

**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 PREMATURE**

**322.01 - PEDIATRIE și NEONATOLOGIE**

Rezumat la teza de doctor în științe medicale

**CHIȘINĂU, 2024**

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Conducător științific :**

**Șciuca Svetlana**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,  
Membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

**Consultant științific:**

**Tagadiuc Olga**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Referenți oficiali:**

**Vișnevschi Anatolie**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Jitarciuc Ala**, dr. șt. med.

**Componența consiliului științific specializat:**

**Palii Ina**, *președinte*, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Selevestru Rodica**, *secretar științific*, dr. șt. med., conf. univ.

**Membrii:**

**Donos Ala**, dr. hab. șt. med., conf. univ

**Corlăteanu Alexandru**, dr. hab. șt. med., prof. univ

**Curteanu Ala**, dr. șt. med., conf. cercet.

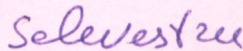
Susținerea va avea loc la data de 11 iulie 2024, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 322.01-24-51 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165), etajul 2, biroul 205.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din R. Moldova și pe pagina *web* a ANACEC (<http://www.anacec.md/>)

Rezumatul a fost expediat la data de 11 iunie 2024

**Secretar științific al Consiliului științific specializat,**

Selevestru Rodica, dr. șt. med., conf. univ.



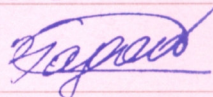
**Conducător științific,**

Șciuca Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ.



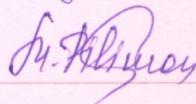
**Consultant științific,**

Tagadiuc Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ.



**Autor**

Filimon-Ceahlău Mariana



<b>CUPRINS</b>	<b>Pag</b>
REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR	7
2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE	
2.1 Metodologia selectării materialului de studiu	7
2.2 Metode de diagnostic utilizate în cadrul studiului	9
3. IMPACTUL HIPOXIEI, AL STATUTULUI PROOXIDANT, AL SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI ROLUL UNOR BIOELEMENTE ASUPRA SĂNĂTĂȚII RESPIRATORII A COPIILOR CARE AU DEZVOLTAT DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ	9
3.1 Evaluarea clinică a copiilor cu displazie bronhopulmonară	9
3.2 Modificări ale hipoxiei, al statutului prooxidant și al sistemului antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară	11
3.3 Modificările conținutului de bioelemente asupra sănătății respiratorii a copiilor născuți prematuri	14
3.4 Identificarea riscurilor clinice, a dezechilibrelor redox și ale bioelementelor în patogenia displaziei bronhopulmonare la copii.	16
3.5 Apreciera utilității diagnostice a testelor sistemului prooxidant, antioxidant, hipoxiei și microelementelor la copiii cu DBP	18
Concluzii generale	22
Recomandări practice	23
Bibliografie	24
Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei	26
ADNOTARE	28
PEZIOME	29
SUMMARY	30
LISTA ABREVIERILOR	31
Foaia privind datele de tipar	32

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

### Actualitatea și importanța problemei abordate

Patologia organelor respiratorii în ultimele decenii ocupă un loc de frunte în structura morbidității populației pediatrice, iar creșterea numărului de copii născuți prematuri, care se caracterizează prin subdezvoltare morfologică, carență de surfactant, apărare antioxidantă insuficientă, creează premise pentru leziuni multiorganice în viitor și în particular al tractului respirator [2]. Leziunile pulmonare pot varia de la întârzierea precoce a dezvoltării, până la afectarea structurală a unui plămân relativ matur. Actualmente, după frecvență și importanță clinică, primul loc îl ocupă displazia bronhopulmonară (DBP), ca o formă destul de întâlnită a patologiei cronice pulmonare, cu debut în perioada neonatală, dar și cu procent major de agravare în timp [19,16]. La moment cea mai pe larg folosită este următoarea definiție - Displazia bronhopulmonară (DBP), reprezintă o afecțiune pulmonară cronică polietologică, care se dezvoltă la nou-născuți, în special la copiii extrem de prematuri, fiind poziționată ca o maladie respiratorie, uzuală și pe termen lung [21].

Nivelul înalt al dizabilității acestor copii, prezența multiplelor patologii comorbide, diverse grade de dificultate în diagnosticul și conduita acestor pacienți, redau problemei studierii DBP o importanță majoră nu doar din punct de vedere medical, dar și social [16].

