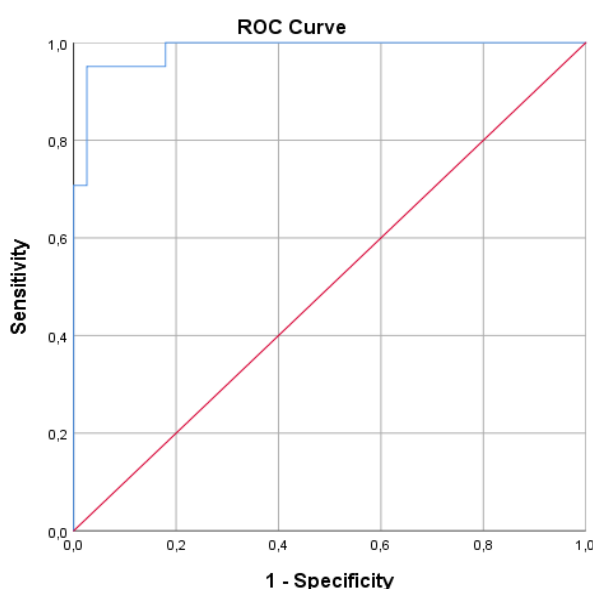


Fig. 3.13. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația catalazei

Tabelul 3.39. Valorile ariei de sub curbă AUC pentru valorile catalazei, $\mu\text{M/L}$

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,99	0,010	0,000	0,97	1,000

Aria inclusă sub curba ROC, în cazul când în calcul sunt etichetate valorile în descreștere ca teste pozitive (AUC este egal cu 0,99: 95%CI 0,97-1,000, $p=0,000$) (figura 3.13, tabelul 3.39).

Tabelul 3.40. Valorile tabelului 2 x 2 ale modificărilor antioxidante în funcție de concentrația catalazei, $\mu\text{M/L}$, considerat ca un test pozitiv valorile $<$ de un nivel limită al concentrației catalazei, ($\mu\text{M/L}$)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al catalazei ($\mu\text{M/L}$)		Sensibilitatea (95%CI)	Specificitatea (95%CI)	VPP (95%CI)	VPN (95%CI)	χ^2 , p
<20	(DBP - n=14 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,34 (0,26-0,34)	1 (0,9-1)	1 (0,76-1)	0,59 (0,54-0,59)	$\chi^2=16,14$, p<0,0001
>20	(DBP - n=27 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<25	(DBP - n=38 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,93 (0,84-0,95)	0,97 (0,9-0,99)	0,97 (0,9-0,9)	0,93 (0,84-0,95)	$\chi^2=64,9$ p<0,0001
>25	(DBP - n=3 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<30	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=15 copii)	1 (0,9-1)	0,6 (0,5-0,6)	0,73 (0,67-0,73)	1 (0,85-1)	$\chi^2=36,04$, p<0,0001
>30	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=24 copii)					

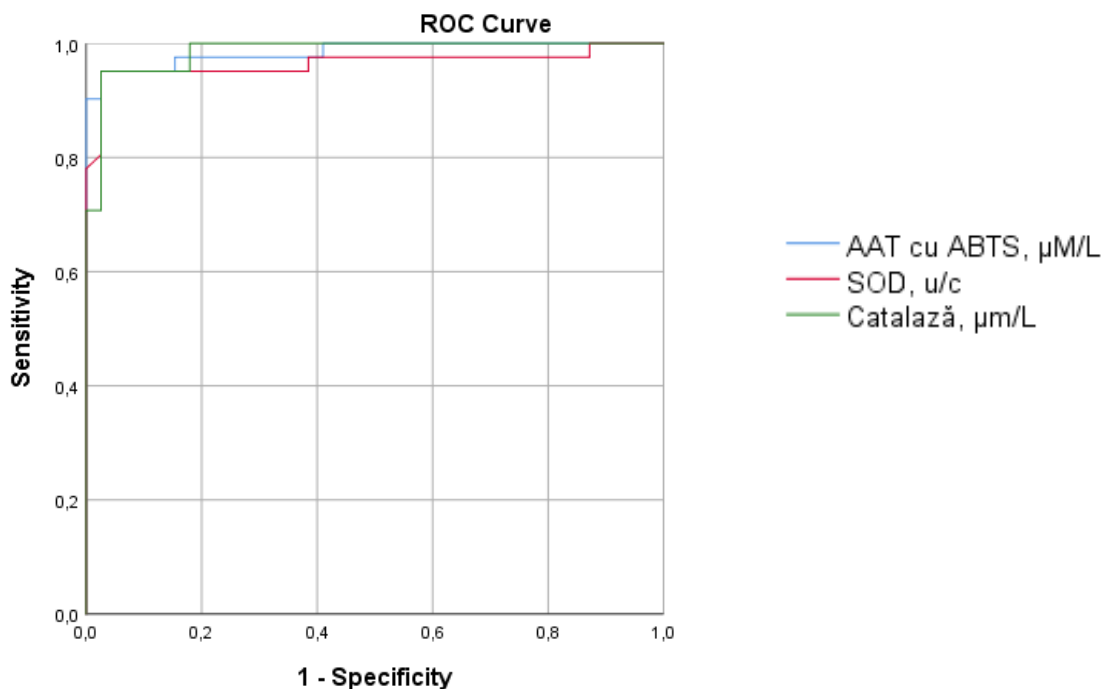


Fig. 3.14. Curbele ROC a modificărilor sistemului antioxidant în funcție de concentrația AAT, SOD și Catalazei

Activitatea antioxidantă totală (AAT) urmărește să evalueze activitatea combinată a tuturor antioxidantilor și, prin urmare, poate oferi o estimare mai bună decât măsurarea cantităților de compuși individuali, așa cum s-a făcut anterior (figura 3.14). Din cunoștințele noastre, nu există studii anterioare care să fi investigat dacă aportul total de antioxidanți serici are un rol preventiv în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematuri.

În studiul nostru descrierea analizei statistice s-a efectuat ca o continuitate a sistemului prooxidant, fiind luate ca etichete valorile în descreștere la crearea curbelor ROC. Dar cum a fost menționat mai sus, pentru analiza statistică prin curba bidimensională ROC (*Receiver Operating Characteristics*) crește importanța diagnostică dacă sunt utilizate compararea a două sau mai multor metode diferite de diagnostic, toate aplicate fiecărui pacient [16, 183]. S-a inițiat o comparare ulterioară între indicii sistemului prooxidant și cel antioxidant, fiind etichetați egal.

Astfel, am obținut o analiză mult mai complexă, care ne-a ajutat să deducem următoarea consecutivitate a prezentării utilității testelor stresului oxidativ și al sistemului antioxidant, care este reprezentat grafic (figura 3.15, tabelul 3.41).

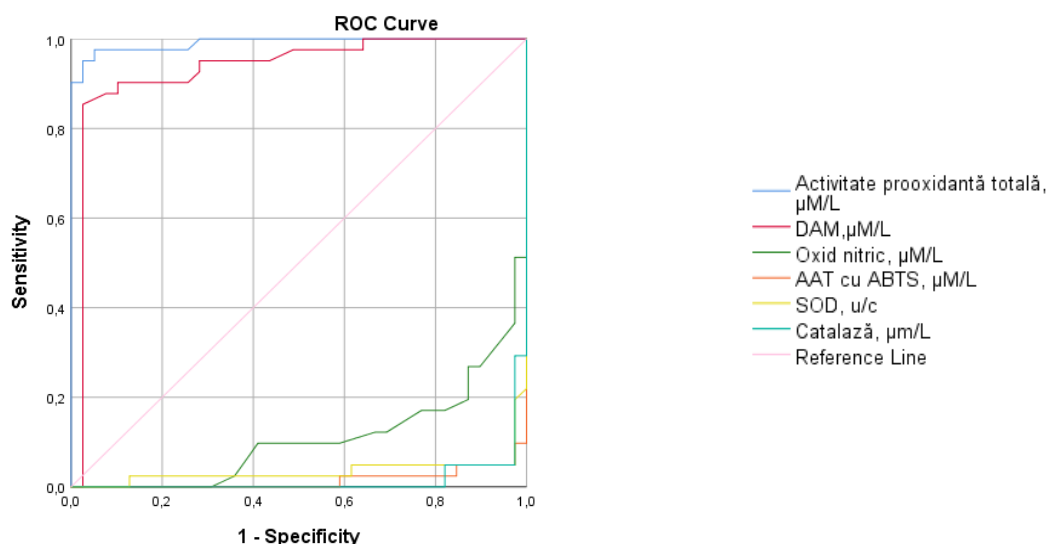


Fig. 3.15. Curbele ROC a modificărilor sistemului oxidant (APT ($\mu\text{M/L}$); DAM ($\mu\text{M/L}$) și NO ($\mu\text{M/L}$)) și antioxidant (AAT ($\mu\text{M/L}$); SOD (u.c.) și Catalazei ($\mu\text{M/L}$))

Tabelul 3.41. Valorile ariei de sub curbă AUC (Area Under the Curve) pentru valorile sistemului oxidant și antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară

Test Result Variable	AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
APT, $\mu\text{M/L}$	0,991	0,008	0,000	0,976	1,000
DAM, $\mu\text{M/L}$	0,934	0,032	0,000	0,871	0,997
ON, $\mu\text{M/L}$	0,107	0,035	0,000	0,037	0,176
AAT cu ABTS, $\mu\text{M/L}$	0,015	0,011	0,000	0,000	0,037
SOD, u/c	0,035	0,023	0,000	0,000	0,081
Catalază, $\mu\text{m/L}$	0,015	0,010	0,000	0,000	0,035

Analiza ROC a constatat că concentrațiile crescute ale APT și DAM confirmă modificările prooxidante în țesutul bronhopulmonar la copiii cu DBP. Aportul total de antioxidanți serici cu valori crescute în lotul de control, cu curbe prezentate invers proporționale celor din sistemul oxidant, sunt prezentate cu rol preventiv în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematuri. În contextul analizei complexe importanța oxidului nitric ca parametru al stresului oxidative conduce spre cercetări suplimentare, pentru a înțelege clar acest mecanism obținut în cercetarea noastră (figura 3.15, tabelul 3.41).

3.5.3. Utilitatea markerilor hipoxiei la copiii născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară

Inflamația cronică, chiar fiind de o intensitate scăzută este un proces dăunător, ce poate sta la baza perturbării funcțiilor tisulare normale și deteriorării întregului macroorganism [29].

Tabelul 3.42. Valorile tabelului 2 x 2 ale perturbării funcțiilor tisulare în funcție de concentrația albuminei ischemic modificată (AIM), considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației AIM

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al AIM ($\mu\text{M/L}$)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<200	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=2 copii)	0	0,9 (0,9-1)	0	0,47 (0,47-0,49)	$\chi^2=2,2$, p>0,05
>200	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=37 copii)					
<300	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=31 copii)	0,05 (0,01-0,15)	0,21 (0,16-0,3)	0,06 (0,01-0,2)	0,17 (0,14-0,26)	$\chi^2=45,9$, p<0,0001
>300	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=8 copii)					
<400	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,05 (0,03-0,13)	0,03 (0,001-0,1)	0,05 (0,03-0,13)	0,03 (0,001-0,11)	$\chi^2=68,5$, p<0,0001
>400	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=1 copii)					
<500	(DBP - n=36 copii) (fără DBP - n=39 copii)	0,88 (0,9-0,94)	0	0,5 (0,48-0,5)	0	$\chi^2=5,1$, p<0,05
>500	(DBP - n=5 copii) (fără DBP - n=0 copii)					

Albumina ischemic modificată (AIM) este un marker nonspecific al ischemiei tisulare și al stresului oxidativ cauzat de niveluri crescânde în multe afecțiuni [146].

AIM la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $465,2 \pm 9,04 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* 221,9 $\mu\text{M/L}$, *median* – 483,9 $\mu\text{M/L}$, *maximum* – 506,9 $\mu\text{M/L}$, *mode* – 434,6 $\mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația AIM la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $279,7 \pm 7,4 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de 193,1 $\mu\text{M/L}$, *median* – 274,4 $\mu\text{M/L}$, *maximum* – 452,6 $\mu\text{M/L}$, *mode* – 222,6 $\mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 241,4$, $T_{\text{stat}} = 15,5$, $p < 0,00001$ (anexa 1, tabelul 3.42).

Aria inclusă de curba ROC este de 0,95 (figura 3.16). Din analiza sensibilității și specificității am dedus valoarea de prag a albuminei ischemic modificată (AIM) la copii ca fiind 500 $\mu\text{M/L}$, ceea ce ne dă o sensibilitate de 88% și o specificitate de 0 ($\chi^2 = 5,1$, $p < 0,05$).

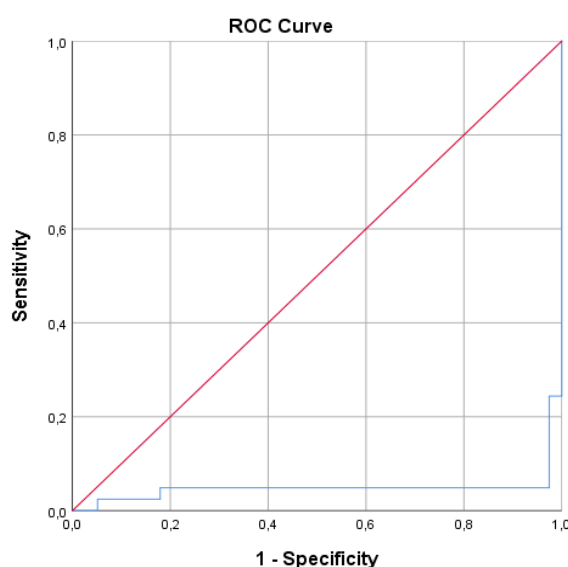


Fig. 3.16. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația AIM

Tabelul 3.43. Valorile ariei de sub curba AUC pentru valorile AIM, $\mu\text{M/L}$

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,048	0,030	0,000	0,00	0,108

Aria inclusă sub curba ROC (AUC este egal cu 0,05: 95%CI 0,0-0,1, $p=0,000$) (figura 3.16, tabelul 3.43).

Tabelul 3.44. Valorile tabelului 2 x 2 ale perturbării funcțiilor tisulare în funcție de concentrația lactat dehidrogenaza LDH, U/L

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al LDH (U/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<150	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=11 copii)	0	0,72 (0,72-0,8)	0	0,4 (0,4-0,45)	$\chi^2=13,4$, p<0,0001
>150	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=28 copii)					
<200	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=34 copii)	0,05 (0,01-0,14)	0,13 (0,086-0,2)	0,056 (0,01-0,16)	0,11 (0,08-0,2)	$\chi^2=54,7$, p<0,0001
>200	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=5 copii)					
<300	(DBP - n=7 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,17 (0,15-0,28)	0,03 (0,001-0,1)	0,16 (0,14-0,24)	0,03 (0,002-0,14)	$\chi^2=52,5$, p<0,0001
>300	(DBP - n=34 copii) (fără DBP - n=1 copii)					
<350	(DBP - n=24 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,59 (0,56-0,68)	0,03 (0,001-0,12)	0,4 (0,37-5)	0,06 (0,03-0,3)	$\chi^2=17,34$ p<0,0001
>350	(DBP - n=17 copii) (fără DBP - n=1 copii)					
<400	(DBP - n=36 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,88 (0,86-95)	0,03 (0,001-0,09)	0,5 (0, -0,525)	0,17 (0,09-0,62)	$\chi^2=2,7$ p>0,05
>400	(DBP - n=5 copii) (fără DBP - n=1 copii)					

Când celulele sunt expuse condițiilor hipoxice, producția de ATP prin fosforilare oxidativă este afectată. Acest proces necesită ca celulele să producă energie prin metabolismul alternativ. Prin urmare, în astfel de condiții, nivelul LDH crește pentru a satisface necesitatea de producție de energie [1].

LDH este o enzima intracelulară larg distribuită în organism. Dacă există suficient oxigen în celule, din această substanță se formează molecula energetică ATP. Deci, ajută organismul să producă energie.

LDH la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $338,9 \pm 9,5$ U/L cu valori *minimum* 189,3 U/L, *median* – 346,5 U/L, *maximum* – 525,6 U/L, *mode* – 346,5 U/L, comparativ cu concentrația LDH la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $171,8 \pm 8,9$ U/L (valori *minimum* de 123,4 U/L, *median* – 159,3 U/L, *maximum* – 474,9 U/L, *mode* – 136,9 U/L), $F_{stat} = 159,5$, $T_{stat} = 12,6$, $p < 0,00001$ (anexa 1, tabelul 3.44).

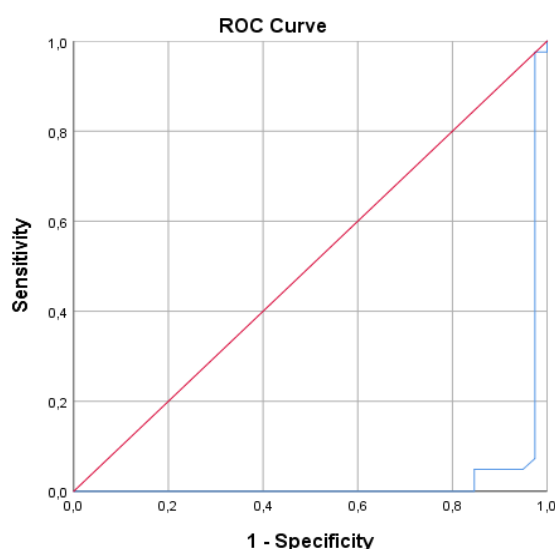


Fig. 3.17. Curba ROC a modificărilor biochimice în funcție de concentrația LDH

Tabelul 3.45. Valorile ariei de sub curba AUC (Area Under the Curve) pentru valorile LDH, U/L

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,032	0,025	0,000	0,000	0,081

Nivelurile de LDH pot fi crescute într-o serie de maladii care provoacă leziuni celulare. O reflectare a identificării lezării celulare în funcție de concentrația LDH poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,032. În studiul nostru, rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test cu (AUC este egal cu 0,032: 95%CI 0-0,081, $p=0,000$) (figura 3.17, tabelul 3.45).

Tabelul 3.46. Valorile tabelului 2x2 ale perturbării funcțiilor tisulare în funcție de concentrația lactat dehidrogenaza-lactat (LDH-L), considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației LDH-L

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al LDH-L (U/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<110	(DBP - n=7 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,17 (0,1-0,17)	1 (0,92-1)	1 (0,58-1)	0,53 (0,5-0,53)	$\chi^2=7,29$, p<0,05
>110	(DBP - n=34 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<120	(DBP - n=18 copii) (fără DBP - n=2 copii)	0,44 (0,34-0,48)	0,95 (0,85-0,99)	0,9 (0,7-0,9)	0,62 (0,55-0,64)	$\chi^2=16,03$, p<0,0001
>120	(DBP - n=23 copii) (fără DBP - n=37 copii)					
<130	(DBP - n=30 copii) (fără DBP - n=10 copii)	0,73 (0,6-0,82)	0,74 (0,62-0,84)	0,75 (0,63-0,84)	0,73 (0,61-0,8)	$\chi^2=18,06$, p<0,0001
>130	(DBP - n=11 copii) (fără DBP - n=29 copii)					
<150	(DBP - n=34 copii) (fără DBP - n=31 copii)	0,83 (0,7-0,9)	0,21 (0,1-0,3)	0,52 (0,5-0,57)	0,53 (0,29-0,8)	$\chi^2=0,16$ p>0,05
>150	(DBP - n=7 copii) (fără DBP - n=8 copii)					

LDH-L la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $127,5 \pm 3,06$ U/L cu valori *minimum* 101,4 U/L, *median* – 122,4 U/L, *maximum* – 178,3 U/L, *mode* – 122,4 U/L, comparativ cu concentrația LDH-L la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $138,4 \pm 2,05$ U/L (valori *minimum* de 111,9 U/L, *median* – 136,3 U/L, *maximum* – 174,9 U/L, *mode* – 129,4 U/L), $F_{stat} = 8,4$, $T = 2,9$, $p < 0,005$ (anexa 1, tabelul 3.46).

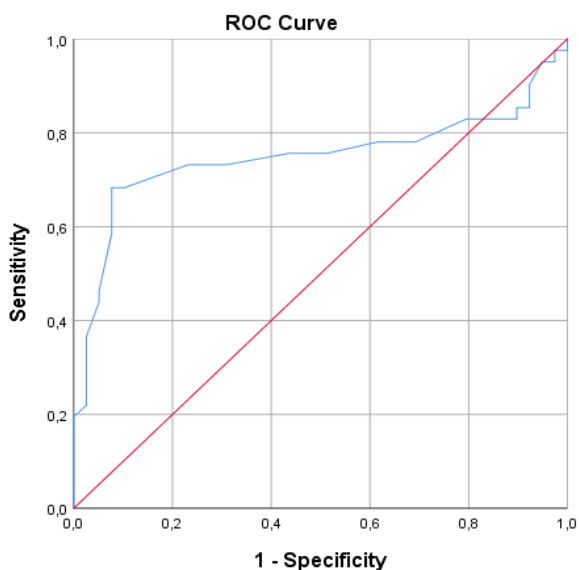


Fig. 3.18. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația LDH-L

Tabelul 3.47. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile LDH-L, U/L

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,79	0,060	0,000	0,63	0,87

Evaluarea perturbărilor funcțiilor tisulare prin concentrația LDH-L poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC, egală cu 0,79. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test negativ (AUC este egal cu 0,79: 95%CI 0,63-0,87, $p=0,000$) (figura 3.18, tabelul 3.47).

Tabelul 3.48. Valorile tabelului 2x2 ale perturbării funcțiilor tisulare în funcție de concentrația lactat dehidrogenaza-piruvat (LDH-P), considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației LDH-P

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al LDH-P (U/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<150	(DBP - n=3 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,073 (0,02-0,07)	1 (0,95-1)	1 (0,3-1)	0,5 (0,5-0,51)	$\chi^2=2,97$, p>0,05
>150	(DBP - n=38 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<180	(DBP - n=17 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,42 (0,32-0,44)	0,97 (0,88-0,99)	0,94 (0,73-0,99)	0,61 (0,55-0,63)	$\chi^2=17,34$, p<0,0001
>180	(DBP - n=24 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<210	(DBP - n=31 copii) (fără DBP - n=24 copii)	0,76 (0,65-0,86)	0,39 (0,27-0,49)	0,56 (0,48-0,64)	0,6 (0,4-0,8)	$\chi^2=1,8$, p>0,05
>210	(DBP - n=10 copii) (fără DBP - n=15 copii)					
<240	(DBP - n=38 copii) (fără DBP - n=35 copii)	0,93 (0,87-0,98)	0,1 (0,04-0,2)	0,5 (0,5-0,6)	0,57 (0,2-0,88)	$\chi^2=0,2$ p>0,05
>240	(DBP - n=3 copii) (fără DBP - n=4 copii)					

LDH-P la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $190,6 \pm 5,3$ U/L cu valori *minimum* 143,6 U/L, *median* – 193,1 U/L, *maximum* – 297,1 U/L, *mode* – 153,5 U/L, comparativ cu concentrația LDH-P la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $208,1 \pm 2,7$ U/L (valori *minimum* de 178,2 U/L, *median* – 202,9 U/L, *maximum* – 252,5 U/L, *mode* – 198,04 U/L), $F_{stat} = 8,4$, $T_{stat} = 2,9$, $p < 0,005$ (anexa 1, tabelul 3.48).

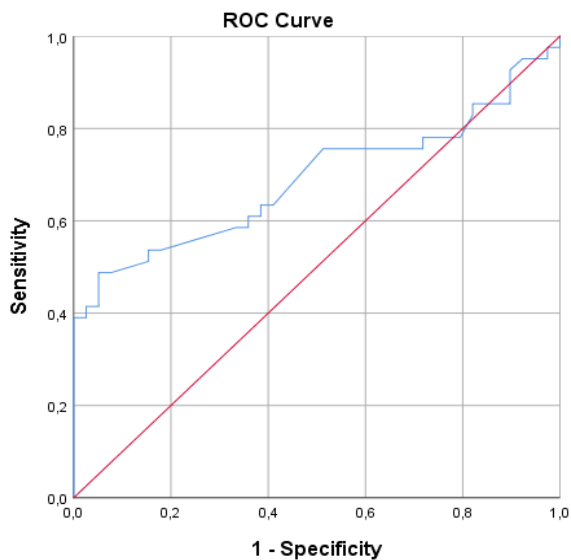


Fig. 3.19. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația LDH-P

Tabelul 3.49. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile LDH-P, U/L

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,311	0,061	0,004	0,191	0,431

Evaluarea perturbărilor funcțiilor tisulare prin concentrația LDH-P poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,311. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test negativ (AUC este egal cu 0,31: 95%CI 0,19-0,43, $p=0,004$) (figura 3.19, tabelul 3.49).

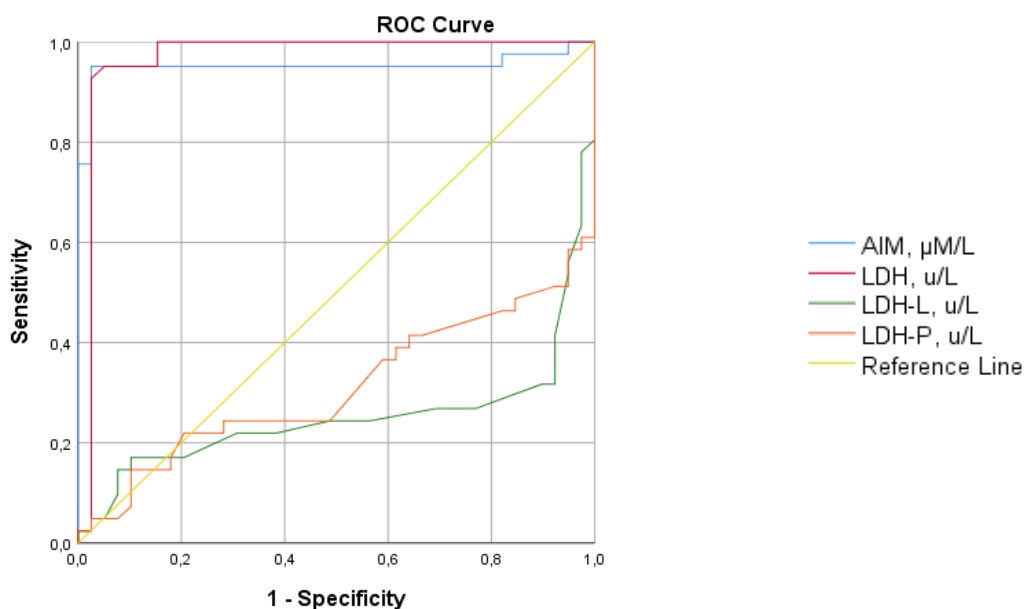


Fig. 3.20. Curbele ROC a modificărilor hipoxiei, în funcție de valorile AIM ($\mu\text{M/L}$); LDH (U/L) și LDH-L (U/L), LDH-P (U/L)

Tabelul 3.50. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru modificările hipoxiei, în funcție de valorile AIM, LDH, LDH-L, LDH-P

Test Result Variable	AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
AIM, $\mu\text{M/L}$	0,952	0,030	0,000	0,892	1,000
LDH, u/L	0,968	0,025	0,000	0,919	1,000
LDH-L, u/L	0,251	0,060	0,000	0,134	0,369
LDH-P, u/L	0,311	0,061	0,004	0,191	0,431

Analiza ROC a constatat că concentrațiile crescute ale AIM și LDH confirmă modificările hipoxiei în țesutul bronhopulmonar la copiii cu DBP. Și concentrațiile serice cu valori ale LDH-L, LDH-P cu suprafața de sub curbe mult sub o unitate.

Tabelul 3.51. Valorile tabelului 2x2 evaluarea perturbărilor funcțiilor tisulare prin concentrația PAB, u/c, considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației PAB, (u/c)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al PAB (u/c)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<70	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,05 (0,01-0,05)	1 (0,96-1)	1 (0,2-1)	0,5 (0,48-0,5)	$\chi^2=1,95$, p>0,05
>70	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<90	(DBP - n=9 copii) (fără DBP - n=0 copii)	0,2 (1,14-0,2)	1 (0,9-1)	1 (0,65-1)	0,55 (0,5-0,6)	$\chi^2=9,64$, p<0,01
>90	(DBP - n=32 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<110	(DBP - n=31 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,76 (0,7-0,8)	0,97 (0,9-0,99)	0,97 (0,85-0,99)	0,79 (0,7-0,8)	$\chi^2=44,4$, p<0,0001
>110	(DBP - n=10 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<130	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=8 copii)	0,98 (0,88-0,99)	0,79 (0,69-0,82)	0,83 (0,76-0,85)	0,97 (0,85-0,99)	$\chi^2=49,4$ p<0,0001
>130	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=31 copii)					
<140	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=19 copii)	0,98 (0,88-0,99)	0,51 (0,4-0,54)	0,68 (0,6-0,7)	0,95 (0,77-0,99)	$\chi^2=24,63$ p<0,0001
>140	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=20 copii)					

PAB la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $99,6 \pm 2,5$ u/c cu valori *minimum* 65,8 u/c, *median* – 101,8 u/c, *maximum* – 140,3 u/c, *mode* – 76,4 u/c, comparativ cu concentrația PAB la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $140,3 \pm 2,4$ u/c (valori *minimum* de 105,9 u/c, *median* – 140,7 u/c, *maximum* – 176,8 u/c, *mode* – 131,7 u/c), $F_{stat} = 134,03$, $T_{stat} = 11,6$, $p < 0,00001$ (anexa 1, tabelul 3.51).

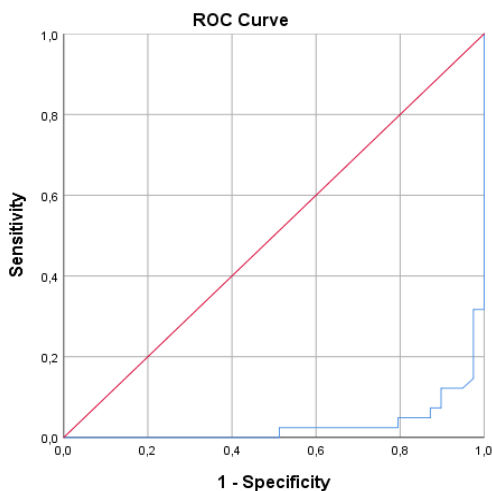


Fig. 3.21. Curba ROC a modificărilor celulare în funcție de concentrația PAB

Tabelul 3.52. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile PAB, u/c

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,030	0,016	0,000	0,000	0,062

Evaluarea perturbărilor funcțiilor tisulare prin concentrația PAB este suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,03. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test negativ (AUC este egal cu 0,03: 95%CI 0-0,062, $p=0,000$) (figura 3.21, tabelul 3.52).

3.5.4. Utilitatea microelementelor la copiii născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară

Un rol antioxidant li se atribuie și microelementelor Zn și Cu, care servesc ca coenzime a superoxid-dismutazelor – unele dintre cele mai importante enzime antioxidante. De aceea Zn, Cu și Mn se consideră microelementele vieții [51, 106, 127]

Tabelul 3.53. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor în funcție de concentrația Zinc, considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației Zn, ($\mu\text{m/L}$)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al Zinc ($\mu\text{m/L}$)		Sensibilitatea (95%CI)	Specificitatea (95%CI)	VPP (95%CI)	VPN (95%CI)	χ^2 , p
<20	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=6 copii)	0,024 (0,001-0,09)	0,85 (0,8-0,92)	0,143 (0,008-0,57)	0,45 (0,44-0,49)	$\chi^2=4,2$, p<0,05
>20	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=33 copii)					
<25	(DBP - n=10 copii) (fără DBP - n=23 copii)	0,24 (0,15-0,36)	0,41 (0,31-0,53)	0,30 (0,18-0,45)	0,34 (0,26-0,44)	$\chi^2=9,9$, p<0,001
>25	(DBP - n=31 copii) (fără DBP - n=16 copii)					
<30	(DBP - n=20 copii) (fără DBP - n=34 copii)	0,49 (0,42-0,59)	0,13 (0,05-0,24)	0,37 (0,32-0,45)	0,19 (0,1-0,37)	$\chi^2=13,4$, p<0,001
>30	(DBP - n=21 copii) (fără DBP - n=5 copii)					
<40	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,95 (0,93-0,99)	0,03 (0,001-0,07)	0,098 (0,5-0,53)	0,33 (0,02-0,87)	$\chi^2=0,3$ p>0,05
>40	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=1 copii)					

Zincul este un oligoelement care este esențial pentru dezvoltarea corectă a sistemului imunitar și funcționarea celulelor pulmonare. Deficiența de zinc poate duce la afectarea dezvoltării pulmonare, ceea ce poate contribui la dezvoltarea displaziei bronhopulmonare [51, 106, 127].

Zn la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $29,3 \pm 0,9 \mu\text{m/L}$ cu valori *minimum* $19,2 \mu\text{m/L}$, *median* – $30,01 \mu\text{m/L}$, *maximum* – $42 \mu\text{m/L}$, *mode* – $30,6 \mu\text{m/L}$, comparativ cu concentrația Zn la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $24,7 \pm 0,8 \mu\text{m/L}$ (valori *minimum* de $17,1 \mu\text{m/L}$, *median* – $23,9 \mu\text{m/L}$, *maximum* – $43,5 \mu\text{m/L}$, *mode* – $18,1 \mu\text{m/L}$), $F_{\text{stat}} = 14,4$, $T_{\text{stat}} = 3,8$, $p < 0,0003$ (anexa 1, tabelul 3.53).

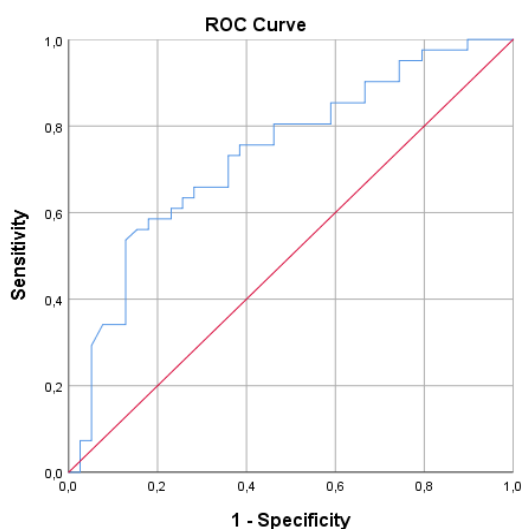


Fig. 3.22. Curba ROC a modificărilor, în funcție de concentrația Zinc

Tabelul 3.54. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile Zinc, $\mu\text{m/L}$

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,735	0,056	0,000	0,625	0,845

Astfel, valorile serice ale concentrației Zinc poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC, egală cu 0,74. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test real, corect (AUC este egal cu 0,74: 95%CI 0,63-0,85, $p=0,000$) (figura 3.22, tabelul 3.54).

Tabelul 3.55. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor, în funcție de concentrația Cupru, considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației Cu, (μM/L)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al Cupru (μM/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<10	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=4 copii)	0 (0-0,1)	0,89 (0,89-0,95)	0	0,46 (0,46-0,49)	$\chi^2=4,4$, p<0,05
>10	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=35 copii)					
<13	(DBP - n=5 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,12 (0,1-0,2)	0,03 (0,001-0,12)	0,12 (0,1-0,2)	0,027 (0,001-0,13)	$\chi^2=58,4$, p<0,0001
>13	(DBP - n=36 copii) (fără DBP - n=1 copii)					
<17	(DBP - n=25 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,61 (0,52-0,72)	0,17 (0,1-0,3)	0,39 (0,34-0,47)	0,33 (0,18-0,52)	$\chi^2=15,9$, p<0,0001
>17	(DBP - n=16 copii) (fără DBP - n=1 copii)					
<20	(DBP - n=37 copii) (fără DBP - n=39 copii)	0,92 (0,9-0,96)	0	0,49 (0,48-0,52)	0	$\chi^2=4$ p<0,05
>20	(DBP - n=4 copii) (fără DBP - n=0 copii)					

Cu la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $16,3 \pm 0,4 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $10,03 \mu\text{M/L}$, *median* – $16,14 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $25 \mu\text{M/L}$, *mode* – $12,28 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația Cu la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $11,65 \pm 0,2 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $9,14 \mu\text{M/L}$, *median* – $11,75 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $18 \mu\text{M/L}$, *mode* – $12,22 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 80,5$, $T_{\text{stat}} = 8,97$, $p < 0,00001$ (anexa 1, tabelul 3.55).

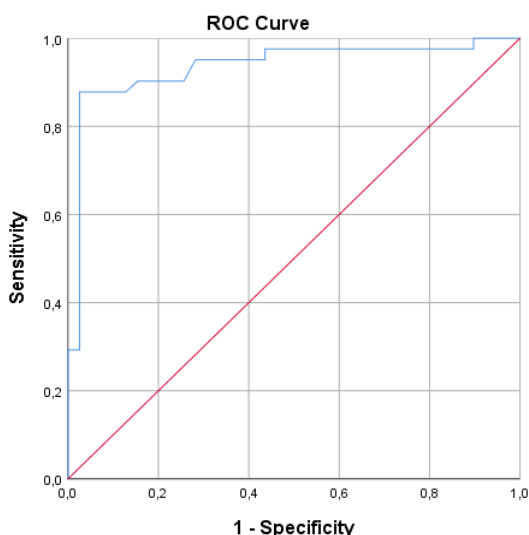


Fig. 3.23. Curba ROC a modificărilor , în funcție de concentrația Cupru

Tabelul 3.56. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile Cupru, $\mu\text{M/L}$

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,936	0,030	0,000	0,876	0,996

O reflectare a identificării modificărilor în funcție de concentrația Cupru poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,94. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test real, corect (AUC este egal cu 0,94: 95%CI 0,8-0,99, $p=0,000$) (figura 3.23, tabelul 3.56).

Tabelul 3.57. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor, în funcție de concentrația Fier, considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației Fe, (μM/L)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al Fier (μM/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<10	(DBP - n=32 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,78 (0,69-0,8)	0,97 (0,88-0,99)	0,97 (0,85-0,99)	0,81 (0,73-0,83)	$\chi^2=46,9$, p<0,00001
>10	(DBP - n=9 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<13	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=8 copii)	0,98 (0,88-0,99)	0,79 (0,69-0,82)	0,83 (0,76-0,85)	0,97 (0,85-0,99)	$\chi^2=49,4$, p<0,0001
>13	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=31 copii)					
<16	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=27 copii)	0,97 (0,88-0,99)	0,31 (0,21-0,33)	0,59 (0,54-0,61)	0,92 (0,65-0,99)	$\chi^2=11,78$, p<0,001
>16	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=12 copii)					
<19	(DBP - n=40 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,98 (0,95-0,99)	0,03 (0,001-0,05)	0,51 (0,50-0,53)	0,5 (0,03-0,97)	$\chi^2=0,001$ p>0,05
>19	(DBP - n=1 copii) (fără DBP - n=1 copii)					

Fe la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $9,6 \pm 0,3 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $7 \mu\text{M/L}$, *median* – $8,3 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $20 \mu\text{M/L}$, *mode* – $7,9 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația Fe la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativă între loturi egală cu $14,7 \pm 0,3 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $9 \mu\text{M/L}$, *median* – $14,8 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $20 \mu\text{M/L}$, *mode* – $13,5 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 132,9$, $T_{\text{stat}} = 11,53$, $p < 0,00001$ (anexa 1, tabelul 3.57).

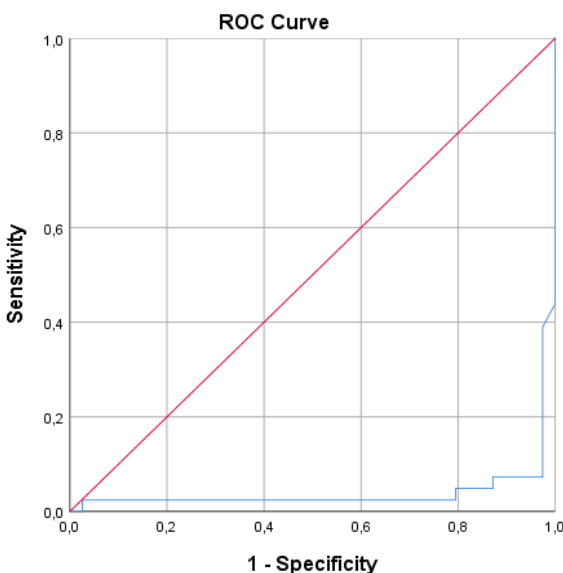


Fig. 3.24. Curba ROC a modificărilor, în funcție de concentrația Fier

Tabelul 3.58. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile Fier, $\mu\text{M/L}$

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,041	0,026	0,000	0,000	0,092

O reflectare a identificării proceselor hipoxice în funcție de concentrația Fier poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,04. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test negativ (AUC este egal cu 0,04: 95%CI 0-0,09, $p=0,000$) (figura 3.24, tabelul 3.58).

Tabelul 3.59. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor, în funcție de concentrația Calciu, considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației Ca, (μM/L)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al Calciu (μM/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<2,0	(DBP - n=3 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0,07 (0,02-0,1)	0,97 (0,92-0,99)	0,75 (0,22-0,99)	0,5 (0,5-0,51)	$\chi^2=0,9$, p>0,05
>2,0	(DBP - n=38 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<2,05	(DBP - n=11 copii) (fără DBP - n=2 copii)	0,27 (0,18-0,31)	0,95 (0,85-0,99)	0,85 (0,56-0,97)	0,55 (0,49-0,58)	$\chi^2=6,9$, p<0,01
>2,05	(DBP - n=30 copii) (fără DBP - n=37 copii)					
<2,1	(DBP - n=21 copii) (fără DBP - n=15 copii)	0,51 (0,39-0,62)	0,62 (0,49-0,73)	0,58 (0,45-0,71)	0,55 (0,44-0,65)	$\chi^2=1,3$, p>0,05
>2,1	(DBP - n=20 copii) (fără DBP - n=24 copii)					
<2,15	(DBP - n=30 copii) (fără DBP - n=20 copii)	0,42 (0,34-0,50)	0,66 (0,56-0,76)	0,60 (0,48-0,71)	0,49 (0,41-0,56)	$\chi^2=4,1$, p<0,05
>2,15	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=39 copii)					
<2,2	(DBP - n=37 copii) (fără DBP - n=32 copii)	0,90 (0,82-0,97)	0,18 (0,09-0,25)	0,54 (0,49-0,57)	0,64 (0,33-0,87)	$\chi^2=1,13$, p>0,05
>2,2	(DBP - n=4 copii) (fără DBP - n=7 copii)					

Concentrația serică a ionilor de Ca la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $2,09 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $1,97 \mu\text{M/L}$, *median* – $2,09 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $2,22 \mu\text{M/L}$, *mode* – $2,01 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația Ca la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $2,13 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $1,98 \mu\text{M/L}$, *median* – $2,14 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $2,31 \mu\text{M/L}$, *mode* – $2,07 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 5,4$, $T_{\text{stat}} = 2,3$, $p < 0,05$ (anexa 1, tabelul 3.59).