Este discutat rolul inflamației și hipoxiei, care în sine este un mecanism celular de adaptare, declanșat de multipli stimuli nocivi sau în anumite condiții dăunătoare, precum ar fi infecțiile sau leziunile tisulare, ce are drept scop refacerea homeostaziei tisulare [2,13,14,15].

Stresul oxidativ (SO) continuă să rămână un subiect de mare interes pentru comunitatea științifică, fenomen, ce afectează homeostazia celulară [7,11], la fel în repararea daunelor oxidative este studiat și activitatea statusului antioxidant, ce atrage o atenție tot mai sporită în diverse situații clinice [12]. Sistemul antioxidant joacă un rol important în protejarea plămânilor și prevenirea leziunilor oxidative care pot contribui în dezvoltarea DBP la copiii născuți prematur. Multiple lucrări s-au concentrat și asupra efectului indus de unele bioelemente, accentuând rolul lor în organismele vii [17, 18].

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 [2, 3, 4, 5].

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 [9]. În funcție de concentrație, speciile reactive pot fi modulatori importanți ai supraviețuirii celulare, cât și inductori ai deteriorării celulare și în final al apoptozei. 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.

Sistemul antioxidant, care constă dintr-o varietate de enzime antioxidante (glutacion peroxidaza, superoxid dismutaza, catalaza etc.) și compuși nonenzimatici (ca glutacionul, vitamina C și vitamina E), are capacitatea de a controla nivelul SRO [20]. 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.

Concomitent, evaluarea hipoxiei/inflamației, stresului oxidativ, statutului antioxidant, cât și acțiunea unor bioelemente în survenirea displaziei bronhopulmonare nu sunt încă pe deplin studiate și ulterior necesită 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.** 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 antiioxidanți pentru displazia bronhopulmonară și severitatea maladii. 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.

**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.

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

## **1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR**

Capitolul prezintă o analiză critică a publicațiilor din literatura medicală internațională cu privire la problema displaziei bronhopulmonare și aspectelor patogenice biochimice. Sunt sistematizate date privind definiția, frecvența, patogenia, diagnosticul DBP în context istoric și abordări actuale. 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. 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. 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. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE**

### **2.1 Metodologia selectării materialului de studiu**

Întru realizarea scopului și obiectivelor propuse, s-a efectuat un studiu analitic de tip caz-control [1]. 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*).

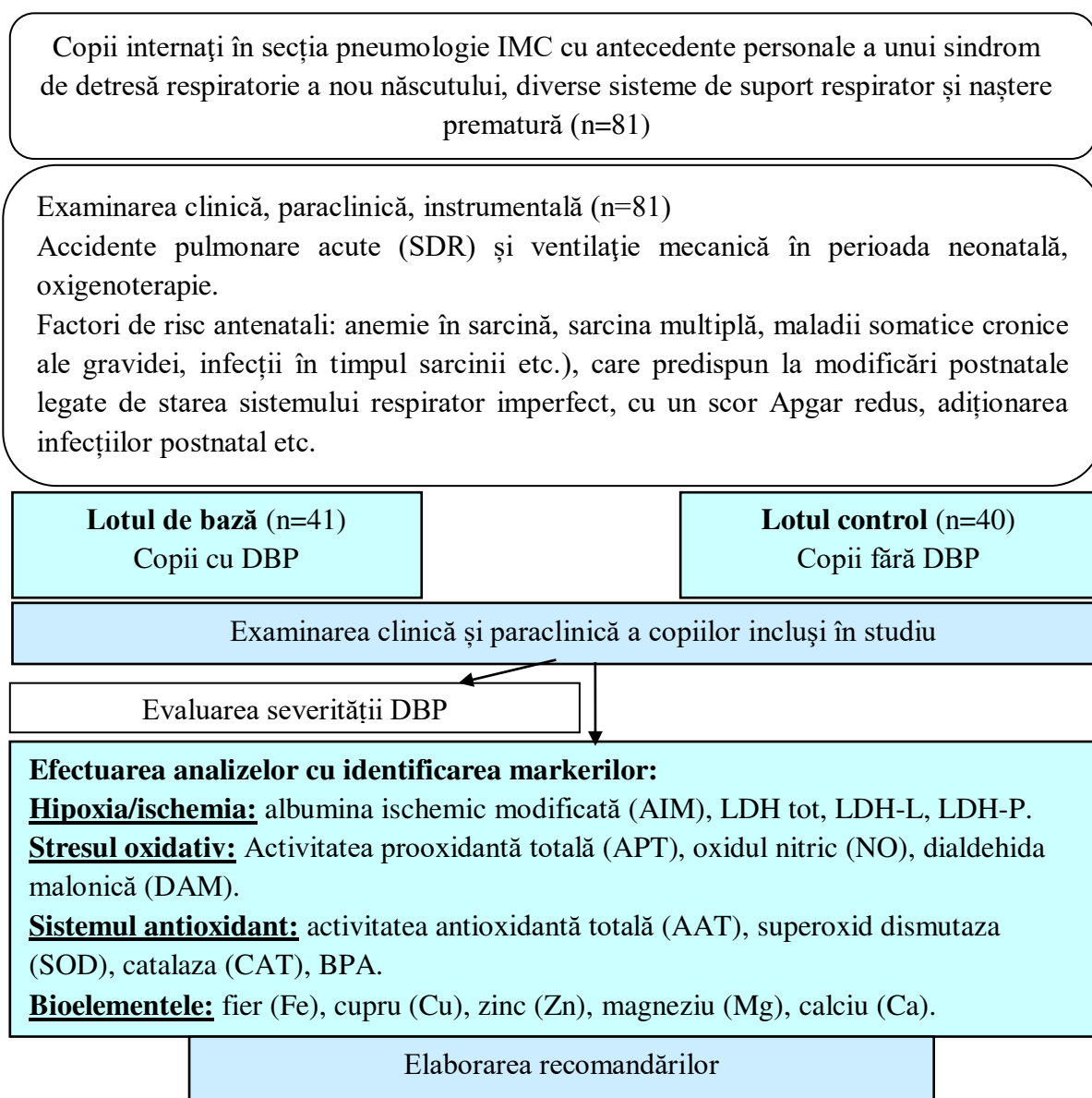
Studiul a fost realizat în perioada anilor 2016 – 2022 și a inclus copiii internați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost respectate regulile de internare cu deschiderea fișei medicale a bolnavului de staționar (Formularul nr. 003/e-2012, aprobat de MS al RM nr. 426 din 11.05.2012). Documentația medicală a cuprins evaluarea datelor anamnestice, antecedentelor personale, examenul clinic, rezultatele investigațiilor paraclinice, radiologice și toate datele au fost înregistrate în SIAMS Hypocrate.

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

ne semnificativ 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,  $F_{stat} = 0,048$ ,  $T_{stat} = 0,22$ ,  $p > 0,05$ .

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  $\chi^2 = 1,48$ ,  $p > 0,05$ .

Algoritmul studiului „Statutul prooxidant și antioxidant în displaziile bronhopulmonare la copiii prematuri” a fost organizat și realizat conform designului prezentat în figura 1.



**Fig. 1. Design-ul cercetării**



## **2.2 Metode de diagnostic utilizate în cadrul studiului**

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 dexametazon completă, utilizarea O<sub>2</sub> 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 (ON), dialdehida malonică (DAM); b) statutul antioxidant – activitatea antioxidantă totală (AAT), activitatea superoxid-dismutazei (SOD) și catalazei (CAT); c) hipoxia/ischemia – albumină ischemic modificată (AIM), LDH – tot, LDH-L și LDH-P; d) bioelementele – nivelul Ca, Mg, Fe, Cu, Zn.

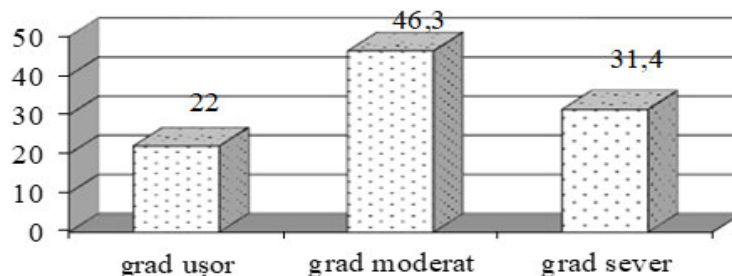
4. Metode analitice. S-a efectuat analiza corelațională a indicilor de laborator în ser obținuți, precum și a statutului somatic cu indicii de laborator și au fost identificați cei cu potențial diagnostic.