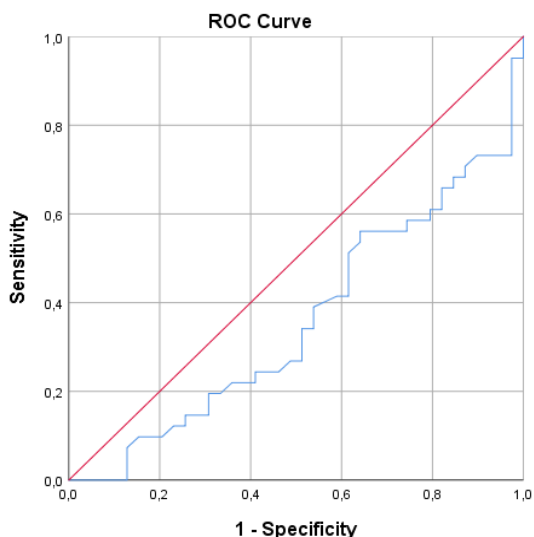


Fig. 3.25 Curba ROC a modificărilor, în funcție de concentrația Calciu

Tabelul 3.60. Valorile ariei de sub curbă (AUC = *Area Under the Curve*) pentru valorile Calciu, $\mu\text{M/L}$

<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error^a</i>	<i>Asymptotic Sig.^b</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
			Lower Bound	Upper Bound
0,358	0,062	0,029	0,238	0,479

O reflectare a identificării proceselor metabolice în funcție de concentrația calciului seric poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,36. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test negativ (AUC este egal cu 0,36: 95%CI 0,238-0,48, $p=0,029$) (figura 3.25, tabelul 3.60).

Tabelul 3.61. Valorile tabelului 2x2 ale modificărilor, în funcție de concentrația Magneziu (Mg), considerat ca un test pozitiv valorile < de un nivel limită al concentrației Mg, (μM/L)

Valoarea limită care definește nivelul micșorat al Magneziu (Mg) (μM/L)		Sensibilitatea (95% CI)	Specificitatea (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)	χ^2 , p
<0,6	(DBP - n=0 copii) (fără DBP - n=1 copii)	0	0,97 (0,97-0,99)	0	0,48 (0,48-0,49)	$\chi^2=1,06$, p>0,05
>0,6	(DBP - n=41 copii) (fără DBP - n=38 copii)					
<0,7	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=22 copii)	0,05 (0,01-0,15)	0,44 (0,39-0,54)	0,08 (0,02-0,25)	0,3 (0,27-0,38)	$\chi^2=25,3$, p<0,0001
>0,7	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=17 copii)					
<0,8	(DBP - n=20 copii) (fără DBP - n=37 copii)	0,49 (0,45-0,59)	0,05 (0,01-0,16)	0,35 (0,32-0,42)	0,08 (0,02-0,27)	$\chi^2=20,7$, p<0,0001
>0,8	(DBP - n=21 copii) (fără DBP - n=2 copii)					
<0,9	(DBP - n=39 copii) (fără DBP - n=38 copii)	0,95 (0,93-0,99)	0,03 (0-0,1)	0,09 (0,1-0,2)	0,33 (0,01-0,8)	$\chi^2=0,2$ p>0,05
>0,9	(DBP - n=2 copii) (fără DBP - n=1 copii)					

Mg la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $0,8 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $0,6 \mu\text{M/L}$, *median* $0,8 \mu\text{M/L}$, *maximum* $0,9 \mu\text{M/L}$, *mode* $0,8 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația Mg la copiii fără DBP (40 copii) care are o diferență semnificativ între loturi egală cu $0,69 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $0,6 \mu\text{M/L}$, *median* $0,7 \mu\text{M/L}$, *maximum* $0,9 \mu\text{M/L}$, *mode* $0,6 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 54,8$, $T_{\text{stat}} = 7,4$, $p < 0,00001$ (anexa 1, tabelul 3.61).

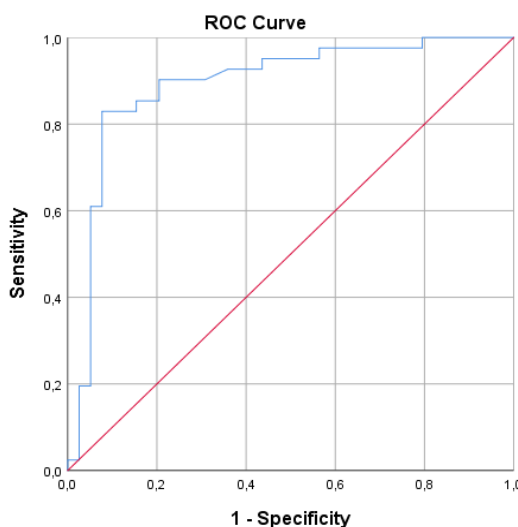


Fig. 3.26. Curba ROC a modificărilor, în funcție de concentrația Magneziu (Mg).

Tabelul 3.62. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru valorile Magneziu (Mg), $\mu\text{M/L}$

AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,892	0,040	0,000	0,813	0,970

Identificării proceselor bioelementelor cu rol în metabolismul celular/extracelular în funcție de concentrația Magneziu (Mg) este suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,89. Deci, rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test real, corect (AUC este egal cu 0,89: 95%CI 0,81-0,97, $p=0,000$) (figura 3.26, tabelul 3.62).

În studiul nostru au fost atestate valori sangvine crescute în cazul dozării conținutului de cupru (**Cu**), zinc (**Zn**) și magneziu (**Mg**) la copiii cu DBP și concentrațiile reduse la ei ale fierului (**Fe**) și calciu (Ca). Modificările microelementelor **Mg** ($\mu\text{M/L}$), **Cu** ($\mu\text{M/L}$) și **Zn** ($\mu\text{M/L}$) au semnificație diagnostică prin analiza ROC la copiii cu DBP și fără informație diagnostică sunt constatate curbele ROC pentru valorile Fe și Ca, care au fost obținute cu suprafața AUC mult sub o unitate (figura 3.27, tabelul 3.63).

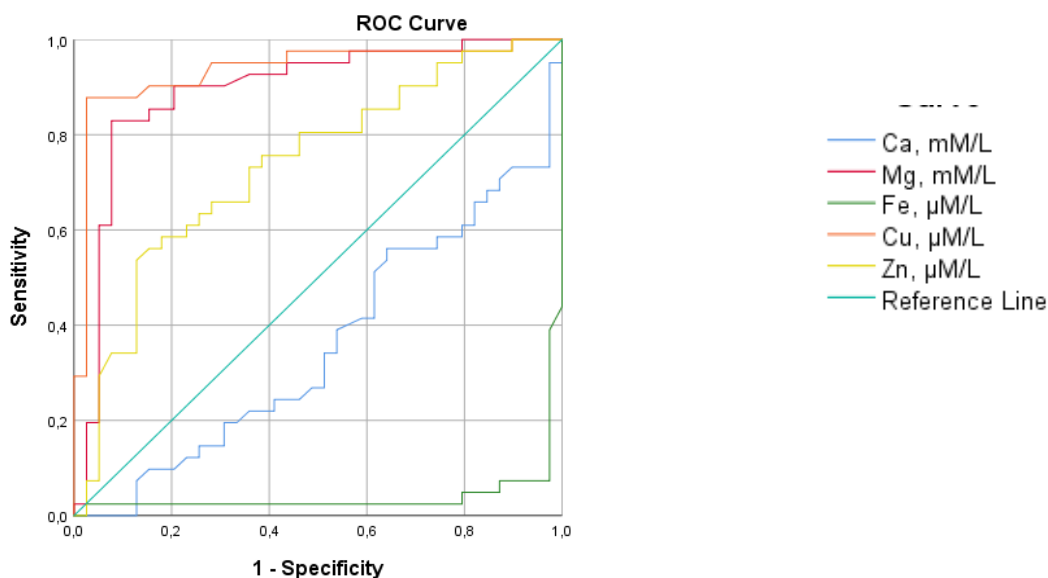


Fig. 3.27. Curbele ROC a modificărilor microelementelor, în funcție de valorile Ca ($\mu\text{M/L}$); Mg ($\mu\text{M/L}$), Fe ($\mu\text{M/L}$), Cu ($\mu\text{M/L}$) și Zn ($\mu\text{M/L}$)

Tabelul 3.63. Valorile ariei de sub curbă (AUC = Area Under the Curve) pentru modificările microelementelor, în funcție de valorile Ca ($\mu\text{M/L}$); Mg ($\mu\text{M/L}$), Fe ($\mu\text{M/L}$), Cu ($\mu\text{M/L}$) și Zn ($\mu\text{M/L}$)

Test Result Variable	AUC - Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Ca, mM/L	0,358	0,062	0,029	0,238	0,479
Mg, mM/L	0,892	0,040	0,000	0,813	0,970
Fe, $\mu\text{M/L}$	0,041	0,026	0,000	0,000	0,092
Cu, $\mu\text{M/L}$	0,936	0,030	0,000	0,876	0,996
Zn, $\mu\text{M/L}$	0,735	0,056	0,000	0,625	0,845

Descrierea analizei statistice s-a efectuat ca o continuitate a analizelor precedente, fiind luate ca etichete valorile în descreștere la crearea curbelor ROC cu compararea valorilor bioelementelor, fiind etichetate egal.

Astfel, face să fie luate în considerație și calculele maxim negative care corespund valorilor fierului. Deoarece analizele anterioare prin corelare și comparare au demonstrat efectul hipoxic în carențele de fier cu reducerea posibilă a transportului lui către țesuturi și organe (hemoglobina), precum și asupra capacității celulelor de a asimila oxigenul (hemoenzimele, metaloenzimele celulare). Analiza statistică prin curba bidimensională ROC (*Receiver Operating Characteristics*) este foarte utilă și-n cazul evaluării concentrației serice a fierului doar prin valori invers proporționale fiind demonstrat efectul nefast al deficitului său. Identic demonstrat și prin corelarea negativă, statistic concludentă a valorilor bioelementului cu conținutul de albumină ischemic modificată ($r_s = -0,384$, $p < 0,05$) cantitatea căreia este direct dependentă de gradul de hipoxie/ischemie.

3.6 Concluzii la capitolul III

În capitolul „Impactul hipoxiei, a statutului prooxidant și al sistemului antioxidant și unor bioelemente asupra sănătății respiratorii a copiilor prematuri cu displazie bronhopulmonară” sunt prezentate rezultatele proprii. Astfel, au fost evaluate particularitățile clinice ale copiilor prematuri prin evidențierea antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare și caracteristicile postnatale clinice ale copiilor născuți prematur.

Modificările hipoxiei (SpO₂, LDH total, LDH-L, LDH-P, AIM), a statutului prooxidant (APT – activitatea prooxidantă totală; BPA – balanța prooxidantă/antioxidantă; NO – oxidul nitric; DAM – dialdehida malonică) au prezentat rezultate concludente pentru implicarea lor patogenică în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri.

Studiile au demonstrat, că sistemul antioxidant (AAT, ABTS, SOD, CAT) la copiii cu DBP este imperfect și determină mecanisme insuficiente de protecție antioxidantă cu impact asupra sistemului bronhopulmonar la prematuri.

Bioelementele Fe, Cu, Zn, Mg, Ca prin dezechilibre cantitative au avut un impact asupra sănătății respiratorii a copiilor prematuri cu realizarea displaziei bronhopulmonare.

Marcherii stresului oxidativ – APT și DAM au sensibilitate înaltă și pot fi utili ca teste pentru *screening*-ul DBP la copiii din nașteri premature. Matricea de confuzie exprimată prin curbe ROC a demonstrat că concentrațiile crescute ale APT și DAM au o acuratețe semnificativă de a confirma modificările prooxidante în țesutul bronhopulmonar la copiii cu DBP. *Screening*-ul copiilor din nașteri premature în baza markerilor hipoxiei AIM și LDH ar contribui la un diagnostic precoce al DBP la copiii din nașterile premature. Importanța oxidului nitric ca parametru al stresului oxidativ impune cercetări suplimentare pentru a determina rolul lui în totalitatea acestor procese.

CONCLUZII

1. Studiul a stabilit că vârsta medie de gestație sub 29,14 săptămâni de gestație, greutatea medie la naștere sub 1358,15 g, scorul Apgar sub 5,54/6,46 pentru copiii născuți prematur constituie factori perinatali cu potențial de risc în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii cu anamnezic de prematuritate. Manifestările clinice ale displaziei bronhopulmonare la copii sunt marcate de o respirație accelerată, tiraj intercostal și toracic, valori ale saturației cu oxigen sub 94,5%, care sunt în corelație cu severitatea maladiei.
2. Rezultatele cercetării markerilor patobiochimici denotă prezența hipoxiei, ischemiei, acidozei la copiii cu displazie bronhopulmonară însoțită de modificări metabolice specifice ale activității LDH și deteriorarea hipoxică a albuminelor responsabile de transportul compușilor endo- și exogeni, care corelează cu greutatea la naștere.
3. Evaluarea markerilor stresului oxidativ a relevat o tensionare a proceselor oxidative la copiii cu displazie bronhopulmonară prin majorarea de 4,86 ori ($p < 0,001$) a activității prooxidante totale, creșterea semnificativă cu 62% ($p < 0,001$) a concentrației DAM, fenomen ce relevă intensificarea producerii și acumularea prooxidanților de diferită natură, care poate amplifica procesele de oxidare și determină deteriorarea biomoleculelor și structurilor macromoleculare celulare
4. Evaluarea statutului sistemului antioxidant la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei fără bronhodisplazie pulmonară denotă diminuarea capacității acestui sistem, determinată de afectarea funcționalității a două enzime majore a compartimentului enzimatic al sistemului – superoxidismutazei micșorată cu 53% și catalazei cu 33%, precum și scăderea activității antioxidante totale cu 61%, ce confirmă incapacitatea antioxidantilor de a neutraliza radicalii liberi produși în condiții de hipoxie și instalare a statutului prooxidant.
5. Corelațiile stabilite între markerii hipoxiei, stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant la copiii născuți prematur cu displazie bronhopulmonară denotă modificări sistematice coerente ale acestor procese – dezvoltarea și aprofundarea hipoxiei contribuie la declanșarea stresului oxidativ/nitrozativ și dereglarea sistemului antioxidant, ce poate fundamenta afectarea structural-funcțională a sistemului bronhopulmonar în patogenia acestei maladii.
6. La copiii cu DBP leziunile hipoxice tisulare pot fi evaluate prin valorile AIM și LDH, mai puțin prin fracțiile LDH-L și LDH-P. Analiza ROC a constatat că concentrațiile crescute ale APT și DAM confirmă leziunile prin stresul oxidativ în țesutul bronhopulmonar la copiii cu DBP. Aportul insuficient de antioxidanți serici confirmate de curbele ROC invers proporționale sunt teste veridice în realizarea displaziei bronhopulmonare la copii născuți prematuri.

Recomandări practice

1. La copiii născuți prematur se recomandă a evalua factorii cu potențial de risc pentru realizarea displaziei bronhopulmonare – vârsta de gestație, greutatea la naștere și alți parametri antropometrici, scorul Apgar, care prezintă un risc semnificativ pentru dezvoltarea DBP.
2. Diagnosticul precoce al displaziei bronhopulmonare presupune identificarea unor criterii clinice ale afectării pulmonare – tahipnee, tiraj intercostal și toracic, valori reduse ale saturației O₂, care certifică o afectare pulmonară severă și referirea copilului la centre specializate în pneumologie pediatrică.
3. Evaluarea sistemului redox/antioxidat este informativă pentru aprecierea severității afectării pulmonare la copiii cu displazie bronhopulmonară și ajustarea programelor de conduită medicală.

Plan de cercetări în perspectivă

Se impune efectuarea unui studiu de implementare a acestor rezultate științifice în practica aplicativă.

14. AYALA, A., MUNOZ, M.F., ARGUELLES, S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438. PMID: 24999379; PMCID: PMC4066722.
15. BACIU, E., NASTAS, I. Procedeu de determinare a activității catalazei. *Certificat de inovator* nr. 3122 din 09.11.1996.
16. BĂICIUȘ, C. Medicina bazată pe dovezi. Cum înțelegem studiile. *Editura Medicală*, 2007. p. 55.
17. BALTAG, V. și alții. Medicina bazată pe dovezi. Logos Press, Module pentru instruirea universitară și postuniversitară, Chișinău, 2004, 100p.
18. BANCALARI, E., JAIN, D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115(4):384–391. doi:10.1159/000497422. PMID: 30974430.
19. BARANOV, A.A., NAMAZOVA-BARANOVA, L.S., VOLODIN, N.N., DAVYDOVA, I.V., et al. Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(4):319-333. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1603>.
20. BARTZ, R.R., PIANTADOSI, C.A. Clinical review: Oxygen as a signaling molecule. *Crit Care* **14**. 2010(234). <https://doi.org/10.1186/cc9185>.
21. BAUER, P.J. Affinity and stoichiometry of calcium binding by arsenazo III. *Anal Biochem.* 1981;110(1):61-72. doi: 10.1016/0003-2697(81)90112-3. PMID: 7212270.
22. BOGDANOVA, A.V., BOITSOVA, E.V., STAREVSKAYA, S.V., POPOV, S.D., MURYGINA, G.L. Clinical features and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pulmonologiya.* 2002;1:28–32.
23. BONACCIO, M., POUNIS, G., CERLETTI, C., DONATI, M.B., et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):107-113. doi: 10.1111/bcp.12924. PMID:26935858; PMCID:PMC5338145.
24. BORȚEA, C.I., ENATESCU, I., PANTEA, M., et al. The Molecular and Histopathological Assessment of Inflammatory Status in Very and Extremely Premature Infants: A Prospective Study. *Children (Basel).* 2023;10(2):352. doi:10.3390/children10020352. PMID: 36832481; PMCID: PMC9954862.
25. BOVERIS, A., MUSACCO-SEBIO, R., FERRAROTTI, N., et al. The acute toxicity of iron and copper: biomolecule oxidation and oxidative damage in rat liver. *Journal of Inorganic Biochemistry,* 2012; 116:63–69. doi: 10.1016/j.jinorgbio. 2012.07.004. PMID:23010331.
26. BRETENBACH, M., ECKL, P. Introduction to Oxidative Stress in Biomedical and Biological Research. *Biomolecules.* 2015;5(2):1169-1177. doi:10.3390/biom5021169. PMID:26117854; PMCID: PMC4496716.
27. BRYKSINA, E.Y., BRYKSIN, V.S., POCHIVALOV, A.V. Incidence, pathomorphism and outcomes of the bronchopulmonary dysplasia associated with microaspiration of gastric contents. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2016;(2):128 doi: 10.15690/vramn613. PMID: 27522714.
28. BUNACIU, A.A., DANET, A.F., FLESCHEIN, Ș., ABOUL-ENEIN, H.Y. Recent Applications for in Vitro Antioxidant Activity Assay. *Crit. Rev. Anal. Chim.* 2016;46(5):389–399. doi: 10.1080/10408347.2015.1101369. PMID: 26575594.
29. BURTON, G.J., JAUNIAUX, E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(3):287-299. doi: 10.1016/j.bpobgyn. 2010.10.016. PMID: 21130690; PMCID: PMC3101336.