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

### **3.1 Evaluarea clinică a copiilor cu displazie bronhopulmonară**

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). Pulsoximetria este considerată un indicator informativ al eficienței respirației la copii. Astfel, valorile saturației cu O<sub>2</sub>, determinate prin pulsoximetrie la copiii cu DBP, care era redusă până la concentrații medii de 94,5±0,4%, comparativ cu saturația O<sub>2</sub> a copiilor care nu au realizat DBP, care este semnificativ mai crescută (F stat = 66,7, 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 O<sub>2</sub>.

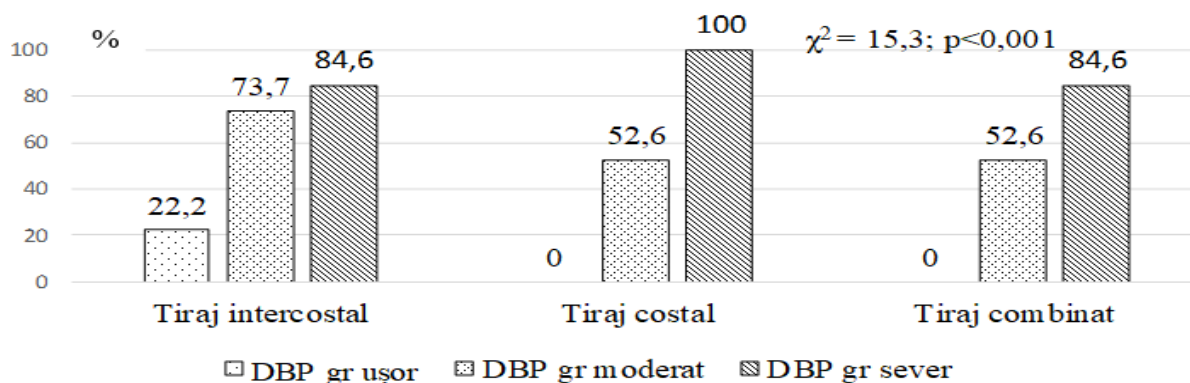
Copiii cu displazie bronhopulmonară au fost divizați în funcție de gradul de severitate, astfel, cu DBP ușoară sunt 9 copii (22%:95% CI 10,6-37,6), cu grad moderat de DBP – 19 copii (46,3%:95% CI 30,7-62,6) și cu DBP grad sever – 13 copii (31,4%:95% CI 18,1-48,1) (figura 2).



**Fig. 2. Repartizarea copiilor 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 tiraj (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 tiraj 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). 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 despre 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

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 copiii 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 1.

**Tabelul 1. 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	
AIM, μM/L	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. Totuși pot fi puse în atenție anumite tendințe de interes ce relevă înclinarea balanței proceselor de adaptare/dezadaptare.

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, ce demonstrează necesitatea tratamentului antihipoxic la copiii cu DBP.

**Evaluarea statutului redox** la copiii din cercetare a relevat prevalența proceselor oxidative la copiii lotului de studiu comparativ cu copiii din lotul martor (tabelul 2). 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 2. 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
	Mean ± SD	%	Mean ± SD	%	
APT (μM/L)	28,42±14,3	100%	138,15±38,9	486%	p<0,001
BPA (U)	140,31±15,2	100%	99,6±15,8	71%	p<0,001
NO (μM/L)	64,93±3,8	100%	57,13±4,8	88%	p<0,001
DAM (μM/L)	20,42±8,2	100%	33,03±8,9	162%	p<0,001

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

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 anamnezic 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).

**Tabelul 3. Dinamica valorilor balanței prooxidante/antioxidante la copiii cu displazie bronhopulmonară în funcție de greutatea la naștere:**

Marker	Masa la naștere	Lot general de studiu	p	Lot martor	p*	Copii cu DBP	p**
BPA unități arbitrare	<1499gr (n=36)	108,7±21,7	Tstat=3,4 p=0,0009	135,1±20,2	Tstat=1,05 p=0,303	101,2±15,5	Tstat=0,94 p=0,35

NOTĂ: BPA – balanța prooxidantă/antioxidantă; Valorile sunt prezentate drept M ± 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.

**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 4).

**Tabelul 4. 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
	Mean ± SD	%	Mean ± SD	%	
AAT cu ABTS (μM/L)	263,06±32,7	100%	159,20±32,2	61%	p<0,001
SOD (u.c.)	57,42±9,5	100%	27,12±8,7	47%	p<0,001
CAT (μM/L)	31,15±3,5	100%	20,91±2,6	67%	p<0,001

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

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.