30. CALDER, P.C., BOSCO, N., BOURDET-SICARD, R., CAPURON, L. et al. 2017. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev.* 2017;40:95-119. doi:10.1016/j.arr.2017.09.001. PMID: 28899766.
31. CANNAVO, L., PERRONE, S., VIOLA, V., MARSEGLIA, L. et al. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12504. doi:10.3390/ijms222212504; PMID: 34830385; PMCID:PMC8625766.
32. CANNAVO, L., RULLI, I., FALSAPERLA, R. et al. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):100. doi:10.1186/s13052-020-00852-1. PMID: 32703261; PMCID:PMC7376314.
33. CHAWLA, R., LOOMBA, R., GURU, D., LOOMBA, V. Ischemia modified albumin (IMA)-A Marker of Glycaemic Control and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):BC13-6. doi:10.7860/JCDR/2016/15282.7432. PMID:27134857; PMCID: PMC4843243.
34. CHEESEMAN, K.H., SLATER, T.F. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49(3):481-93. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625. PMID:8221017.
35. CIPAK GASPAROVIC, A., ZARCOVIC, N., ZARKOVIC, K., SEMEN, K. et al. Biomarkers of oxidative and nitro-oxidative stress: conventional and novel approaches. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1771-1783. doi:10.1111/bph.13673. PMID:27864827; PMCID:PMC5446576.
36. COALSON, J.J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Neonatol.* 2003;8(1):73-81. doi: 10.1016/s1084-2756(02)00193-8. PMID:12667832.
37. CRIVCEANSCAIA, L. Optimizarea suportului respirator la nou-născuții prematuri. Teză de doctor habilitat în științe medicale. 2018. p. 324.
38. CUI, H., KONG, Y., ZHANG, H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012;2012:646354. doi:10.1155/2012/646354. PMID:21977319; PMCID:PMC3184498.
39. DALLEE-DONNE, I., ROSSI, R., Colombo, R., Giustarini, D., Milzani, A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52(4):601-623. PMID: 16484333.
40. DAVID, M.W. „Evaluare: de la Precision, Recall și F-Score la ROC, Informadness, Markedness & Corelation”. Jurnalul de tehnologii de învățare automată. 2011. 2(1):37–63. *Everitt BS. Dicționarul Cambridge de Statistică.* CUP. 2002. ISBN 0-521-81099-X.
41. DAVIDSON, L.M., Berkelhamer, S.K. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.* 2017;6(1):4. doi:10.3390/jcm6010004. PMID: 28067830; PMCID:PMC5294957.
42. DAVIS, J.M., Auten, R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(4):191-195. doi:10.1016/j.siny.2010.04.001 PMID: 20452845.
43. DAY, C.L., RYAN, R.M. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res.* 2017;81(1-2):210-213. doi:10.1038/pr.2016.201. PMID: 27682969.
44. DEMENTYEVA, G.M. Pulmonology problems in neonatology. *Pulmonologia.* 2002;(1):6-12. ISSN 2541-9617.
45. DESJARDINS, F., BALLIGAND, J.L. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg.* 2006;61(6):326-334. doi:10.1179/acb.2006.052. PMID: 17323842.

46. DETEN, A., ZIMMER, H.G. Heart function and cytokine expression is similar in mice and rats after myocardial infarction but differences occur in TNF alpha expression. *Pflügers Arch.* 2002;445(2):289-296. doi:10.1007/s00424-002-0930-x. PMID:12457250.
47. DI FIORE, J.M., VENTO, M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;266:121-129. doi:10.1016/j.resp.2019.05.006. PMID:31100375; PMCID: PMC6561791.
48. DI GIUSEPPE, D. et all. Alteration in the redox state of plasma in heart-transplant patients with moderate hyperhomocysteinemia. *J Lab Clin Med.* 2003;142(1):21-28. doi:10.1016/S0022-2143(03)00057-X. PMID:12878982.
49. DOGRU, M., KOJIMA, T., SIMSEK, C., TSUBOTA, K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14):DES163-DES168. doi: 10.1167/iovs.17-23402. PMID:30481822.
50. DOLL, E., WILKES, J., COOK, L. et all. Neonatal magnesium levels correlate with motor outcomes in premature infants: a long-term retrospective cohort study. *Front Pediatr.* 2014;2:120 doi:10.3389/fmed.2014.00120. PMID:25414842; PMCID:PMC4220726.
51. DOMENECH, E., MARFANY, G. The Relevance of Oxidative Stress in the Pathogenesis and Therapy of Retinal Dystrophies. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(4):347. doi:10.3390/antiox9040347. PMID: 32340220; PMCID:PMC7222416.
52. DREGHICIU, D. M. GHID: Diagnosticul și managementul insuficienței respiratorii la nou-născut și sugar. Insuficiența respiratorie acută la sugar. Evaluare și tratament imediat. Coordonator elaborare/actualizare ghiduri: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu – Rusescu”. Partener Fundația CRED. ISBN:978-606-9048-44-3.
53. DRENT, M., COBBEN, N.A., HENDERSON, R.F. et all. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J.* 1996;9(8):1736-1742. doi: 10.1183/09031936.96.09081736. PMID:8866602.
54. DUANSCHI, C., IVANOV, V. Evoluția oxidului nitric la diferite etape după angioplastia coronariană în funcție de stentul utilizat. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2019;1(61):132-136. ISSN 1857-0011.
55. EL-BAHR, S.M. Biochemistry of Free Radicals and Oxidative Stress. *Science International.* 2013;1(5):111-117.
56. EL-FAWAL, H., NRIAGU, J. O. Neurotoxicology. *Encyclopedia of Environmental Health. Ed. Elsevier.* 2011;(4):87–106.
57. ERMAK, G., DAVIES, K. J. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Mol Immunol.* 2002;38(10):713-721. doi:10.1016/s0161-5890(01)00108-0. PMID:11841831.
58. EVERITT, B.S., SKRONDAL, A. The Cambridge dictionary of statistics. *CUP.* 2002. ISBN 0-521-81099-X
59. FURUKAWA, K., HARRISON, D.G., SALEH, D. et all. Expression of nitric oxide synthase in the human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996;153(2):847-850. doi: 10.1164/ajrccm.153.2.8564142. PMID: 8564142.
60. FAIRCHILD, K.D., NAGRAJ, V.P., SULLIVAN, B.A. et all. Oxygen desaturations in the early neonatal period predict development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2019;85(7):987-993. doi: 10.1038/s41390-018-0223-5. PMID: 30374050; PMCID: PMC6488465.
61. FERRELI, E.C., KAPLAN, A. et all. Magnesium. *Clin Chem.* The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton1984:1065-1069.

62. FINKEL, T., HOLBROOK, N.J. Oxidants, oxidative stress and biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–247. doi: 10.1038/35041687. PMID: 11089981.
63. FORSTERMANN, U., SESSA, W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-837. 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304. PMID:21890489; PMCID: PMC3345541.
64. FRASER, W.D., HOFMEYR, J., LED, R. et all. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(9):909-917. doi: 10.1056/nejmoa050223. PMID:16135835.
65. FUJII, J., IUCHI, Y., OKADA, F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:43. doi: 10.1186/1477-7827-3-43. PMID:16137335; PMCID: PMC1224869.
66. FUKAI, T., USHIO-FUKAI, M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(6):1583-606. doi: 10.1089/ars.2011.3999. PMID: 21473702; PMCID:PMC3151424.
67. GARCIC, A. A highly sensitive, simple determination of serum iron using chromazurol B. *Clin Chim Acta*. 1979;94(2):115-119. doi: 10.1016/0009-8981(79)90003-2. PMID: 37005.
68. GASHLER, M.M., STOCKWELL, B.R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(3):419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086. PMID:28212725; PMCID:PMC5319403.
69. GAZE, D.C. Biomarkers of cardiac ischemia. *Ischemic Heart Disease. Intech Open*. 2013;1-31. DOI: 10.5772/55250.
70. GEBICKA, L., KRYCH-MADEJ, J. The role of catalases in the prevention/promotion of oxidative stress. *J Inorg Biochem*. 2019;197:110699. doi:10.1016/j.jinorgbio.2019.110699. PMID:31055214.
71. GIURCĂNEANU, C., MERTICARIU, A. Evaluarea serologică a stresului oxidativ în etiopatogenia rozaceei. Teza de doctorat. 2017;53-54.
72. GLASS, C.K., SAIJO, K., WINNER, B. et all. 2010. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 2010;140(6):918-934. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.016. PMID: 20303880; PMCID: PMC2873093.
73. GRAVES, D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2012;45(26):263001. doi:10.1088/0022-3727/45/26/263001.
74. GROTTO, D. et all. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quim Nova*. 2009;32(1);169-174. doi:10.1590/S0100-40422009000100032.
75. GUDUMAC, V., TAGADIUC, O. Metodă de determinare a capacității albuminei ischemic modificate de legare a cobaltului. *Brevet de invenție nr. MD 4054 din 11.06.2009*.
76. GUDUMAC, V., RÎVNEAC, V., TAGADIUC, O. et all. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. *Elaborare metodică USMF „Nicolae Testemițanu”*. Tipografia „Tehnica-Info”. Chișinău, 2012;162 p.
77. GUDUMAC, V. et all. Investigații biochimice. *Elaborare metodică. Micrometode. Vol.II*. Chișinău. 2008;71 p. ISBN 978-9975-9643-8-8.
78. GUDUMAC, V., TAGADIUC, O., ANDRONACHE, L., ȘTÎRBA, O., PANTEA, V. Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. *Certificat de inovator nr. 5157 din 14.12.2012*.

79. GUDUMAC, V., TAGADIUC, O., RÎVNEAC, V., SARDARI, V., PANTEA, V. et all. Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. *Elaborare metodică*. Tipogr. "Elena-VI", 2010;97 p. ISBN 978-9975-106-06-1.
80. HALLIWELL, B., WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*. 2004;142(2):231-255. doi:10.1038/sj.bjp.0705776. PMID: 15155533; PMCID: PMC1574951.
81. HIGGINS, T. Novel chromogen for serum iron determinations. *Clin Chem*. 1981;27(9):1619-1620. PMID: 7261343.
82. HO, E., KARIMI, G.K., LIU, C.C., BHINDI, R., FIGTREE, G.A. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol*. 2013;1(1):483-491. doi: 10.1016/j.redox.2013.07.006. PMID: 24251116; PMCID: PMC3830063.
83. HOLMES, R.S., GOLBERG, E. Computational analyses of mammalian lactate dehydrogenases: human, mouse, opossum and platypus LDHs. *Comput Biol Chem*. 2009;33(5):379-385. doi: 10.1016/j.compbiolchem. PMID: 19679512; PMCID: PMC2777655.
84. HSU, J., HSIEH, Y., TU, C., O'CONNOR, D., NICK, H.S., SILVERMAN, D.N. Catalytic properties of human manganese superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1996;271(30):17687-17691. doi: 10.1074/jbc.271.30.17687. PMID: 8663465.
85. <https://ghidulcumparatorului.ro/cel-mai-bun-pulsoximetru/>
86. HUSSAIN, T., TAN, B., YIN, Y., BLACHIER, F., TOSSOU, M.C., RAHU, N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;7432797. doi:10.1155/2016/7432797. PMID:27738491; PMCID:PMC5055983.
87. JOBE, A.H., BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;163(7):1723-1729. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060. PMID: 11401896.
88. JOBE, A.H., IKEGAMI, M. Biology of surfactant. *Clin. Perinatol*. 2001;28(3):655-669. doi: 10.1016/s0095-5108(05)70111-1. PMID: 11570159.
89. JOBE, A.H. Mechanisms to explain surfactant responses. *Biol. Neonate*. 2006;89(4):298-302. doi: 10.1159/000092866. PMID: 16770069.
90. JOHNSEN, O., ELIASSON, R. Evaluation of a commercially available kit for the colorimetric determination of zinc. *Int J Androl*. 1987;10(2): 435-440. doi: 10.1111/j.1365-2605.1987.tb00216.x. PMID: 3610354.
91. JUBRAN, A. Pulse oximetry. *Crit Care*. 2015;19(1):272. doi:10.1186/s13054-015-0984-8. PMID: 26179876; PMCID: PMC4504215.
92. KAHVECI, H., TAYMAN, C. et all. Relationship Between Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus and Ischemia-Modified Albumin in Premature Infants. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(2):231-236. doi:10.1007/s12291-015-0523-z. PMID:27069332; PMCID:PMC4820428.
93. KAHVECI, H., TAYMAN, C. et all. Serum Ischemia-Modified Albumin in Preterm Babies with Respiratory Distress Syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(1):38-42. doi: 10.1007/s12291-015-0494-0. PMID:26855486; PMCID:PMC4731357.
94. KELM, M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1999. 1411(2-3);273-289. doi:10.1016/s0005-2728(99)00020-1. ISSN 0005-2728.

95. KEVILL, K.A., AUTEN, R.L., SCHULTZ, E.D. New bronchopulmonary dysplasia and long-term airway dysfunction. *Neonatal Respir. Dis.* 2007;17(2):1-8.
96. KIELSTEIN, J.T. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. 25(7):1414-1418. doi: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0. PMID: 15860741.
97. KODYKOVA, J. et al. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biol (Praha).* 2014;60(4):153-167. PMID: 25152049.
98. KOTAS, M.E., MEDZHITOV, R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell.* 2015;160(5):816-827. doi:10.1016/j.cell.2015.02.010. PMID:25723161; PMCID:PMC4369762.
99. KWINTA, P. et al. Genetic factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Res.* 2008;64(6):682-688. doi:10.1203/PDR.0b013e318184edeb. PMID:18614962.
- 100.LABĂR, A.V. SPSS pentru științele educației: metodologia analizei datelor în cercetarea pedagogică. 2008. ISBN:978-973-46-1148-5.
- 101.LANE, N. Oxygen: The Molecule that Made the World. *Oxford University Press.* 2002. ISBN:978-0198607830.
- 102.LI, C., JACKSON, R.M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282(2):C227-241. doi:10.1152/ajpcell.00112.2001. PMID:11788333.
- 103.LI, H., JAMAL, J., et al. Structures of human constitutive nitric oxide synthases. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2014;70(Pt 10):2667-2674. doi:10.1107/S1399004714017064. PMID:25286850; PMCID:PMC4188008.
- 104.LIOCHEV, S.I., FRIDOVICI, I. Ciclul Haber-Weiss — 70 de ani mai târziu: o viziune alternativă. *Raport Redox.* 2002;7:55–57. doi: 10.1179/135100002125000190. PMID: 11981456.
- 105.LÎȘÎU, L., PAVLOVSCHI, E. Biochimie medicală (Ediția a 3-a). Tipografia “Balacron”. Chișinău, 2019, 816 p.
- 106.LIU, M., DUDLEY, S.C. Jr. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):907. doi:10.3390/antiox9100907. PMID:32977544; PMCID: PMC7598282.
- 107.LIU, SHANG XI et al. Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006;26(5):1156-1162. doi:10.1161/01.ATV.0000214960.85469.68.
- 108.LOBO, V., PATIL, A. et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):118–126. doi: 10.4103/0973-7847.70902. PMID: 22228951; PMCID: PMC3249911.
- 109.DICK, W.A., DE KRIJGER, R.R. et al. Localization and potential role of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1and-2 in different phases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2001;50(6):761-766. doi:10.1203/00006450-200112000-00022. PMID:11726737.
- 110.LOPES-PIRES, M.E., AHMED, N.S. et al. Zinc regulates reactive oxygen species generation in platelets. *Platelets.* 2021;32(3):368-377. doi: 10.1080/09537104.2020.1742311. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32248725.
- 111.LUIKING, Y.C., ENGELEN, M.P., DEUTZ, N.E. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):97-104. doi: 10.1097/MCO.0b013e328332f99d. PMID: 19841582; PMCID: PMC2953417.

- 112.LUNDBERG, J., WEITZBERG, E., GLADWIN, M. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(2):156–167. doi: 10.1038/nrd2466. PMID: 18167491.
- 113.LUNEC, J., GRIFFITHS, H.R. Measuring In Vivo Oxidative Damage: A Practical Approach. *Anal Chem.* 2000. ID:82397771.
- 114.CLARK, R.H., GERSTMANN, D.R. et al. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J. Pediatr.* 2001;139(4):478-486. doi: 10.1067/mpd.2001.118201. PMID: 11598592.
- 115.MARNEROS, A.G. Magnesium and Calcium Homeostasis Depend on KCTD1 Function in the Distal Nephron. *Cell Rep.* 2021;34(2):108616. doi:10.1016/j.celrep.2020.108616. PMID: 33440155; PMCID: PMC7869691.
- 116.MARROCCO, I., ALTIERI, F., PELUSO, I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6501046. doi:10.1155/2017/6501046. PMID:28698768; PMCID:PMC5494111.
- 117.MARSEGLIA, L., D'ANGELO, G., GRANESE, R. et al. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:132-137. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.029. PMID:31039400.
- 118.MASUDA, T., SHIMAZAWA, M., HARA, H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edaravone). *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9208489. doi:10.1155/2017/9208489. PMID:28194256; PMCID:PMC5286467.
- 119.MARTINI, S., ACETI, A. et al. Antenatal and Postnatal Sequelae of Oxidative Stress in Preterm Infants: A Narrative Review Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):422. doi:10.3390/antiox12020422. PMID:36829980. PMCID:PMC9952227.
- 120.MATYAS, M., HASMASANU, M.G. et al. Antioxidant Capacity of Preterm Neonates Assessed by Hydrogen Donor Value. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(11):720. doi:10.3390/medicina55110720 PMID:31671553. PMCID:PMC6915410.
- 121.MEDZHITOV, R.. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008; 24;454(7203):428-435. doi:10.1038/nature07201. PMID:18650913.
- 122.ZHANG, M., LIU, N., LIU, H. Determination of the total mass of antioxidant substances and antioxidant capacity per unit mass in serum using redox titration. *Bioinorg Chem Appl.* 2014;2014: 928595. doi: 10.1155/2014/928595. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25140122; PMCID: PMC4129143.
- 123.MERRILL, J.D., BALLARD, R.A. et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res.* 2004;56(6):918-926. PMID: 15496605.
- 124.MOHARRAM, H.A., YOUSSEF, M.M. Methods for determining the antioxidant activity. *Alex. J. Fd. Sci. & Technol.* 2014;11(1):31-42.
- 125.MICHIELS, C., RAES, M. et al. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 1994;17(3):235-248. doi:10.1016/0891-5849(94)90079-5. PMID:7982629.
- 126.MINIHANE, A. M., VINOY, S., RUSSELL, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015.114(7):999-1012. doi: 10.1017/S0007114515002093. PMID:26228057. PMCID:PMC4579563.

- 127.MORABITO, R., REMIGANTE, A., MARINO, A. Protective Role of Magnesium against Oxidative Stress on SO₄²⁻ Uptake through Band 3 Protein in Human Erythrocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2019;52(6):1292-1308. doi: 10.33594/000000091. PMID: 31026392.
- 128.MORIS, D., et all. The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation. *Annals of translational medicine*. 2017;5(16):324. doi:10.21037/atm.2017.06.17
- 129.MOURADIAN, G.C. Jr., LAKSHMINRUSIMHA, S., KONDURI, G.G. Perinatal Hypoxemia and Oxygen Sensing. *Compr Physiol*. 2021;11(2):1653-1677. doi:10.1002/cphy.c190046. PMID:33792908; PMCID:PMC8163069.
- 130.NATHAN, C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420(6917):846-852. doi: 10.1038/nature01320. PMID: 12490957.
- 131.NIKI, E., NOUGUCHI, N. Evaluation of antioxidant capacity. What capacity is being measured by which method? *IUBMB Life*. 2000;50(4-5):323-329. doi:10.1080/713803736. PMID:11327327.
- 132.NIKOLIC, M.Z., RAWLINS, E.L. Human lung development: recent progress and new challenges. *Development*. 2018;145(16):dev163485. doi:10.1242/dev.163485. PMID: 30111617; PMCID: PMC6124546.
- 133.NORTHWAY, W.H. Jr., ROSAN, R.C., PORTER, D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease.Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-368. doi:10.1056/NEJM196702162760701. PMID:5334613.
- 134.NUTHAKKI, S., AHMAD, K. et all. Bronchopulmonary Dysplasia: Ongoing Challenges from Definitions to Clinical Care. *J Clin Med* 2023;12(11):3864. doi:10.3390/jcm12113864. PMID:37298058; PMCID:PMC10253815.
- 135.OFOSU, F.K., MENSAH, D.F. et all. Exploring Molecular Insights of Cereal Peptidic Antioxidants in Metabolic Syndrome Prevention. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):518. doi:10.3390/antiox10040518. PMID:33810450; PMCID:PMC8066008.
- 136.ÖKTEM, A., ÇELİK, H.T. et all. The clinical and radiological course of bronchopulmonary dysplasia in twins treated with mesenchymal stem cells and followed up using lung ultrasonography. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55(4):425-429. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2019.88785. PMID:33414661; PMCID:PMC7750334.
- 137.OPARIUC-DAN, C. Statistică aplicată în științele socio-umane. Analiza asocierilor și a diferențelor statistice. Constanța. 2011;372 p. ISBN: 978-973-7973-63-4.
- 138.ORDONEZ-DIAZ, M.D., GIL-CAMPOS, M., FLORES-ROJAS, K. et all. Impaired Antioxidant Defence Status Is Associated With Metabolic-Inflammatory Risk Factors in Preterm Children With Extrauterine Growth Restriction: *The BIORICA Cohort Study*. *Front Nutr*. 2021;8:793862. doi: 10.3389/fnut.2021.793862. PMID: 34993223; PMCID: PMC8724254.
- 139.OVSYANNIKOV, D.YU., PETRUK, N.I. et all. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Pediatriya* 2004; 1:91–94.
- 140.PANDA, S., KAR, A., BISWAS, S. Preventive effect of agnucastaside C against isoproterenol-induced myocardial injury. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-14. doi:10.1038/s41598-017-16075-0.
- 141.PANIC, M., STOJKOVIC, M.R. et all. Extracte polifenolice verzi gata de utilizare din subproduse alimentare. *Food Chem*. 2019;283:628–636.
- 142.PANTEA, V., ȘVEȚ, I., TAGADIUC, O., GUDUMAC, V., ANDRONACHE, L. Procedeu de determinare a balanței pro-oxidante –antioxidante. Certificat de inovator nr. 5669 din 24.10.2018.

143. PARIS, M., BENOIT, M.O., RIGAT, B., PROGNON, J. Méthode manuelle de dosage direct du fer sérique par un nouveau chromogène: le chromazurol B [A manual method for the direct determination of serum iron using a new chromogen: chromazurol B]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1986;44(5):511-516. French. PMID: 3813136.
144. PASSARELLA, S., SCHUR, A. I-Lactate Transport and Metabolism in Mitochondria of Hep G2 Cells-The Cori Cycle Revisited. *Front Oncol*. 2018;8:120. doi: 10.3389/fonc.2018.00120. PMID: 29740537; PMCID: PMC5924780.
145. PERRY, J.J., SHIN, D.S., GETZOFF, E.D., TAINER, J.A. The structural biochemistry of the superoxide dismutases. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(2):245-262. doi:10.1016/j.bbapap.2009.11.004. PMID:19914407; PMCID:PMC3098211.
146. PIECUCH, R.E. LEONARD, C.H., COOPER, B.A., SEHRING, S.A. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. *Pediatrics*. 1997;100(4):633-639. doi:10.1542/peds.100.4.633. PMID:9310517.
147. PIVA, S.J., DUARTE, M.M. et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem*. 2011;44(4):345-347. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.12.001. PMID:21159315.
148. BOLOCAN (SECARA), N., DUCA, Gh. Radicalii liberi în sistemele biologice: mecanisme de formare și de protecție a celulelor . *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2010;4(19):115-118. ISSN 1857-0461.
149. POWERS, S.K., JACKSON, M.J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1243-1276. doi:10.1152/physrev.00031.2007. PMID:18923182; PMCID:PMC2909187.
150. POWERS, DAVID M.W. Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. *International Journal of Machine Learning Technology* 2011;2(1):37-63. doi:10.48550/arXiv2010.16061.
151. PRUCHNIAK, M.P., ARAZNA, M., DEMKOW, U. *Biochimia stresului oxidativ. Adv Exp. Medicină, Biologie - Neuroscience și Respirație*. Springer International Publishing Elveția. 2015.
152. RAHAL, A., KUMAR, A., SINGH, V. et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*. 2014;2014:761264. doi: 10.1155/2014/761264. PMID:24587990; PMCID:PMC3920909.
153. RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A. et al. C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(9-10):1231-1237. doi:10.1016/s0891-5849(98)00315-3. PMID:10381194.
154. RODRIGUEZ-LARA, S.Q., CARDONA-MUNOZ, E.G. et al. Alternative Interventions to Prevent Oxidative Damage following Ischemia/Reperfusion. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7190943. doi: 10.1155/2016/7190943. PMID:28116037; PMCID:PMC5225393.
155. ROEDE, J.R., STEWART, B.J., PETERSEN, D.R. Hepatotoxicity of reactive aldehydes. *Comprehensive Toxicology*. 2010;9:581-594. ISSN:9780080468846.
156. KHOO, J.P., ZHAO, L., ALP, N.J. et al. Pivotal role for endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2005;111(16):2126-2133. PMID:15824200.
157. SAHNOUN, Z., JAMOSSI, K., ZEGHAL, K.M. Radicaux libres et anti-oxydants: physiologie, pathologie humaine et aspects thérapeutiques. *Thérapie*. 1997;52(4):251-270. PMID:9437876.

- 158.KIRCHHOF, B., SADDA, S.V, SCHACHAT, A. et all. Ryan's Retina. 3 vol set 7th edition. Elsevier. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(2):599. PMID:PMC9836967.
- 159.SCHUMANN, G., BONORA, R., CERIOTTI, F. et all. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(6):643-648. doi:10.1515/CCLM.2002.111. PMID:12211663.
- 160.ȘCIUCA, S., CURTEANU, A., SELEVESTRU, R., COTOMAN, A., CEAHLĂU M. *PCN Displazia bronho-pulmonară la copii*. Chișinău, 2021. 48 p.
- 161.SHEVTSOVA, A., GORDIENKO, I., TKACHENKO, V., USHAKOVA, G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2021;2021:9945424. doi:10.1155/2021/9945424. PMID: 34336009; PMID: PMC8315882.
- 162.SIDDIQUE, Y.H., ARA, G., AFZAL, M. Estimation of lipid peroxidation induced by hydrogen peroxide in cultured human lymphocytes. Dose Response. 2012;10(1):1–10. doi:10.2203/dose-response.10-002.Siddique. PMID:22423225; PMID:PMC3299524.
- 163.SIES, H., JONES, D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signaling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(7):363-383. doi:10.1038/s41580-020-0230-3. PMID:32231263.
- 164.SIES, H. Despre istoria stresului oxidativ: Concept și unele aspecte ale dezvoltării actuale. *Curr. Opin. Toxicol*. 2018;7:122–126.
- 165.SIES, H. Oxidative Stress. *Academic Press: London, UK*. 1985:1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-642760-8.50005-3>.
- 166.SIMIONOV, L., IVANOV, V., POPOVICI, M. et all. Dinamica biomarkerilor în funcție de terapia pacienților supuși angioplastiei coronariene. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016;2(51):116-122. ISSN 1857-0011.
- 167.SIMON, A, AMMANN, R.A., WILKESMANN, A. et all. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007;166(12):1273-1283. doi:10.1007/s00431-007-0426-y. PMID:17943313.
- 168.SINGH, R., DEVI, S., GOLLEN, R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger- than- life. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(2):113-126. doi:10.1002/dmrr.2558. PMID: 24845883.
- 169.SINGH, Z., KARTHIGESU, I.P. et all. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iran J Pub Health*. 2015;43(3):7-16.
- 170.SIROTINA-KARPOVA, M. S. Bronchopulmonary dysplasia as a cause of formation of chronic pathology of the respiratory system in children. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2017;63(1):108-114. https://doi.org/10.12737/article_58e465077e42c6.47280090.
- 171.SPINEI, L. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. Studiile caz-control. 2012:165–183. ISBN 978-9975-53-163-4.
- 172.Statistica multivariată. Regresia logistică-SPSS. *Bucharest Academy of Economic Studies*. <https://www.coursehero.com/file/28998538/StatWork-10pdf>.
- 173.ABMAN, S.H., BANCALARY, E., JOBE, A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):419-424. doi: 10.1164/rccm.201611-2386ED. PMID: 28199157.

- 174.STRATULAT, P. ș.a. Ventilația artificială pulmonară. *Protocoale clinice neonatale. Chișinău*. 2008. p.124-146.
- 175.TAGADIUC, O. Rolul proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor și a sistemului antioxidant în etapele timpurii ale răspunsului metabolic al ficatului la acțiunea factorului traumatic mecanic. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău.1994. CZU:612.015+616.36-011.36/- 92.
- 176.TAGADIUC, O., ANDRONACHE, L., PANTEA, V., GUDUMAC, V., ȘVEȚ, I., SARDARI, V. Metodă pentru determinarea capacității antioxidante totale, masei substanțelor antioxidante și a activității medii a antioxidantilor în probele biologice
- 177.TAGADIUC, O., GUDUMAC, V., PANTEA, V. Procedeu de dozare a activității superoxid dismutazei. Certificat de inovator nr. 4891 din 15.07.2010.
- 178.THEBAUD, B., GOSS, K.N., LAUGHON, M. et all. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):78. doi:10.1038/s41572-019-0127-7. PMID:31727986; PMCID:PMC6986462.
- 179.THOMAS, W., SPEER, C.P. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: what is the evidence? *Neonatology*. 2008;94(3):150-159. PMID:18679037.
- 180.THOMAS, W., SPEER, C.P. Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2005;153:211-219.
- 181.TIMERCAN, T., STRATULAT, S., BRANIȘTE, T., LÎȘÎI, L. Particularitățile metabolismului acizilor grași în miocard. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;2(54):78-83. ISSN:1857-0011.
- 182.TIMERCAN, T., TIMERCAN, V. Malondialdehyde variations in experimental myocardial infarction. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine. Collection of abstracts*. 2018;2(2):78-79. ISSN 2570-5911. doi:10.29256/v.02.02.2018.escbm69.
- 183.TIMERCAN, T. Current markers of myocardial ischemia: review article. *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. MJHS*. 2018;16(2):62-72. ISSN 2345-1467.
- 184.TINTIUC, D., BADAN, V., RAEVSCHI, E. et all. Biostatistica și metodologia cercetării științifice (suport de curs). Chisinau. 2011. pp 334.
- 185.POUYA, V.T., HASHEMY, I. et all. Serum Pro-Oxidant-Antioxidant Balance, Advanced Oxidized Protein Products (AOPP) and Protein Carbonyl in Patients With Stroke. *Razavi Int J Med Impresss*. 2016;4(2). doi:10.17795/rijm38203.
- 186.TREVISAN, M., BROWNE, R., RAM, M. et all. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol*. 2001;154(4):348-356. doi: 10.1093/aje/154.4.348. PMID: 11495858.
- 187.TURK, A., NUHOGLU, I., MENTESE, A. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde. *Retina*. 2011;31(3):602-608. doi:10.1097/IAE.0b013e3181ed8cd1. PMID:21273947.
- 188.VALKO, M., LEIBFRITZ, D., MONCOL, J. et all. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001. PMID:16978905.
- 189.VALKO, M., MORRIS, H., CRONIN, M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-1208. doi:10.2174/0929867053764635. PMID: 15892631.

190. VAN ANH TON NU, HAO TRAN et al. The Role of Plasma Lactate Dehydrogenase Testing in the Prediction of Severe Conditions in Newborn Infants: A Prospective Study. *Research and Reports in Neonatology*. 2020;10:31-35. doi:10.2147/RRN.S254500.
191. VAN KEULEN, B.J., ROMIJN, M. et al. Sex-specific differences in HPA axis activity in VLBW preterm newborns. *Endocr Connect*. 2021;10(2):214-219. doi:10.1530/EC-20-0587. PMID:33480864; PMCID:PMC7983523.
192. DARIO GOMEZ DE AGUERO, M.I., CALLEJON, A. et al. El Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar [Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia]. 2016;84(1):61.e1-9. doi:10.1016/j.anpedi.2015.04.020. PMID:26089228.
193. WAUER, R.R. et al. Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. 2005. ISBN 10: 3540201386.
194. WU, T. et al. Passive smoking, metabolic gene polymorphisms, and infant birth weight in a prospective cohort study of chinese women. *Am J Epidemiol*. – 2007;166(3):313–322. doi: 10.1093/aje/kwm090. Epub 2007 May 25. PMID: 17526865.
195. YAN, L.J. Protein redox modification as a cellular defense mechanism against tissue ischemic injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:343154. doi:10.1155/2014/343154. PMID:24883175; PMCID:PMC4026984.
196. ZEITLIN, P.L., NOGEE, L.M. Etiology of Bronchopulmonary Dysplasia: Before Birth. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2011;24(1):21-25. doi:10.1089/ped.2011.0074. PMID:35927855.
197. ŻURAWSKA-PŁAKSEJ, E., et al. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(9):819-827. doi:10.1007/s40618-014-0111-8. PMID: 24957167; PMCID: PMC4159601.
198. СТЕЛЬМАШУК, Т.В., МАТЫСКИНА, Н.В., БЕЛКИНА, А.В., ЛЕОНОВА, И.В. Анализ перинатальной патологии недоношенных с экстремально низкой массой тела. *Вопросы практической педиатрии*. 2010;5(1):79.
199. БЕЛЯЕВА, И.А, ДАВЫДОВА, И.В. Роль генетических факторов в формировании бронхолегочной дисплазии у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2012;4(5):5-9.
200. БОЙЦОВА, Е.В., БОГДАНОВА, А.В., ОВСЯННИКОВ, Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013;5(1):5-11.
201. Бронхолегочная дисплазия у детей. Научно-практическая программа. Москва. 2012;81с.
202. ВОЛОДИН, Н.Н. Бронхолегочная дисплазия. Методические рекомендации РГМУ. Москва. 2010:42-56.
203. ВОЛЯНИЮК, Е.В., Сафина, А.И. Респираторная патология у недоношенных детей в раннем возрасте. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):82-85.
204. ДАВЫДОВА, И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. д-ра мед.наук:14.00.09. Москва. 2010. 48 с.
205. КОРОЛЮК, М.А., ИВАНОВА, Л.И., МАЙОРОВА, И.Г., ТОКАРЕВ, В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. Дело*. 1988;1:16-19.

206. ОВСЯННИКОВ, Д.Ю., ДЕГТЯРЕВА, Е.А., ЗАЙЦЕВА, Н.О., ШОКИН, А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия*. 2013;92(5):32-39.
207. МАТЮШИН, Б.Н., ЛОГИНОВ, А.С., ТКАЧЕВ, В.Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении. *Лаб. дело*. 1991;10:30-33.
208. МЕТЕЛЬСКАЯ, В.А., ГУМАНОВА, Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. *Клин. лаб. д-ка*. 2005;6:15-18.
209. ОВСЯННИКОВ, Д.Ю., КУЗЬМЕНКО, Л.Г. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. *Руководство для практических врачей*. Москва. 2010. 152 с.
210. ОВСЯННИКОВ, Д.Ю., КУЗЬМЕНКО, Л.Г., ГЕРАСЬКИНА, В.П. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи детям и современные показатели летальности. *Педиатрия*. 2009;88(3):155.
211. СЕНАТОРОВА, А.С., ЛОГИНОВА, О.Л., ЧЕРНЕНКО, Л.Н., МУРАТОВ, Г.Р. Особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе. *Харьковский журнал. Здоровье ребенка*. 2011;3(30):33-36.
212. ПАВЛИНОВА, Е.Б., ГЕППЕ, Н.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Доктор. ру*. 2012;9:14-20.
213. ПОПОВА, Л.Н. Основные закономерности нарушений элементарного статуса, процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией: автореф. дис...канд. мед. наук: 14.03.03. Иркутск. 2013. 18 с.
214. САМОХИН, П.А., ЦВЕТКОВА, Ю.В. Морфологические проявления бронхолегочных дисплазий новорожденных и клеточное обновление в легких при ней. *Архив патологии*. – 2010;72(1):30-32.
215. СОРОКИНА, Т.Е., СМИРНОВ, И.Е., ИСАЕВА, Р.Б. Оксид азота при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2007;(5):51-54.
216. СТАРЕВСКАЯ, С.В., ИЛЬИНА, Н.А. Хронический бронхиолит как исход бронхолегочной дисплазии. *Невский радиологический форум: тез. докл.* 2009. 229.

ANEXE

Anexa 1 Valorile medii a parametrilor biochimici la copiii cu displazie bronhopulmonară

Marker	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>
APT, $\mu\text{M/L}$	Lot DBP (n=41)	138,2	38,8	30	130,6	216	117,2	Fstat = 269,7, Tstat = 16,4, p<0,0001
	Lot control (n=40)	28,4	14,3	11,7	26,8	109,1	24,6	
DAM, $\mu\text{M/L}$	Lot DBP (n=41)	33,1	8,9	18,3	31,8	55,4	25,4	Fstat = 42,32, Tstat = 6,5, p<0,0001
	Lot control (n=40)	20,4	8,2	12,9	19,1	66,8	17,3	
ON, $\mu\text{M/L}$	Lot DBP (n=41)	57,13	4,8	49,6	57,4	66,7	59,7	Fstat = 61,7, Tstat = 7,9, p<0,00001
	Lot control (n=40)	64,9	3,8	55,8	65,1	74,4	59,7	
AAT	Lot DBP (n=41)	159,2	32,6	101,6	159,8	262,8	145,6	Fstat = 200,9, Tstat = 14,2, p<0,00001
	Lot control (n=40)	263,1	32,7	186,9	265,4	314,3	255,2	
SOD, u/c	Lot DBP (n=41)	27,12	8,7	16,9	24,7	68,2	23,8	Fstat = 215,4, Tstat = 14,7, p<0,00001
	Lot control (n=40)	57,4	9,5	28,7	58,02	75,1	50,3	
CA T, $\mu\text{m/L}$	Lot DBP (n=41)	20,9	2,6	16,8	20,8	28,4	20,1	Fstat = 220,5, Tstat = 14,8, p<0,00001
	Lot control (n=40)	31,2	3,4	21,9	31,4	37,8	31,4	
AIM, $\mu\text{M/L}$	Lot DBP (n=41)	465,2	57,9	221,9	483,9	506,9	434,6	Fstat = 241,4, Tstat = 15,5, p<0,00001
	Lot control (n=40)	279,7	46,5	193,1	274,4	452,6	222,6	
LDH U/L	Copii cu DBP(n=41)	338,9	60,5	189,3	346,5	525,6	346,5	Fstat = 159,5, Tstat = 12,6, p<0,00001
	Lot control (n=40)	171,8	56,1	123,4	159,3	474,9	136,9	
LDH-L U/L	Lot cu DBP(n=41)	127,5	19,8	101,4	122,4	178,3	122,4	Fstat = 8,4, Tstat = 2,9, p<0,005
	Lot control (n=40)	138,4	12,7	111,9	136,3	174,9	129,4	
LDH-P U/L	Lot cu DBP(n=41)	190,6	33,8	143,6	193,1	297,1	153,5	Fstat = 8,4, Tstat = 2,9, p<0,005
	Lot control (n=40)	208,1	16,7	178,2	202,9	252,5	198,04	
PAB, u/c	Lot DBP (n=41)	99,6	15,8	65,8	101,8	140,3	76,4	Fstat = 134,03, Tstat = 11,6, p<0,00001
	Lot control (n=40)	140,3	15,2	105,9	140,7	176,8	131,7	
Zinc, $\mu\text{m/L}$	Lot DBP (n=41)	29,3	5,7	19,2	30,01	42	30,6	Fstat = 14,4, Tstat = 3,8,

	Lot control (n=40)	24,7	5,3	17,1	23,9	43,5	18,1	p<0,0003
Cupru, $\mu\text{M/L}$	Lot DBP (n=41)	16,3	2,9	10,03	16,14	25	12,28	Fstat = 80,5, Tstat = 8,97, p<0,00001
	Lot control (n=40)	11,65	1,41	9,14	11,75	18	12,22	
Fier, $\mu\text{M/L}$	Lot DBP (n=41)	9,06	2,17	7	8,3	20	7,88	Fstat = 132,9, Tstat = 11,53, p<0,00001
	Lot control (n=40)	14,7	2,15	9	14,78	20	13,45	
Calciu, mM/L	Lot DBP (n=41)	2,09	0,07	1,97	2,09	2,22	2,01	Fstat = 5,4, Tstat = 2,3, p<0,05
	Lot control (n=40)	2,13	0,07	1,98	2,14	2,31	2,07	
Mg, mM/L	Lot DBP (n=41)	0,8	0,06	0,6	0,8	0,9	0,8	Fstat = 54,8, Tstat = 7,4, p<0,00001
	Lot control (n=40)	0,69	0,07	0,6	0,7	0,9	0,6	

**Anexa 2 Corelațiile la copiii cu DBP și fără DBP
Vârsta (ani)**

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r_{xy}	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_{xy}	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_{xy}	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,105	p<0,513	41	0,210	p=0,193	40	0,184	p=0,099	81
Scorul Apgar la 1 min	0,256	p<0,111	40	0,071	p=0,664	40	0,093	p=0,411	80
Scorul Apgar la 5 min	0,251	p<0,118	40	0,148	p=0,368	39	0,128	p=0,259	79
Greutatea la naștere (gr)	-0,035	p<0,829	41	0,222	p=0,169	40	0,205	p=0,066	81
Talia la naștere (cm)	-0,029	p<0,857	41	0,197	p=0,223	40	0,169	p=0,131	81
Perimetrul cranian (cm)	-0,110	p<0,494	41	0,126	p=0,439	40	0,111	p=0,325	81
Perimetrul toracic (cm)	-0,065	p<0,684	41	0,201	p=0,213	40	0,138	p=0,220	81
Sarcina (a cîta la număr)	-0,054	p<0,735	41	-0,021	p=0,900	40	-0,035	p=0,753	81

Nașterea (a cîta la număr)	-0,080	p<0,621	41	0,013	p=0,937	40	-0,012	p=0,914	81
DAM, μM/L	-0,128	p<0,425	41	-0,122	p=0,458	39	-0,140	p=0,216	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	-0,069	p<0,670	41	-0,026	p=0,877	39	-0,109	p=0,334	80
Catalază, μm/L	-0,040	p<0,803	41	0,195	p=0,234	39	0,178	p=0,115	80
LDH, u/L	-0,212	p<0,184	41	-0,116	p=0,481	39	-0,146	p=0,197	80
LDH-L, u/L	-0,285	p<0,071	41	0,220	p=0,185	38	0,133	p=0,244	79
LDH-P, u/L	-0,252	p<0,112	41	0,050	p=0,761	39	0,044	p=0,699	80
AAT cu ABTS, μM/L	-0,070	p<0,664	41	0,187	p=0,254	39	0,167	p=0,140	80
SOD, u/c	0,048	p<0,767	41	0,237	p=0,146	39	0,189	p=0,093	80
Oxid nitric, μM/L	-0,105	p<0,515	41	-0,116	p=0,482	39	0,023	p=0,842	80
Calciu, mM/L	-0,078	p<0,627	41	0,217	p=0,185	39	0,173	p=0,124	80
Magneziu, mM/L	-0,087	p<0,590	41	-0,119	p=0,472	39	-0,145	p=0,198	80
Fier, μM/L	0,002	p<0,992	41	0,067	p=0,684	39	0,121	p=0,284	80
Cupru, μM/L	-0,114	p<0,479	41	-0,039	p=0,814	39	-0,100	p=0,376	80
Zinc, μM/L	-0,115	p<0,475	41	-0,040	p=0,807	39	-0,075	p=0,508	80
PAB, unități arbitrare	-0,066	p<0,680	41	0,092	p=0,578	39	0,129	p=0,253	80
AIM, μM/L	0,077	p<0,632	41	0,015	p=0,929	39	-0,096	p=0,397	80
CPAP, cite zile efectuate în total	0,587	p<0,075	10	0,622	p=0,055	10	,609**	p=0,004	20
VAP, cîte zile efectuate în total	0,500	p<0,312	6	-0,242	p=0,758	4	0,419	p=0,228	10
SpO2,%	-0,087	p<0,587	41	-,494**	p=0,001	40	-,327**	p=0,003	81
FR, r/min	-,370*	p<0,017	41	0,284	p<0,076	40	0,153	p<0,173	81