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 Modificările conținutului de bioelemente la copiii cu displazie bronhopulmonară

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 5).

S-a identificat cantitate semnificativ mai mică de fier seric (-21%, p=0,0003) la copiii 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).

**Tabelul 5. 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, $\mu\text{M/L}$	<1499 gr (n=36)	10,2 $\pm$ 2,56	T stat=3,75 p = 0,0003	14,01 $\pm$ 1,9	Tstat = 0,87 p = 0,39	9,1 $\pm$ 1,4	T stat = 0,2 p = 0,85
	>1500 gr (n=42)	12,97 $\pm$ 7,14		14,76 $\pm$ 2,26		8,96 $\pm$ 3,3	
Cupru, $\mu\text{M/L}$	<1499 gr (n=36)	15,2 $\pm$ 3,3	T stat=2,7 p = 0,008	11,9 $\pm$ 0,7	Tstat= 0,31 p = 0,76	16,1 $\pm$ 3,1	T stat = 0,63 p = 0,5
	>1500 gr (n=42)	13,24 $\pm$ 2,98		11,69 $\pm$ 1,56		16,7 $\pm$ 2,4	
Zinc, $\mu\text{m/L}$	<1499 gr (n=36)	27,24 $\pm$ 5,99	T stat = 0,388 p = 0,69	21,3 $\pm$ 2,5	Tstat= 1,95 p = 0,059	28,9 $\pm$ 5,6	T stat = 0,5 p = 0,6
	>1500 gr (n=42)	26,7 $\pm$ 6,1		25,24 $\pm$ 5,5		29,9 $\pm$ 6,2	
Calciu, mM/L	<1499 gr (n=36)	2,09 $\pm$ 0,072	T stat=1,88 p = 0,06	2,1 $\pm$ 0,1	Tstat = 1,1 p = 0,3	2,1 $\pm$ 0,07	T stat = 0,26 p = 0,79
	>1500 gr (n=42)	2,13 $\pm$ 0,076		2,1 $\pm$ 0,1		2,1 $\pm$ 0,07	
Magneziu, mM/L	<1499 gr (n=36)	0,77 $\pm$ 0,1	T stat=1,97 p = 0,052	0,7 $\pm$ 0,05	Tstat= 1,58 p= 0,12	0,8 $\pm$ 0,1	T stat = 0,1 p = 0,9
	>1500 gr (n=42)	0,73 $\pm$ 0,1		0,7 $\pm$ 0,07		0,8 $\pm$ 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

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).

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 concludenței statistice.

Dinamica nivelului de bioelemente în serul copiilor cu displazie bronhopulmonară în funcție de gradul maladiei 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 macromoleculilor vitale.

**Tabelul 6. Dinamica valorilor bioelementelor în serul sangvin al copiilor cu DBP 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.

Un rol important în echilibrul prooxidant/antioxidant îl are disponibilitatea oxigenului pentru procesele oxidative normale, care depinde de achiziționarea lui din aer în pulmoni ( $\text{SaO}_2$ ) și capacitatea hemoglobinei de a lega gazul ( $\text{SaO}_2$ ) [4], 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  $\text{SaO}_2$  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  $\text{SaO}_2$  la naștere în cazul copiilor prematuri este unul din factorii ce pot contribui la persistența lezării pulmonare.

Evaluarea rezultatelor analizei corelaționale a modificărilor markerilor hipoxiei, stresului oxidativ și al 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.

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. 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. 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.

Accentuarea proceselor prooxidative pe fundal de hipoxie 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.

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.

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  $b_{562}$ ,  $b_{566}$ ,  $c1$  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.

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 [11]. Totodată, valorile crescute ale magneziemiei au fost asociate în studiile efectuate de alți cercetători cu mai multe efecte indizerabile, precum dereglări motorii și neurologice, 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 prooxidant, antioxidant, hipoxiei și microelementelor la copiii cu DBP