DAM,μM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N
Sarcina (a cîta la număr)	-0,103	p<0,523	41	0,187	p<0,254	39	0,117	p<0,300	80
Nașterea (a cîta la număr)	-0,068	p<0,671	41	0,231	p<0,157	39	0,128	p<0,256	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,150	p<0,355	40	0,085	p<0,607	39	-0,307	p<0,006	79
Scorul Apgar la 5 min	-0,271	p<0,090	40	-0,113	p<0,499	38	-0,420	p<0,000	78
V.G. la naștere (săptămîni)	0,002	p<0,990	41	-0,153	p<0,352	39	-0,039	p<0,002	80
Greutatea la naștere (gr)	0,130	p<0,420	41	-0,171	p<0,297	39	-0,299	p<0,007	80
Talia la naștere (cm)	0,112	p<0,485	41	-0,026	p<0,877	39	-0,242	p<0,031	80
Perimetrul cranian (cm)	-0,0045	p<0,779	41	-0,160	p<0,332	39	-0,294	p<0,008	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,037	p<0,819	41	-0,238	p<0,144	39	-0,243	p<0,030	80
CPAP, cite zile efectuate în total	-0,356	p<0,313	10	0,486	p<0,184	9	0,038	p<0,877	19
VAP, cite zile efectuate în total	-0,778	p<0,069	6	0,984	p<0,113	3	-0,226	p<0,559	9
SpO2,%	-0,149	p<0,354	41	0,078	p<0,639	39	-0,163	p<0,150	80
FR, r/min	0,273	p<0,085	41	-0,041	p<0,803	39	0,221	p<0,049	80
LDH, u/L	0,257	p<0,104	41	0,836	p<0,000	39	0,727	p<0,000	80
LDH-L, u/L	0,044	p<0,783	41	-0,134	p<0,424	38	-0,206	p<0,069	79
LDH-P, u/L	-0,022	p<0,889	41	0,433	p<0,006	39	-0,102	p<0,367	80
AIM, μM/L	0,309	p<0,049	41	0,497	p<0,001	39	0,672	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	0,038	p<0,031	41	0,882	p<0,000	39	0,691	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,024	p<0,882	41	-0,367	p<0,022	39	-0,483	p<0,000	80
AAT cu ABTS, μM/L	-0,172	p<0,282	41	-0,468	p<0,003	39	-0,640	p<0,000	80
SOD, u/c	-0,305	p<0,053	41	-0,494	p<0,001	39	-0,676	p<0,000	80
Catalază, μm/L	-0,190	p<0,235	41	-0,377	p<0,018	39	-0,631	p<0,000	80
PAB, unități	-0,335	p<0,032	41	-0,383	p<0,016	39	-0,649	p<0,000	80

arbitrare									
Calciu, mM/L	0,080	p<0,617	41	-0,295	p<0,068	39	-0,298	p<0,007	80
Magneziu, mM/L	0,163	p<0,309	41	0,189	p<0,248	39	0,493	p<0,000	80
Fier, μM/L	-0,249	p<0,116	41	-0,435	p<0,006	39	-0,638	p<0,000	80
Cupru, μM/L	0,123	p<0,442	41	0,764	p<0,000	39	0,599	p<0,000	80
Zinc, μM/L	0,146	p<0,361	41	-0,208	p<0,203	39	0,223	p<0,047	80

Activitate prooxidantă totală, μM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coeficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coeficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coeficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,173	p<0,280	41	-0,097	p<0,558	39	-0,488	p<0,000	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,222	p<0,169	40	0,113	p<0,495	39	-0,444	p<0,000	79
Scorul Apgar la 5 min	-0,243	p<0,131	40	-0,017	p<0,917	38	-0,478	p<0,000	78
Greutatea la naștere (gr)	-0,113	p<0,482	41	-0,206	p<0,209	39	-0,461	p<0,000	80
Talia la naștere (cm)	-0,192	p<0,230	41	-0,095	p<0,566	39	-0,475	p<0,000	80
Perimetrul cranian (cm)	-0,319	p<0,042	41	-0,156	p<0,344	39	-0,450	p<0,000	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,183	p<0,252	41	-0,214	p<0,191	39	-0,313	p<0,005	80
Sarcina (a cîta la număr)	0,049	p<0,762	41	0,105	p<0,524	39	0,167	p<0,139	80
Nașterea (a cîta la număr)	0,115	p<0,475	41	0,127	p<0,440	39	0,170	p<0,131	80
DAM, μM/L	0,338	p<0,031	41	0,882	p<0,000	39	0,691	p<0,000	80
Catalază, μM/L	-0,004	p<0,980	41	0,439	p<0,005	39	-0,790	p<0,000	80
LDH, u/L	0,261	p<0,100	41	0,806	p<0,000	39	0,824	p<0,000	80
LDH-L, u/L	0,007	p<0,963	41	-0,025	p<0,882	38	-0,284	p<0,011	79
LDH-P, u/L	-0,174	p<0,276	41	0,301	p<0,063	39	-0,322	p<0,004	80
AAT cu ABTS, μM/L	-0,404	p<0,009	41	-0,408	p<0,010	39	-0,842	p<0,000	80
SOD, u/c	-0,544	p<0,000	41	-0,435	p<0,006	39	-0,869	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,070	p<0,662	41	-0,413	p<0,009	39	-0,605	p<0,000	80
Calciu, mM/L	0,039	p<0,807	41	-0,367	p<0,022	39	-0,260	p<0,020	80
Magneziu, mM/L	0,602	p<0,000	41	0,181	p<0,270	39	0,721	p<0,000	80
Fier, μM/L	-0,164	p<0,306	41	-0,482	p<0,002	39	-0,766	p<0,000	80
Cupru, μM/L	0,404	p<0,009	41	0,774	p<0,000	39	0,783	p<0,000	80
Zinc, μM/L	0,417	p<0,007	41	-0,137	p<0,407	39	0,456	p<0,000	80

PAB, unități arbitrare	0,458	p<0,003	41	-0,435	p<0,006	39	-0,822	p<0,000	80
AIM, μM/L	0,452	p<0,003	41	0,563	p<0,000	39	0,874	p<0,000	80
CPAP, câte zile efectuate în total	0,438	p<0,205	10	-0,514	p<0,157	9	0,351	p<0,140	19
VAP, câte zile efectuate în total	0,372	p<0,468	6	-0,984	p<0,116	3	0,341	p<0,369	9
SpO ₂ , %	-0,183	p<0,253	41	0,106	p<0,522	39	-0,239	p<0,033	80
FR, r/min	0,479	p<0,002	41	-0,121	p<0,465	39	0,317	p<0,004	80

Catalază, μM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,214	p<0,179	41	0,296	p<0,067	38	0,448	p<0,000	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,151	p<0,354	40	-0,006	p<0,973	39	0,327	p<0,003	79
Scorul Apgar la 5 min	0,015	p<0,926	40	0,140	p<0,403	38	0,410	p<0,000	78
Greutatea la naștere (gr)	-0,244	p<0,124	41	0,245	p<0,133	39	0,428	p<0,000	80
Talia la naștere (cm)	-0,199	p<0,211	41	0,193	p<0,240	39	0,406	p<0,000	80
Perimetrul cranian (cm)	-0,265	p<0,094	41	0,195	p<0,233	39	0,310	p<0,005	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,150	p<0,351	41	0,356	p<0,026	39	0,265	p<0,017	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,183	p<0,251	41	-0,048	p<0,771	39	-0,191	p<0,090	80
Nașterea (a cîta la număr)	-0,181	p<0,257	41	-0,024	p<0,884	39	-0,165	p<0,144	80
DAM, μM/L	-0,190	p<0,235	41	-0,377	p<0,018	39	-0,631	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	-0,004	p<0,980	41	-0,439	p<0,005	39	-0,790	p<0,000	80
LDH, u/L	-0,221	p<0,165	41	-0,379	p<0,017	39	-0,796	p<0,000	80
LDH-L, u/L	-0,076	p<0,635	41	-0,226	p<0,172	38	0,216	p<0,056	79
LDH-P, u/L	0,302	p<0,055	41	-0,023	p<0,890	39	0,346	p<0,002	80
AAT cu ABTS, μM/L	0,329	p<0,036	41	0,113	p<0,494	39	0,789	p<0,000	80
SOD, u/c	0,307	p<0,051	41	0,302	p<0,062	39	0,820	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,435	p<0,004	41	0,244	p<0,134	39	0,703	p<0,000	80
Calciu, mM/L	-0,006	p<0,972	41	0,269	p<0,098	39	0,299	p<0,007	80
Magneziu,	-0,031	p<0,846	41	-0,047	p<0,775	39	-0,572	p<0,000	80

mM/L									
Fier, $\mu\text{M/L}$	0,119	$p<0,460$	41	0,293	$p<0,070$	39	0,752	$p<0,000$	80
Cupru, $\mu\text{M/L}$	-0,190	$p<0,234$	41	-0,276	$p<0,089$	39	-0,690	$p<0,000$	80
Zinc, $\mu\text{M/L}$	0,073	$p<0,649$	41	-0,028	$p<0,864$	39	-0,327	$p<0,0003$	80
PAB, unități arbitrare	0,201	$p<0,207$	41	0,166	$p<0,311$	39	0,744	$p<0,000$	80
AIM, $\mu\text{M/L}$	-0,441	$p<0,004$	41	-0,383	$p<0,016$	39	-0,851	$p<0,000$	80
CPAP, câte zile efectuate în total	0,063	$p<0,863$	10	-0,196	$p<0,613$	9	-0,172	$p<0,481$	19
VAP, câte zile efectuate în total	0,143	$p<0,786$	6	0,682	$p<0,523$	3	-0,099	$p<0,800$	9
SpO ₂ , %	0,094	$p<0,557$	41	-0,184	$p<0,262$	39	0,159	$p<0,158$	80
FR, r/min	0,150	$p<0,348$	41	0,132	$p<0,423$	39	-0,108	$p<0,340$	80

LDH, u/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,198	$p<0,214$	41	0,002	$p<0,992$	39	-0,347	$p<0,002$	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,299	$p<0,061$	40	0,209	$p<0,201$	39	-0,410	$p<0,000$	79
Scorul Apgar la 5 min	0,261	$p<0,103$	40	-0,029	$p<0,863$	38	-0,457	$p<0,000$	78
Greutatea la naștere (gr)	0,200	$p<0,209$	41	-0,009	$p<0,959$	39	-0,339	$p<0,002$	80
Talia la naștere (cm)	0,216	$p<0,175$	41	0,048	$p<0,773$	39	-0,312	$p<0,005$	80
Perimetrul cranian (cm)	0,158	$p<0,324$	41	-0,001	$p<0,996$	39	-0,262	$p<0,019$	80
Perimetrul toracic (cm)	0,277	$p<0,080$	41	-0,078	$p<0,635$	39	-0,138	$p<0,233$	80
Sarcina (a cîta la număr)	0,308	$p<0,050$	41	0,042	$p<0,799$	39	0,236	$p<0,035$	80
Nașterea (a cîta la număr)	0,244	$p<0,124$	41	0,100	$p<0,543$	39	0,213	$p<0,057$	80
DAM, $\mu\text{M/L}$	0,257	$p<0,104$	41	0,836	$p<0,000$	39	0,727	$p<0,000$	80
Activitate prooxidantă totală, $\mu\text{M/L}$	0,261	$p<0,100$	41	0,806	$p<0,000$	38	0,824	$p<0,000$	80
Catalază, $\mu\text{M/L}$	-0,221	$p<0,165$	41	-0,379	$p<0,017$	39	-0,796	$p<0,000$	80
LDH-L, u/L	-0,042	$p<0,792$	41	-0,119	$p<0,475$	38	-0,302	$p<0,007$	79
LDH-P, u/L	-0,086	$p<0,593$	41	0,489	$p<0,002$	39	-0,212	$p<0,060$	80
AAT cu ABTS,	-0,202	$p<0,206$	41	-0,475	$p<0,002$	39	-0,799	$p<0,000$	80

μM/L									
SOD, u/c	-0,498	p<0,001	41	-0,474	p<0,002	39	-0,848	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,469	p<0,002	41	-0,377	p<0,018	39	-0,734	p<0,000	80
Calciu, mM/L	-0,118	p<0,461	41	-0,346	p<0,031	39	-0,340	p<0,002	80
Magneziu, mM/L	0,094	p<0,560	41	0,296	p<0,068	39	0,615	p<0,000	80
Fier, μM/L	0,291	p<0,065	41	-0,461	p<0,003	39	-0,782	p<0,000	80
Cupru, μM/L	0,177	p<0,269	41	0,630	p<0,000	39	0,711	p<0,000	80
Zinc, μM/L	0,209	p<0,190	41	-0,076	p<0,647	39	0,362	p<0,001	80
PAB, unități arbitrare	-0,156	p<0,330	41	-0,401	p<0,011	39	-0,749	p<0,000	80
AIM, μM/L	0,540	p<0,000	41	0,507	p<0,001	39	0,864	p<0,000	80
CPAP, câte zile efectuate în total	-0,381	p<0,277	10	-0,296	p<0,439	9	-0,044	p<0,857	19
VAP, câte zile efectuate în total	-0,984	p<0,000	6	-0,947	p<0,208	3	-0,341	p<0,370	9
SpO2,%	-0,126	p<0,433	41	0,098	p<0,551	39	-0,192	p<0,088	80
FR, r/min	0,288	p<0,067	41	-0,057	p<0,732	39	0,239	p<0,033	80

LDH-L, u/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,111	p<0,489	41	-0,001	p<0,993	38	0,212	p<0,061	79
Scorul Apgar la 1 min	0,079	p<0,629	40	0,126	p<0,452	38	0,223	p<0,049	78
Scorul Apgar la 5 min	-0,029	p<0,857	40	0,098	p<0,564	37	0,157	p<0,174	77
Greutatea la naștere (gr)	0,088	p<0,586	41	0,075	p<0,656	38	0,214	p<0,058	79
Talia la naștere (cm)	0,129	p<0,423	41	0,029	p<0,862	38	0,225	p<0,046	79
Perimetrul cranian (cm)	-0,016	p<0,922	41	0,094	p<0,573	38	0,136	p<0,231	79
Perimetrul toracic (cm)	0,044	p<0,786	41	0,137	p<0,411	38	0,149	p<0,190	79
Sarcina (a cîta la număr)	0,131	p<0,416	41	0,139	p<0,404	38	0,072	p<0,526	79
Nașterea (a cîta la număr)	0,044	p<0,782	41	-0,007	p<0,968	38	-0,018	p<0,872	79
DAM, μM/L	0,044	p<0,783	41	-0,134	p<0,424	38	-0,206	p<0,069	79
Activitate prooxidantă	0,007	p<0,963	41	-0,025	p<0,882	38	0,072	p<0,011	79

totală, μM/L									
Catalază, μm/L	-0,076	p<0,635	41	-0,226	p<0,172	38	0,216	p<0,056	79
LDH, u/L	-0,042	p<0,792	41	-0,119	p<0,475	38	-0,302	p<0,007	79
LDH-P, u/L	0,024	p<0,879	41	-0,285	p<0,083	38	0,060	p<0,602	79
AAT cu ABTS, μM/L	0,078	p<0,629	41	0,154	p<0,355	38	0,326	p<0,003	79
SOD, u/c	0,236	p<0,137	41	0,082	p<0,623	38	0,359	p<0,001	79
Oxid nitric, μM/L	0,301	p<0,056	41	0,200	p<0,229	38	0,314	p<0,005	79
Calciu, mM/L	0,030	p<0,854	41	0,119	p<0,477	38	0,143	p<0,207	79
Magneziu, mM/L	0,003	p<0,985	41	-0,228	p<0,169	38	-0,273	p<0,015	79
Fier, μM/L	0,292	p<0,064	41	0,050	p<0,768	38	0,370	p<0,001	79
Cupru, μM/L	-0,003	p<0,984	41	-0,074	p<0,658	38	-0,244	p<0,030	79
Zinc, μM/L	0,226	p<0,156	41	-0,026	p<0,878	38	-0,013	p<0,910	79
PAB, unități arbitrare	-0,171	p<0,285	41	0,152	p<0,363	38	0,229	p<0,043	79
AIM, μM/L	-0,357	p<0,022	41	0,036	p<0,830	38	-0,387	p<0,000	79
CPAP, cite zile efectuate în total	-0,331	p<0,350	10	0,533	p<0,140	9	-0,256	p<0,290	19
VAP, câte zile efectuate în total	-0,415	p<0,413	6	-0,233	p<0,850	3	-0,397	p<0,291	9
SpO ₂ ,%	-0,071	p<0,659	41	0,002	p<0,989	38	0,033	p<0,771	79
FR, r/min	-0,038	p<0,813	41	0,086	p<0,608	38	-0,060	p<0,599	79

LDH-P, u/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,067	p<0,677	41	-0,152	p<0,356	39	0,152	p<0,179	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,182	p<0,262	40	0,085	p<0,606	39	0,035	p<0,758	79
Scorul Apgar la 5 min	-0,111	p<0,495	40	-0,105	p<0,529	38	0,055	p<0,635	78
Greutatea la naștere (gr)	0,072	p<0,655	41	0,063	p<0,704	39	0,197	p<0,079	80
Talia la naștere (cm)	0,100	p<0,536	41	0,154	p<0,349	39	0,239	p<0,033	80
Perimetrul cranian (cm)	0,162	p<0,311	41	0,048	p<0,773	39	0,231	p<0,040	80
Perimetrul toracic (cm)	0,182	p<0,255	41	0,020	p<0,905	39	0,210	p<0,061	80
Sarcina (a cîta la	-0,124	p<0,439	41	0,326	p<0,043	39	-0,037	p<0,741	80

număr)									
Nașterea (a cîta la număr)	-0,048	p<0,765	41	0,387	p<0,0,15	39	0,027	p<0,809	80
DAM, μM/L	-0,022	p<0,889	41	0,433	p<0,006	39	-0,102	p<0,367	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	-0,174	p<0,276	41	0,301	p<0,063	39	-0,322	p<0,004	80
Catalază, μm/L	0,302	p<0,055	41	-0,023	p<0,890	39	0,346	p<0,002	80
LDH, u/L	-0,086	p<0,593	41	0,489	p<0,002	39	-0,212	p<0,060	80
LDH-L, u/L	0,024	p<0,879	41	-0,285	p<0,083	38	0,060	p<0,602	79
AAT cu ABTS, μM/L	0,103	p<0,521	41	-0,502	p<0,001	39	0,222	p<0,047	80
SOD, u/c	0,114	p<0,479	41	-0,364	p<0,023	39	0,247	p<0,027	80
Oxid nitric, μM/L	0,239	p<0,132	41	-0,318	p<0,048	39	0,270	p<0,016	80
Calciu, mM/L	0,169	p<0,290	41	-0,049	p<0,768	39	0,168	p<0,136	80
Magneziu, mM/L	0,063	p<0,696	41	0,274	p<0,091	39	-0,110	p<0,331	80
Fier, μM/L	-0,097	p<0,544	41	-0,111	p<0,500	39	0,193	p<0,086	80
Cupru, μM/L	-0,131	p<0,414	41	0,411	p<0,009	39	-0,244	p<0,029	80
Zinc, μM/L	0,035	p<0,829	41	-0,140	p<0,396	39	-0,136	p<0,228	80
PAB, unități arbitrare	0,200	p<0,211	41	-0,366	p<0,022	39	0,263	p<0,018	80
AIM, μM/L	-0,097	p<0,546	41	0,126	p<0,443	39	-0,289	p<0,009	80
CPAP, cite zile efectuate în total	0,018	p<0,961	10	0,224	p<0,562	9	-0,010	p<0,969	19
VAP, cite zile efectuate în total	0,009	p<0,987	6	0,938	p<0,226	3	0,019	p<0,961	9
SpO2,%	0,135	p<0,401	41	-0,170	p<0,302	39	0,097	p<0,390	80
FR, r/min	-0,028	p<0,860	41	0,130	p<0,431	39	-0,045	p<0,694	80

AAT cu ABTS, μM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coeficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coeficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coeficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,083	p<0,607	41	0,163	p<0,322	39	0,430	p<0,000	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,128	p<0,430	40	-0,140	p<0,396	39	0,306	p<0,006	79
Scorul Apgar la 5 min	-0,050	p<0,760	40	0,066	p<0,693	38	0,381	p<0,001	78
Greutatea la naștere (gr)	-0,215	p<0,176	41	0,077	p<0,642	39	0,371	p<0,001	80
Talia la	-0,152	p<0,341	41	0,002	p<0,992	39	0,359	p<0,001	80

naștere (cm)									
Perimetrul cranian (cm)	-0,181	p<0,258	41	0,028	p<0,864	39	0,278	p<0,013	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,072	p<0,654	41	-0,018	p<0,913	39	0,197	p<0,080	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,136	p<0,398	41	-0,121	p<0,463	39	-0,202	p<0,073	80
Nașterea (a cîta la număr)	-0,120	p<0,455	41	-0,207	p<0,206	39	-0,197	p<0,079	80
DAM, μM/L	-0,172	p<0,282	41	-0,468	p<0,003	39	-0,640	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	-0,404	p<0,009	41	-0,408	p<0,010	39	-0,842	p<0,000	80
Catalază, μm/L	0,329	p<0,036	41	0,113	p<0,494	39	0,789	p<0,000	80
LDH, u/L	-0,202	p<0,206	41	-0,475	p<0,002	39	-0,799	p<0,000	80
LDH-L, u/L	0,078	p<0,629	41	0,154	p<0,355	38	0,326	p<0,003	79
LDH-P, u/L	0,103	p<0,521	41	-0,505	p<0,001	39	0,222	p<0,047	80
SOD, u/c	0,599	p<0,000	41	0,576	p<0,000	39	0,889	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,012	p<0,939	41	0,510	p<0,001	39	0,661	p<0,000	80
Calciu, mM/L	-0,173	p<0,279	41	0,164	p<0,319	39	0,221	p<0,049	80
Magneziu, mM/L	-0,518	p<0,001	41	-0,231	p<0,156	39	-0,696	p<0,000	80
Fier, μM/L	0,143	p<0,373	41	0,401	p<0,011	39	0,763	p<0,000	80
Cupru, μM/L	-0,345	p<0,027	41	-0,519	p<0,001	39	-0,750	p<0,000	80
Zinc, μM/L	-0,480	p<0,002	41	0,228	p<0,163	39	-0,402	p<0,000	80
PAB, unități arbitrare	0,484	p<0,001	41	0,588	p<0,000	39	0,848	p<0,000	80
AIM, μM/L	-0,495	p<0,001	41	0,010	p<0,952	39	-0,812	p<0,000	80
CPAP, cite zile efectuate în total	-0,390	p<0,265	10	-0,202	p<0,602	9	-0,340	p<0,154	19
VAP, cite zile efectuate în total	-0,441	p<0,382	6	-0,510	p<0,659	3	-0,379	p<0,315	9
SpO2,%	-0,005	p<0,973	41	0,132	p<0,424	39	0,222	p<0,048	80
FR, r/min	-0,083	p<0,604	41	-0,103	p<0,534	39	-0,222	p<0,048	80

SOD, u/c

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,091	p<0,572	41	0,229	p<0,160	39	0,449	p<0,000	80
Scorul Apgar la 1 min	0,037	p<0,822	40	-0,120	p<0,466	39	0,366	p<0,001	79
Scorul	0,076	p<0,639	40	0,021	p<0,901	38	0,415	p<0,000	78

Apgar la 5 min									
Greutatea la naștere (gr)	-0,162	p<0,313	41	0,091	p<0,580	39	0,393	p<0,000	80
Talia la naștere (cm)	-0,100	p<0,563	41	-0,104	p<0,530	39	0,354	p<0,001	80
Perimetrul cranian (cm)	-0,146	p<0,363	41	0,029	p<0,861	39	0,294	p<0,008	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,162	p<0,313	41	0,108	p<0,513	39	0,201	p<0,074	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,031	p<0,847	41	0,005	p<0,976	39	-0,143	p<0,206	80
Nașterea (a cîta la număr)	-0,111	p<0,489	41	-0,039	p<0,814	39	-0,155	p<0,171	80
DAM, μM/L	-0,305	p<0,053	41	-0,494	p<0,003-1	39	-0,676	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	-0,544	p<0,000	41	-0,435	p<0,006	39	-0,869	p<0,000	80
Catalază, μm/L	0,307	p<0,051	41	0,302	p<0,062	39	0,820	p<0,000	80
LDH, u/L	-0,498	p<0,001	41	0,474	p<0,002	39	-0,848	p<0,000	80
LDH-L, u/L	0,236	p<0,137	41	0,082	p<0,623	38	0,359	p<0,001	79
LDH-P, u/L	0,114	p<0,479	41	-0,364	p<0,023	39	0,247	p<0,027	80
AAT cu ABTS, μM/L	0,599	p<0,000	41	0,576	p<0,000	39	0,889	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,322	p<0,040	41	0,376	p<0,018	39	0,707	p<0,000	80
Calciu, mM/L	-0,153	p<0,339	41	0,130	p<0,430	39	0,223	p<0,047	80
Magneziu, mM/L	-0,508	p<0,001	41	0,332	p<0,039	39	-0,716	p<0,000	80
Fier, μM/L	0,136	p<0,395	41	0,481	p<0,002	39	0,781	p<0,000	80
Cupru, μM/L	0,461	p<0,002	41	-0,478	p<0,002	39	-0,773	p<0,000	80
Zinc, μM/L	-0,352	p<0,024	41	0,062	p<0,706	39	-0,404	p<0,000	80
PAB, unități arbitrare	0,468	p<0,002	41	0,444	p<0,005	39	0,827	p<0,000	80
AIM, μM/L	-0,829	p<0,000	41	-0,383	p<0,016	39	-0,905	p<0,000	80
CPAP, cite zile efectuate în total	-0,110	p<0,763	10	-0,005	p<0,990	9	-0,206	p<0,398	19
VAP, cite zile efectuate în total	-0,355	p<0,490	6	-0,273	p<0,824	3	-0,268	p<0,485	9
SpO2,%	0,099	p<0,538	41	-0,158	p<0,336	39	0,173	p<0,125	80
FR, r/min	-0,377	p<0,015	41	0,055	p<0,738	39	-0,255	p<0,023	80

Oxid nitric, $\mu\text{M/L}$

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coeficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coeficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coeficient de corelație r_s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,139	p<0,386	41	-0,074	p<0,653	39	0,255	p<0,022	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,032	p<0,844	40	-0,354	p<0,027	39	0,200	p<0,077	79
Scorul Apgar la 5 min	0,014	p<0,930	40	-0,088	p<0,599	38	0,289	p<0,010	78
Greutatea la naștere (gr)	-0,117	p<0,465	41	-0,056	p<0,734	39	0,257	p<0,021	80
Talia la naștere (cm)	-0,060	p<0,708	41	-0,131	p<0,426	39	0,254	p<0,023	80
Perimetrul cranian (cm)	-0,254	p<0,110	41	-0,215	p<0,188	39	0,090	p<0,429	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,187	p<0,242	41	-0,081	p<0,623	39	0,068	p<0,549	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,030	p<0,854	41	-0,173	p<-0,292	39	-0,172	p<0,128	80
Nașterea (a cîta la număr)	0,020	p<0,903	41	-0,150	p<0,361	39	-0,125	p<0,268	80
DAM, $\mu\text{M/L}$	0,024	p<0,882	41	-0,367	p<0,022	39	-0,483	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, $\mu\text{M/L}$	0,070	p<0,662	41	-0,413	p<0,009	39	-0,605	p<0,000	80
Catalază, $\mu\text{M/L}$	0,435	p<0,004	41	0,244	p<0,134	39	0,703	p<0,000	80
LDH, u/L	0,469	p<0,002	41	-0,377	p<0,018	39	-0,734	p<0,000	80
LDH-L, u/L	0,301	p<0,056	41	-0,200	p<0,229	38	0,314	p<0,0005	79
LDH-P, u/L	0,239	p<0,132	41	-0,318	p<0,048	39	0,270	p<0,016	80
AAT cu ABTS, $\mu\text{M/L}$	0,012	p<0,939	41	0,510	p<0,001	39	0,661	p<0,000	80
SOD, u/c	0,322	p<0,040	41	0,376	p<0,018	39	0,707	p<0,000	80
Calciu, mM/L	-0,003	p<0,984	41	-0,025	p<0,880	39	0,168	p<0,137	80
Magneziu, mM/L	0,098	p<0,544	41	-0,039	p<0,812	39	-0,415	p<0,000	80
Fier, $\mu\text{M/L}$	0,338	p<0,030	41	0,069	p<0,674	39	0,634	p<0,000	80
Cupru, $\mu\text{M/L}$	-0,050	p<0,754	41	-0,370	p<0,020	39	-0,552	p<0,000	80
Zinc, $\mu\text{M/L}$	0,311	p<0,048	41	-0,026	p<0,877	39	-0,144	p<0,203	80
PAB, unități arbitrare	-0,130	p<0,417	41	0,299	p<0,065	39	0,559	p<0,000	80
AIM, $\mu\text{M/L}$	-0,544	p<0,000	41	-0,235	p<0,149	39	-0,741	p<0,000	80
CPAP, cite zile efectuate în	-0,035	p<0,924	10	-0,131	p<0,738	9	-0,182	p<0,457	19

total									
VAP, câte zile efectuate în total	-0,120	p<0,821	6	-0,959	p<0,184	3	-0,251	p<0,514	9
SpO2,%	0,216	p<0,174	41	0,136	p<0,408	39	0,278	p<0,013	80
FR, r/min	-0,040	p<0,805	41	-0,148	p<0,367	39	-0,200	p<0,075	80

Calciu, mM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,132	p<0,411	41	0,243	p<0,137	39	0,284	p<0,011	80
Scorul Apgar la 1 min	0,103	p<0,529	40	0,242	p<0,137	39	0,240	p<0,033	79
Scorul Apgar la 5 min	0,068	p<0,675	40	0,107	p<0,523	38	0,190	p<0,096	78
Greutatea la naștere (gr)	0,136	p<0,395	41	0,312	p<0,053	39	0,320	p<0,004	80
Talia la naștere (cm)	0,031	p<0,849	41	0,294	p<0,070	39	0,255	p<0,022	80
Perimetrul cranian (cm)	0,094	p<0,560	41	0,288	p<0,075	39	0,257	p<0,021	80
Perimetrul toracic (cm)	0,028	p<0,862	41	0,133	p<0,420	39	0,133	p<0,240	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,145	p<0,364	41	-0,206	p<0,207	39	-0,208	p<0,064	80
Nașterea (a cîta la număr)	-0,187	p<0,241	41	-0,227	p<0,165	39	-0,231	p<0,039	80
DAM, μM/L	-0,080	p<0,617	41	-0,295	p<0,068	39	-0,298	p<0,007	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	0,039	p<0,807	41	0,367	p<0,022	39	-0,260	p<0,020	80
Catalază, μm/L	-0,006	p<0,972	41	0,269	p<0,098	39	0,299	p<0,007	80
LDH, u/L	-0,118	p<0,461	41	-0,346	p<0,031	39	-0,340	p<0,002	80
LDH-L, u/L	0,030	p<0,854	41	0,119	p<0,477	38	0,143	p<0,207	79
LDH-P, u/L	0,169	p<0,290	41	-0,049	p<0,768	39	0,168	p<0,136	80
AAT cu ABTS, μM/L	-0,173	p<0,279	41	0,164	p<0,319	39	0,221	p<0,049	80
SOD, u/c	-0,153	p<0,339	41	0,130	p<0,430	39	0,223	p<0,047	80
Oxid nitric, μM/L	-0,003	p<0,984	41	-0,025	p<0,880	39	0,168	p<0,137	80
Magneziu, mM/L	0,355	p<0,023	41	0,053	p<0,748	39	-0,026	p<0,822	80
Fier, μM/L	-0,065	p<0,685	41	0,098	p<0,551	39	0,218	p<0,052	80
Cupru, μM/L	0,285	p<0,071	41	-0,260	p<0,110	39	-0,120	p<0,290	80
Zinc, μM/L	0,263	p<0,096	41	-0,020	p<0,905	39	0,013	p<0,908	80
PAB,	-0,231	p<0,146	41	0,214	p<0,191	39	0,200	p<0,075	80

unități arbitrare									
AIM, μM/L	0,042	p<0,792	41	-0,141	p<0,392	39	-0,247	p<0,027	80
CPAP, cite zile efectuate în total	-0,111	p<0,759	10	-0,015	p<0,970	9	-0,103	p<0,674	19
VAP, cite zile efectuate în total	-0,027	p<0,960	6	0,941	p<0,220	3	0,069	p<0,860	9
SpO ₂ ,%	0,069	p<0,666	41	-0,199	p<0,223	39	-0,005	p<0,962	80
FR, r/min	0,010	p<0,951	41	0,365	p<0,022	39	0,120	p<0,290	80

Magneziu, mM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,072	p<0,653	41	0,165	p<0,316	39	-0,282	p<0,011	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,077	p<0,639	40	0,361	p<0,024	39	-0,216	p<0,056	79
Scorul Apgar la 5 min	-0,159	p<0,328	40	0,348	p<0,032	38	-0,268	p<0,018	78
Greutatea la naștere (gr)	-0,019	p<0,908	41	0,096	p<0,562	39	-0,268	p<0,016	80
Talia la naștere (cm)	-0,093	p<0,565	41	0,210	p<0,199	39	-0,259	p<0,020	80
Perimetrul cranian (cm)	-0,082	p<0,610	41	0,214	p<0,192	39	-0,205	p<-0,068	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,067	p<0,676	41	0,106	p<0,519	39	-0,163	p<0,149	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,031	p<0,847	41	0,088	p<0,592	39	0,124	p<0,271	80
Nașterea (a cîta la număr)	0,088	p<0,584	41	0,091	p<0,584	39	0,154	p<0,173	80
DAM, μM/L	0,163	p<0,309	41	0,189	p<0,248	39	0,493	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	0,602	p<0,000	41	0,181	p<0,270	39	0,721	p<0,000	80
Catalază, μM/L	-0,031	p<0,846	41	-0,047	p<0,775	39	-0,572	p<0,000	80
LDH, u/L	0,094	p<0,560	41	0,296	p<0,068	39	0,615	p<0,000	80
LDH-L, u/L	0,003	p<0,985	41	-0,228	p<0,169	38	-0,273	p<0,0015	79
LDH-P, u/L	0,063	p<0,696	41	0,274	p<0,091	39	-0,110	p<0,331	80
AAT cu ABTS, μM/L	-0,518	p<0,001	41	-0,231	p<0,156	39	-0,696	p<0,000	80
SOD, u/c	-0,508	p<0,001	41	-0,332	p<0,039	39	-0,716	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,098	p<0,544	41	-0,039	p<0,812	39	-0,416	p<0,000	80
Calciu,	0,355	p<0,023	41	0,053	p<0,748	39	-0,026	p<0,822	80

mM/L									
Fier, $\mu\text{M/L}$	0,081	$p < 1,613$	41	-0,161	$p < 0,326$	39	-0,534	$p < 0,000$	80
Cupru, $\mu\text{M/L}$	0,415	$p < 0,007$	41	0,429	$p < 0,006$	39	0,670	$p < 0,000$	80
Zinc, $\mu\text{M/L}$	0,705	$p < 0,000$	41	0,036	$p < 0,828$	39	0,509	$p < 0,000$	80
PAB, unități arbitrare	-0,606	$p < 0,000$	41	-0,138	$p < 0,401$	39	-0,683	$p < 0,000$	80
AIM, $\mu\text{M/L}$	0,362	$p < 0,020$	41	0,204	$p < 0,213$	39	0,669	$p < 0,000$	80
CPAP, câte zile efectuate în total	0,584	$p < 0,076$	10	-0,664	$p < 0,051$	9	0,271	$p < 0,261$	19
VAP, câte zile efectuate în total	0,989	$p < 0,000$	6	0,365	$p < 0,762$	3	0,519	$p < 0,152$	9
SpO ₂ , %	0,028	$p < 0,864$	41	0,063	$p < 0,703$	39	-0,109	$p < 0,337$	80
FR, r/min	0,142	$p < 0,377$	41	0,010	$p < 0,954$	39	0,186	$p < 0,098$	80

Fier, $\mu\text{M/L}$

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r_s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,050	$p < 0,757$	41	0,107	$p < 0,518$	39	0,400	$p < 0,000$	80
Scorul Apgar la 1 min	0,187	$p < 0,248$	40	-0,027	$p < 0,871$	39	0,396	$p < 0,000$	79
Scorul Apgar la 5 min	0,149	$p < 0,358$	40	0,117	$p < 0,485$	38	0,428	$p < 0,000$	78
Greutatea la naștere (gr)	-0,137	$p < 0,392$	41	0,171	$p < 0,298$	39	0,387	$p < 0,000$	80
Talia la naștere (cm)	-0,105	$p < 0,515$	41	0,065	$p < 0,696$	39	0,356	$p < 0,001$	80
Perimetrul cranian (cm)	-0,048	$p < 0,765$	41	0,266	$p < 0,101$	39	0,349	$p < 0,002$	80
Perimetrul toracic (cm)	-0,106	$p < 0,509$	41	0,310	$p < 0,055$	39	0,241	$p < 0,031$	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,142	$p < 0,376$	41	0,338	$p < 0,036$	39	-0,077	$p < 0,499$	80
Nașterea (a cîta la număr)	-0,108	$p < 0,503$	41	0,192	$p < 0,242$	39	-0,092	$p < 0,418$	80
DAM, $\mu\text{M/L}$	-0,249	$p < 0,116$	41	-0,435	$p < 0,006$	39	-0,638	$p < 0,000$	80
Activitate prooxidantă totală, $\mu\text{M/L}$	-0,164	$p < 0,306$	41	-0,482	$p < 0,002$	39	-0,766	$p < 0,000$	80
Catalază, $\mu\text{M/L}$	0,119	$p < 0,460$	41	0,293	$p < 0,070$	39	0,752	$p < 0,000$	80
LDH, u/L	-0,291	$p < 0,065$	41	-0,461	$p < 0,003$	39	-0,782	$p < 0,000$	80
LDH-L, u/L	0,292	$p < 0,064$	41	0,050	$p < 0,768$	38	0,370	$p < 0,001$	79
LDH-P, u/L	-0,097	$p < 0,544$	41	-0,111	$p < 0,500$	39	0,193	$p < 0,086$	80
AAT cu ABTS,	0,143	$p < 0,373$	41	0,401	$p < 0,011$	39	0,763	$p < 0,000$	80

μM/L									
SOD, u/c	0,136	p<0,395	41	0,481	p<0,002	39	0,781	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,338	p<0,030	41	0,069	p<0,674	39	0,634	p<0,000	80
Calciu, mM/L	-0,065	p<0,685	41	0,098	p<0,551	39	0,218	p<0,052	80
Magneziu, mM/L	0,081	p<0,613	41	-0,161	p<0,326	39	-0,534	p<0,000	80
Cupru, μM/L	-0,028	p<0,864	41	-0,372	p<0,020	39	-0,627	p<0,000	80
Zinc, μM/L	0,216	p<0,174	41	0,190	p<0,247	39	-0,195	p<0,082	80
PAB, unități arbitrare	-0,208	p<0,192	41	0,372	p<0,020	39	0,660	p<0,000	80
AIM, μM/L	0,384	p<0,013	41	-0,201	p<0,220	39	-0,784	p<0,000	80
CPAP, cite zile efectuate în total	0,263	p<0,462	10	-0,143	p<0,713	9	-0,106	p<0,667	19
VAP, câte zile efectuate în total	0,491	p<0,322	6	0,990	p<0,091	3	0,085	p<0,827	9
SpO ₂ ,%	0,105	p<0,515	41	-0,131	p<0,425	39	0,168	p<0,135	80
FR, r/min	-0,141	p<0,378	41	-0,101	p<0,539	39	-0,235	p<0,036	80

Cupru, μM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,086	p<0,593	41	-0,111	p<0,500	39	-0,335	p<0,002	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,125	p<0,444	40	0,243	p<0,136	39	-0,340	p<0,002	79
Scorul Apgar la 5 min	-0,123	p<0,450	40	0,163	p<0,329	38	-0,365	p<0,001	78
Greutatea la naștere (gr)	0,098	p<0,541	41	-0,245	p<0,133	39	-0,352	p<0,001	80
Talia la naștere (cm)	0,032	p<0,840	41	-0,054	p<0,745	39	-0,330	p<0,003	80
Perimetrul cranian (cm)	0,085	p<0,595	41	-0,208	p<0,203	39	-0,268	p<0,016	80
Perimetrul toracic (cm)	0,043	p<0,790	41	-0,214	p<0,190	39	-0,201	p<0,074	80
Sarcina (a cîta la număr)	0,139	p<0,385	41	0,163	p<0,321	39	0,210	p<0,061	80
Nașterea (a cîta la număr)	0,191	p<0,233	41	0,130	p<0,429	39	0,213	p<0,058	80
DAM, μM/L	0,123	p<0,442	41	0,764	p<0,000	39	0,599	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală,	0,404	p<0,009	41	0,774	p<0,000	38	0,783	p<0,000	80