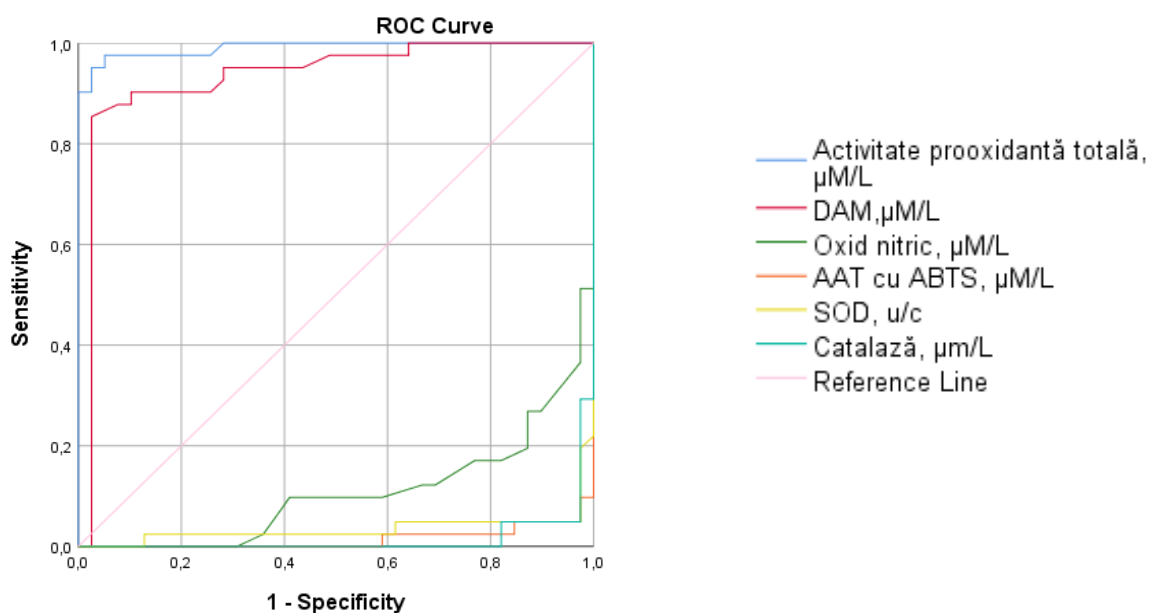
În studiul nostru descrierea analizei statistice s-a efectuat ca o continuitate a sistemului prooxidant, fiind luate ca etichete valorile în descreștere la crearea curbelor ROC.

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 [22].

Dezechilibru între antioxidanți și oxidanți duc la deteriorarea puternică a macromoleculor, cum ar fi acizii nucleici, proteinele și lipidele. Acest lucru duce la deteriorarea țesuturilor în diferite afecțiuni și astfel, grăbește grav progresia bolii [7].

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. Pentru analiza statistică s-a inițiat o comparare între indicii sistemului prooxidant și cel antioxidant, fiind etichetați egal.

Astfel, am obținut o analiză complexă, care ne-a ajutat să deducem următoarea consecutivitate a prezentării utilității testelor stresului oxidativ și al sistemului antioxidant, care este reprezentat grafic (figura 4, tabelul 7).



**Fig. 4. 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 CAT ( $\mu\text{M/L}$ ))**

Analiza ROC a constatat că concentrațiile crescute ale APT și DAM confirmă modificările prooxidante în țesutul bronhopulmonar la copiii cu DBP. *Screening*-ul copiilor din nașteri premature cu aceste valori poate reduce subdiagnosticul și, astfel, furnizează intervenții timpurii la mai mulți copii cu DBP, facitând tactici terapeutice optune cu rezultate mai bune.

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 oxidativ conduce spre cercetări suplimentare, pentru a înțelege clar acest mecanism obținut în cercetarea noastră (figura 4, tabelul 7).

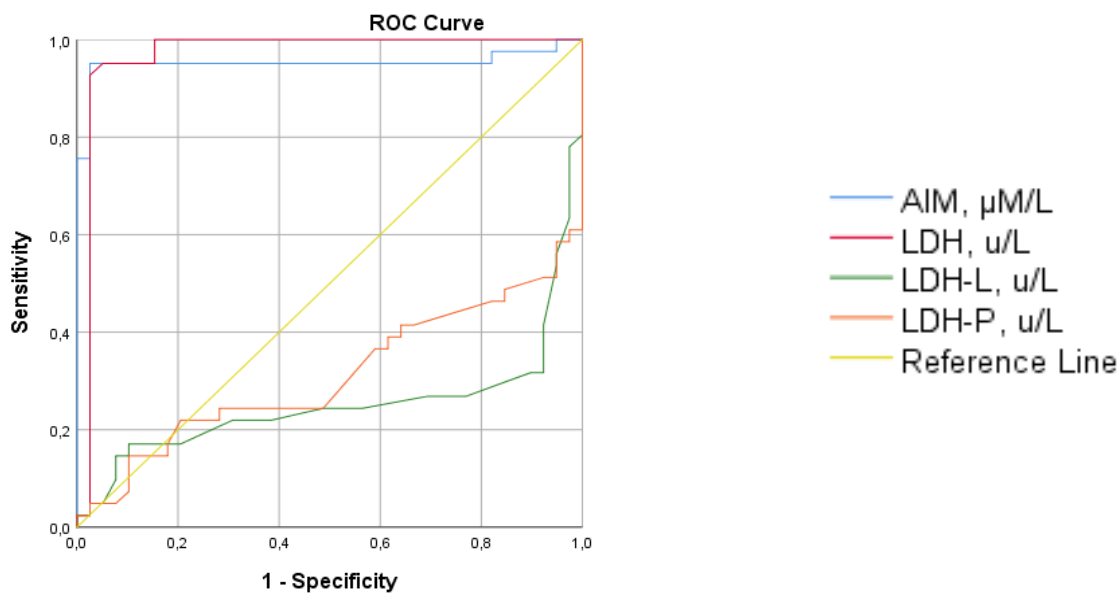
**Tabelul 7. Valorile ariei de sub curba AUC (*Area Under the Curve*) pentru valorile sistemului oxidant și antioxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară**

<i>Test Result Variable</i>	<i>AUC - Area Under the Curve</i>	<i>Std. Error<sup>a</sup></i>	<i>Asymptotic Sig.<sup>b</sup></i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
				Lower Bound	Upper Bound
APT, μM/L	0,991	0,008	0,000	0,976	1,000
DAM, μM/L	0,934	0,032	0,000	0,871	0,997
NO, μM/L	0,107	0,035	0,000	0,037	0,176
AAT cu ABTS, μM/L	0,015	0,011	0,000	0,000	0,037
SOD, u/c	0,035	0,023	0,000	0,000	0,081
CAT, μm/L	0,015	0,010	0,000	0,000	0,035

Rolul NO în calitate de modulator al protecției contra leziunilor oxidative sau în rol de antioxidant sunt controversate și în literatura de specialitate.

La expunerea celulelor condițiilor hipoxice are loc afectarea producției de ATP prin fosforilare oxidativă. 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 [10].

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



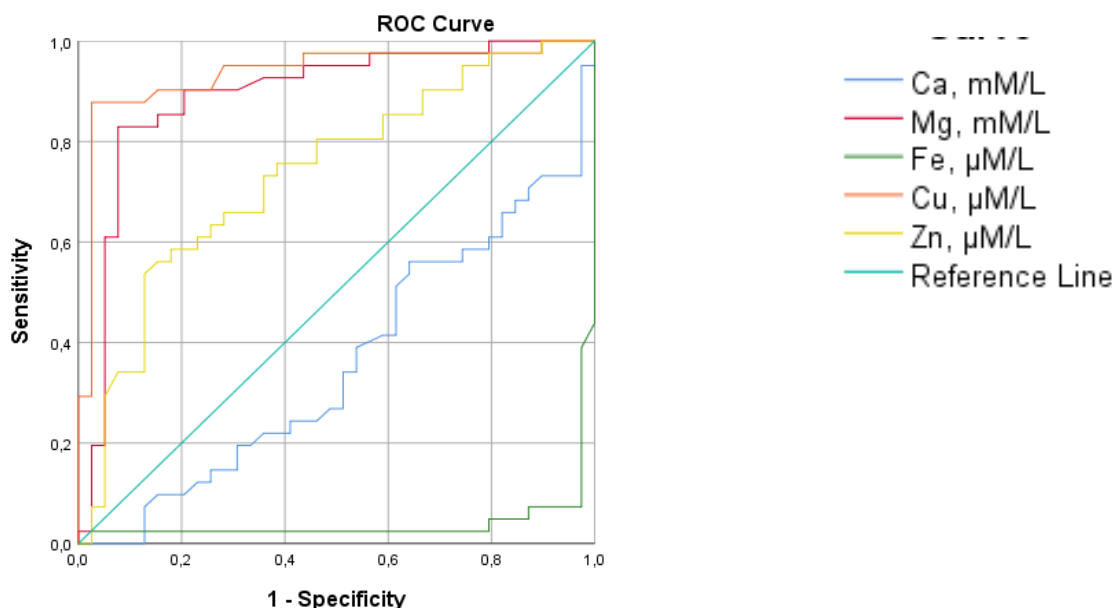
**Fig. 5. Curbele ROC a modificărilor hipoxiei, în funcție de valorile AIM ( $\mu\text{M/L}$ ); LDH (U/L) și LDH-L (U/L), LDH-P (U/L)**