μM/L									
Catalază, μm/L	-0,190	p<0,234	41	-0,276	p<0,089	39	-0,690	p<0,000	80
LDH, u/L	0,177	p<0,269	41	0,630	p<0,000	39	0,711	p<0,000	79
LDH-L, u/L	-0,003	p<0,984	41	-0,074	p<0,658	38	-0,244	p<0,030	80
LDH-P, u/L	-0,131	p<0,414	41	0,411	p<0,009	39	-0,244	p<0,029	80
AAT cu ABTS, μM/L	0,345	p<0,027	41	-0,519	p<0,001	39	-0,750	p<0,000	80
SOD, u/c	0,461	p<0,002	41	-0,478	p<0,002	39	-0,773	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	-0,050	p<0,754	41	-0,370	p<0,020	39	-0,552	p<0,000	80
Calciu, mM/L	0,285	p<0,071	41	-0,260	p<0,110	39	-0,120	p<0,290	80
Magneziu, mM/L	0,415	p<0,007	41	0,429	p<0,006	39	0,670	p<0,000	80
Fier, μM/L	-0,028	p<0,864	41	-0,372	p<0,020	39	-0,627	p<0,000	80
Zinc, μM/L	0,522	p<0,000	41	-0,250	p<0,1124	39	0,457	p<0,000	80
PAB, unități arbitrare	-0,277	p<0,080	41	-0,335	p<0,037	39	-0,692	p<0,000	80
AIM, μM/L	0,276	p<0,081	41	0,309	p<0,056	39	0,722	p<0,000	80
CPAP, cite zile efectuate în total	-0,152	p<0,674	10	-0,228	p<0,554	9	0,054	p<0,825	19
VAP, cite zile efectuate în total	-0,616	p<0,193	6	1,000	p<0,005	3	-0,205	p<0,596-	9
SpO ₂ ,%	-0,069	p<0,666	41	-0,074	p<0,654	39	-0,205	p<0,068	80
FR, r/min	0,076	p<0,639	41	0,017	p<0,920	39	0,184	p<0,103	80

Zinc, μM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,129	p<0,422	41	0,348	p<0,030	39	-0,005	p<0,963	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,076	p<0,643	40	0,106	p<0,519	39	-0,184	p<0,105	79
Scorul Apgar la 5 min	-0,091	p<0,577	40	0,292	p<0,075	38	-0,153	p<0,183	78
Greutatea la naștere (gr)	0,157	p<0,327	41	0,340	p<0,034	39	0,023	p<0,838	80
Talia la naștere (cm)	0,112	p<0,486	41	0,248	p<0,1129	39	-0,039	p<0,729	80
Perimetrul cranian (cm)	0,051	p<0,751	41	0,185	p<0,260	39	-0,056	p<0,619	80
Perimetrul toracic (cm)	0,042	p<0,794	41	0,230	p<0,159	39	-0,001	p<0,990	80
Sarcina (a cîta la număr)	0,196	p<0,220	41	-0,108	p<0,512	39	0,115	p<0,311	80

Nașterea (a cîta la număr)	0,228	p<0,151	41	-0,053	p<0,748	39	0,151	p<0,182	80
DAM, μM/L	0,146	p<0,361	41	-0,208	p<0,203	39	0,223	p<0,047	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	0,417	p<0,007	41	-0,137	p<0,407	39	0,456	p<0,000	80
Catalază, μm/L	0,073	p<0,649	41	-0,028	p<0,864	39	-0,327	p<0,003	80
LDH, u/L	0,209	p<0,190	41	-0,076	p<0,647	39	0,362	p<0,001	80
LDH-L, u/L	0,226	p<0,156	41	-0,026	p<0,878	38	-0,013	p<0,910	79
LDH-P, u/L	0,035	p<0,829	41	-0,140	p<0,396	39	-0,136	p<0,228	80
AAT cu ABTS, μM/L	-0,480	p<0,002	41	0,228	p<0,163	39	-0,402	p<0,000	80
SOD, u/c	-0,352	p<0,024	41	0,062	p<0,706	39	-0,404	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	0,311	p<0,048	41	-0,026	p<0,877	39	-0,144	p<0,203	80
Calciu, mM/L	0,263	p<0,096	41	-0,020	p<0,905	39	0,013	p<0,908	80
Magneziu, mM/L	0,705	p<0,000	41	0,036	p<0,828	39	0,509	p<0,000	80
Fier, μM/L	0,216	p<0,174	41	0,190	p<0,247	39	-0,195	p<0,082	80
Cupru, μM/L	0,522	p<0,000	41	-0,250	p<0,124	39	0,457	p<0,000	80
PAB, unități arbitrare	-0,572	p<0,000	41	0,063	p<0,705	39	-0,467	p<0,000	80
AIM, μM/L	0,091	p<0,573	41	0,056	p<0,734	39	0,373	p<0,001	80
CPAP, cite zile efectuate în total	0,210	p<0,561	10	-0,175	p<0,653	9	0,213	p<0,381	19
VAP, cite zile efectuate în total	-0,513	p<0,298	6	-0,080	p<0,949	3	-0,052	p<0,895	9
SpO ₂ , %	0,220	p<0,166	41	0,071	p<0,668	39	0,046	p<0,686	80
FR, r/min	-0,013	p<0,936	41	-0,111	p<0,500	39	0,027	p<0,815	80

PAB, unități arbitrare

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	-0,042	p<0,793	41	0,388	p<0,015	39	0,472	p<0,000	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,100	p<0,541	40	0,140	p<0,396	39	0,341	p<0,002	79
Scorul Apgar la 5 min	0,080	p<0,622	40	0,260	p<0,116	38	0,435	p<0,000	78
Greutatea la naștere (gr)	-0,150	p<0,349	41	0,265	p<0,103	39	0,411	p<0,000	80
Talia la naștere (cm)	-0,056	p<0,728	41	0,297	p<0,066	39	0,428	p<0,000	80
Perimetrul	0,065	p<0,685	40	0,366	p<0,022	39	0,408	p<0,000	80

cranian (cm)									
Perimetrul toracic (cm)	0,022	p<0,889	41	0,305	p<0,059	39	0,284	p<0,011	80
Sarcina (a cîta la număr)	-0,145	p<0,364	41	-0,054	p<0,745	39	-0,188	p<0,095	80
Nașterea (a cîta la număr)	-0,131	p<0,415	41	-0,128	p<0,438	39	-0,185	p<0,101	80
DAM, μM/L	-0,335	p<0,032	41	-0,383	p<0,016	39	-0,649	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	-0,458	p<0,003	41	-0,435	p<0,006	39	-0,8222	p<0,000	80
Catalază, μm/L	0,201	p<0,207	41	0,166	p<0,311	39	0,744	p<0,000	80
LDH, u/L	-0,156	p<0,330	41	-0,401	p<0,011	39	-0,749	p<0,000	80
LDH-L, u/L	-0,171	p<0,285	41	0,152	p<0,363	38	0,229	p<0,043	79
LDH-P, u/L	0,200	p<0,211	41	-0,366	p<0,022	39	0,263	p<0,018	80
AAT cu ABTS, μM/L	0,484	p<0,001	41	0,588	p<0,000	39	0,848	p<0,000	80
SOD, u/c	0,468	p<0,002	41	0,444	p<0,005	39	0,827	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	-0,130	p<0,417	41	0,299	p<0,065	39	0,559	p<0,000	80
Calciu, mM/L	-0,231	p<0,146	41	0,214	p<0,191	39	0,200	p<0,075	80
Magneziu, mM/L	-0,606	p<0,000	41	-0,138	p<0,401	39	-0,683	p<0,000	80
Fier, μM/L	-0,208	p<0,192	41	0,372	p<0,020	39	0,660	p<0,000	80
Cupru, μM/L	-0,277	p<0,080	41	-0,335	p<0,037	39	-0,692	p<0,000	80
Zinc, μM/L	-0,572	p<0,000	41	0,063	p<0,705	39	-0,467	p<0,000	80
AIM, μM/L	-0,269	p<0,090	41	-0,088	p<0,593	39	-0,753	p<0,000	80
CPAP, cite zile efectuate în total	-0,582	p<0,078	10	-0,478	p<0,193	9	-0,458	p<0,049	19
VAP, cite zile efectuate în total	-0,402	p<0,429	6	-0,807	p<0,402	3	-0,395	p<0,293	9
SpO ₂ , %	0,173	p<0,279	41	0,175	p<0,286	39	0,280	p<0,012	80
FR, r/min	-0,207	p<0,193	41	-0,008	p<0,960	39	-0,230	p<0,040	80

AIM, μM/L

Indice	Lot cu DBP			Lot fără DBP			Corelație generală		
	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N	Coefficient de corelație r _s	Veridicitate p	N
V.G. la naștere (săptămîni)	0,024	p<0,881	41	-0,057	p<0,730	39	-0,429	p<0,000	80
Scorul Apgar la 1 min	-0,124	p<0,446	40	0,030	p<0,857	39	-0,408	p<0,000	79
Scorul Apgar la 5	-0,150	p<0,354	40	-0,085	p<0,611	38	-0,447	p<0,000	78

min									
Greutatea la naștere (gr)	0,021	p<0,898	41	0,033	p<0,840	39	-0,395	p<0,000	80
Talia la naștere (cm)	-0,003	p<0,986	41	0,226	p<0,167	39	-0,365	p<0,001	80
Perimetrul cranian (cm)	0,065	p<0,686	41	0,073	p<0,657	39	-0,298	p<0,007	80
Perimetrul toracic (cm)	0,070	p<0,666	41	-0,022	p<0,895	39	-0,210	p<0,062	80
Sarcina (a cîta la număr)	0,003	p<0,987	41	0,027	p<0,871	39	0,144	p<0,201	80
Nașterea (a cîta la număr)	0,100	p<0,534	41	0,046	p<0,782	39	0,156	p<0,168	80
DAM, μM/L	0,309	p<0,049	41	0,497	p<0,001	39	0,672	p<0,000	80
Activitate prooxidantă totală, μM/L	0,452	p<0,003	41	0,563	p<0,000	39	0,874	p<0,000	80
Catalază, μm/L	-0,441	p<0,004	41	0,383	p<0,016	39	-0,851	p<0,000	80
LDH, u/L	0,540	p<0,000	41	0,507	p<0,001	39	0,864	p<0,000	80
LDH-L, u/L	-0,357	p<0,022	41	0,036	p<0,830	38	-0,387	p<0,000	79
LDH-P, u/L	-0,097	p<0,546	41	0,126	p<0,443	39	-0,289	p<0,009	80
AAT cu ABTS, μM/L	-0,495	p<0,001	41	0,010	p<0,952	39	-0,812	p<0,000	80
SOD, u/c	-0,829	p<0,000	41	-0,383	p<0,016	39	-0,905	p<0,000	80
Oxid nitric, μM/L	-0,544	p<0,000	41	-0,235	p<0,149	39	-0,741	p<0,000	80
Calciu, mM/L	0,042	p<0,792	41	-0,141	p<0,392	39	0,247	p<0,027	80
Magneziu, mM/L	0,362	p<0,020	41	0,204	p<0,213	39	0,669	p<0,000	80
Fier, μM/L	-0,384	p<0,013	41	-0,201	p<0,220	39	-0,784	p<0,000	80
Cupru, μM/L	0,276	p<0,081	41	0,309	p<0,056	39	0,722	p<0,000	80
Zinc, μM/L	0,091	p<0,573	41	0,056	p<0,734	39	0,373	p<0,001	80
PAB, unități arbitrare	-0,269	p<0,090	41	-0,088	p<0,593	39	-0,753	p<0,000	80
CPAP, cîte zile efectuate în total	0,198	p<0,584	10	0,233	p<0,546	9	0,263	p<0,277	19
VAP, cîte zile efectuate în total	0,146	p<0,782	6	-0,369	p<0,760	3	0,216	p<0,577	9
SpO2, %	-0,233	p<0,143	41	0,059	p<0,720	39	-0,241	p<0,031	80
FR, r/min	0,238	p<0,134	41	-0,062	p<0,706	39	0,230	p<0,040	80

Anexa 3



Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice ale dnei Filimon-Ceahlău Mariana, absolventă a doctoratului, disciplina de Pediatrie și neonatologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, publicate la tema tezei „Statutul prooxidant și antioxidant în displaziile bronhopulmonare la copiii prematuri”, specialitatea 322.01 - Pediatrie și neonatologie.

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil,

1.1.1. COTOMAN, A., SELEVESTRU, R., BRATU E., ROTARU-COJOCARI D., PÎNZARI L., CEAHLĂU M., ȘCIUCA S. Displazia bronhopulmonară la copilul prematur cu malformație congenitală pulmonară. În: *Buletin de Perinatologie*. 2018, 5(81), pp. 82-86. ISSN 1810- 5289.

1.1.2. CEAHLĂU, M., SELEVESTRU, R., COTOMAN, A., ȘCIUCA, S. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2020, nr. 2(66), pp. 132-134. ISSN 1857-0011.

1.1.3. ȘCIUCA, S., CEAHLĂU, M., COTOMAN, A., SELEVESTRU, R. Impactul antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, nr. 2(76), pp. 56-62. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.10>.

1.1.4. CEAHLĂU, M., TAGADIUC. O., SELEVESTRU, R., ȘCIUCA, S. Modificări hipoxico-ischemice în displazia bronhopulmonară la copiii prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, nr. 2(76), pp. 63-68. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.11>.

1.1.5. CEAHLĂU, M., SELEVESTRU, R., TAGADIUC, O., ȘCIUCA, S. Harmfulness of prooxidants in bronchopulmonary dysplasia in premature children. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, 2023, vol. 10, issue 3, pp. 3-10. ISSN 2345-1467.

1.1.6. ȘCIUCA, S., CEAHLĂU, M., COTOMAN, A., SELEVESTRU, R. Evaluarea clinică a severității displaziei bronhopulmonare la copiii din nașterile premature. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2023, nr. 3(77), pp. 127-132. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.21>.

2. Articole în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

2.2.1. CEAHLAU, M., TAGADIUC O., ȘCIUCA, S. Stresul oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”*. Chișinău, 2023, pp. 56-61. ISBN 978-9975-82-328-9.

2.2.2. COTOMAN, A., CEAHLAU, M., ȘCIUCA, S. Repere diagnostice prin examen radiologic la copiii cu Displazie bronhopulmonară. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”*. Chișinău, 2023, pp. 62-67. ISBN 978-9975-82-328-9.

2.2.3. ȘCIUCA, S., BALAN, A., COTOMAN, A., CONICA, C., CEAHLAU, M., SPÎNU, T. Displazia bronhopulmonară la copilul prematur și impactul infecției COVID-19. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”*. Chișinău, 2023, pp. 123-129. ISBN 978-9975-82-328-9.

2.2.4. COTOMAN A., CURTEANU A., SCIUCA S., SELEVESTRU R., CAHLAU M., CONICA C., PÎNZARI L., BRANIȘTE N. Evaluarea semnelor clinice de afectare respiratorie la copii cu displazie bronhopulmonară. În: *Culegere de publicații „Imunodeficiențele primare în Republica Moldova – succese și provocări”*, Chișinău, 2023, p. 78-83. ISBN 978-9975-175-74-6

3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.1.1. COTOMAN, A., CEAHLAU, M., SELEVESTRU, R., SCIUCA, S. Significance of oxigenotherapy in the bronchopulmonary dysplasia in premature infants. In: *Abstract, International Conference on Clinical Neonatology*. Venice, Italy, 2019. p. 234.

3.1.2. COTOMAN, A., CEAHLĂU, M., SELEVESTRU, R., SCIUCA S. Bronchopulmonary dysplasia in children: analytical cohort study. В: *Сборник Трудов Конгресса. XXIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания*. Москва, Россия, 2019, с.188. ISBN 978-5-901450-18-5.

3.1.3. SCIUCA, S., SELEVESTRU, R., COTOMAN, A., CEAHLAU, M. Premature infant with A(H1N1) flu during 2018-2019 season. In: *Abstract, International Conference on Clinical Neonatology*, Venice, Italy, 2019, p. 154.

3.1.4. COTOMAN, A., SELEVESTRU, R., CEAHLAU, M., ȘCIUCA, S Displazia bronhopulmonară la copii. În: *Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Pneumologie*. București, România, 2019, p. 67.

3.1.5. COTOMAN, A., CEAHLĂU, M., CRIVCEANSCHI, E., TOMACINSCHI, C., BALANEȚCHI, L., SELEVESTRU, R., SCIUCA, S. Modificările la tomografia computerizată la copiii cu displazia bronhopulmonară. Conferința Națională de Pediatrie. În: *Revista Română de Pediatrie*. București, România, 2020, vol. LXIX, p. 55.

3.1.6. CEAHLĂU, M., COTOMAN, A., SELEVESTRU, R., ȘCIUCA, S. Mycoplasma pneumonia infection in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. În: *Lucrările a XXVI-lea Congres Național al Societății Române de*

Pneumologie. Bucuresti, România, 2020, pp. 378-379. ISBN: 978-606-8463-68-1.

3.1.7. COTOMAN, A., CEAHLAU, M., SELEVESTRU, R., GUDUMAC, E., CURTEANU, A., SCIUCA, S. Neonatal sepsis - a major risk for bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely. In: *Allergy. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*. Prague, Czech Republic, 2022, vol. 79, issue S109, p. 82. ISSN:1398-9995.

3.1.8. CEAHLAU, M., TAGADIUC O., COTOMAN, A., CONICA C., SELEVESTRU, R., ȘCIUCA, S. Activitatea prooxidantă în displazia bronhopulmonară la copiii din nașterile premature. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Iașene „N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a*. Iași, România, 2023, pp. 57-58. ISBN 978-606-13-7701-5.

3.1.9. CEAHLAU, M., COTOMAN, A., CONICA C., SELEVESTRU, R., ȘCIUCA, S. Antecedente cu potențial de risc pentru dispalzia bronhopulmonară la prematuri. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Iașene „N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a*. Iași, România, 2023, pp. 59-60. ISBN 978-606-13-7701-5.

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

3.2.1. CEAHLĂU, M., ȘCIUCA, S., SELEVESTRU, R., COTOMAN, A. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. În: *Abstract book. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2020, p. 552.

3.2.2. COTOMAN, A., CEAHLĂU, M., SELEVESTRU, R., CRIVCEANSCHI, E., ȘCIUCA, S. Displazia bronhopulmonară la copii în imagini tomografice. Conferința Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, 2022, vol. 29, nr. 3, p. 395. ISSN 2345-1467.

4. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

4.1. CEAHLĂU, M., SCIUCA, S.,TAGADIUC, O., SELEVESTRU, R., PANTEA, V., *Metoda de diagnostic de laborator al displaziei bronhopulmonare*. Certificat de inovator, Nr. 6074 din 30 mai 2023.

5. Compendii

5.1. ȘCIUCA, S., COTOMAN, A., CEAHLĂU, M., SELEVESTRU, R. Displazia bronhopulmonară. În: *Compendiu de boli rare*. Chișinău: „Impressum”, 2020, pp. 281 - 300. ISBN 978-9975-3426-6-7.

6. Protocoale clinice naționale, aprobate de ministerul de resort

6.1. ȘCIUCA, S., CURTEANU, A., SELEVESTRU, R., COTOMAN, A., CEAHLĂU M. *Displazia bronho-pulmonară la copii. PCN-393*. Chișinău, 2021. 49 p.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Filimon-Ceahlău Mariana, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice.

Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Filimon-Ceahlău Mariana

Semnătura

Data

INFORMAȚII PERSONALE	
Nume/Prenume	FILIMON-CEAHLĂU MARIANA
Adresă	Toma Ciorbă 32/1, Chișinău, Republica Moldova, MD-2022
Telefon	079882887
E-mail	ceahlau.mariana@inbox.ru
Sexul	feminin
Data nașterii	20 aprilie 1979, or. Ungheni
Cetățenia	MD
EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ	
2021	Conferirea gradului didactic II, în psihopedagogie
2019-2020	Studii de recalificare profesională la specialitatea Psihopedagogie, la Institutul de Științe ale Educației.
2015	Obținerea categoriei I, medic neonatolog
2009-2013	Studiile prin doctorat la specialitatea Pediatrie, la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
2002-2006	Studile postuniversitare prin rezidențiat, la specialitatea anesteziologie și reanimatologie pediatrică, la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

1996-2002	Studiile la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, facultatea Pediatrie.
1994-1996	Atestat de absolvire a Liceului teoretic „V. Alecsandri”, or. Ungheni, profil biologie-chimie.
1986-1994	Atestat de studii medii de cultură generală, școală medie.
ACTIVITATE PROFESIONALĂ	
2022 - prezent	Specialist principal la Direcția Generală Asistență Medicală și Socială a Consiliului municipal Chișinău.
2018-2022	Profesoară la discipline pediatrie. Centrul de excelență în medicină și farmacie „Raisa Pacalo”
2015-2018	Profesoară la discipline terapeutice. Centrul de excelență în medicină și farmacie „Raisa Pacalo”
noiembrie 2012- mai 2015	angajată ca medic neonatolog în secția patologie nou-născuți, IMSP SCM Nr.1.
august 2009- noiembrie 2009	angajată în funcția de medic neonatolog în secția reanimare neonatală a ICȘOSM și C.
ianuarie 2007- august 2009	angajată la Direcția medicală a Ministerului Afacerilor Interne a RM, secția terapie nr.2.
COMPETENȚE LINGVISTICE	
Limba maternă	Limba română
Limbi străine	Limba rusă (fluent), franceză (nivel B2), engleză (cunoscător), spaniolă (cunoscător)
Competențe digitale	Bună stăpânire a Microsoft Office: Procesare de text (Word), Prezentări (Power Point), Calcul tabelar (Excel), formator al cursului de formare profesională continuă pentru facilitarea trecerii la învățămîntul la distanță .
COMPETENȚE DE COMUNICARE ȘI INTERPERSONALE	Abilitate bună de a exprima și de a interpreta concept, gândiri, sentimente și opinii. Bună abordare didactică a competenței de comunicare. Capacitate bună de a comunica eficient și de a asculta. Lucru în echipă. Bună planificare și coordonare a activității.