Analiza ROC a constatat că concentrațiile crescute ale AIM și LDH confirmă modificările hipoxiei în țesutul bronhopulmonar la copiii cu DBP. Concentrațiile serice cu valori ale LDH-L, LDH-P cu suprafața de sub curbe fiind confirmate mult sub o unitate (figura 5, tabelul 8), nu pot fi utile ca teste diagnostice la acești copii.

**Tabelul 8. 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 <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	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

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 [11, 19].



**Fig. 6. Curbele ROC ale modificărilor microelementelor, în funcție de valorile Ca (μM/L); Mg (μM/L), Fe (μM/L), Cu (μM/L) și Zn (μM/L)**

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 concentrații reduse la ei ale fierului (Fe) și calciului (Ca). Modificările microelementelor Mg (μM/L), Cu (μM/L) și Zn (μM/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 6). 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, e necesar 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.

## 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 ulterioară a 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 maladii.
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 – superoxid dismutazei 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 copiii născuți prematur.

### **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 O<sub>2</sub>, 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 implimentare a acestor rezultate științifice în practica aplicativă.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLEN, J., ZWERDING R., EHRENKRANZ R. et all. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(3):356-96. doi:10.1164/rccm.168.3.356. PMID:12888611.
2. CANNAVO, L., PERRONE, S., VIOLA, V., MARSEGLIA, L. et all. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12504. doi:10.3390/ijms222212504; PMID: 34830385; PMCID:PMC8625766.
3. 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.
4. CRIVCEANSCAIA, L. Optimizarea suportului respirator la nou-născuții prematuri. Teză de doctor habilitat în științe medicale. 2018. p. 324.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. EL-BAHR, S.M. Biochemistry of Free Radicals and Oxidative Stress. *Science International.* 2013;1(5):111-117.
9. EL-FAWAL, H., NRIAGU, J. O. Neurotoxicology. *Encyclopedia of Environmental Health. Ed. Elsevier.* 2011;(4):87–106.
10. 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.
11. LÎȘÎL, L., PAVLOVSCHI, E. *Biochimie medicală (Ediția a 3-a).* Tipografia “Balacron”. Chișinău, 2019, 816 p.
12. LUNEC, J., GRIFFITHS, H.R. Measuring In Vivo Oxidative Damage: A Practical Approasch. *Anal Chem.* 2000. ID:82397771.
13. MEDZHITOV, R.. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008; 24;454(7203):428-435. doi:10.1038/nature07201. PMID:18650913.
14. MINIHANE, A. M., VINOY, S., RUSSELL, et all. 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.
15. NATHAN, C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420(6917):846-852. doi: 10.1038/nature01320. PMID: 12490957.
  16. OVSYANNIKOV, D.YU., PETRUK, N.I. et all. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Pediatriya* 2004; 1:91–94.
  17. 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](https://doi.org/10.12737/article_58e465077e42c6.47280090).
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. BANCALARI, E., JAIN, D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*. 2019;115(4):384–391. doi:10.1159/000497422. PMID: 30974430.
  22. BĂICIUȘ, C. Medicina bazată pe dovezi. Cum înțelegem studiile. *Editura Medicală*, 2007. p. 55.

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice ale dnei Filimon-Ceahlău Mariana,** absolventă a doctoratului, disciplina de Pediatrie și neonatologie, Departamentul Pediatrie, 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., ȘCIUCA 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., ȘCIUCA, S. Significance of oxygenotherapy 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 displasia 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., ŞCIUCA, 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., ŞCIUCA, 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., ŞCIUCA, S. Activitatea prooxidantă în displazia bronhopulmonară la copiii din nașterile premature. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Ieșene „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., ŞCIUCA, S. Antecedente cu potențial de risc pentru dispalzia bronhopulmonară la prematuri. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Ieșene „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., ŞCIUCA, 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., ŞCIUCA, 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. ŞCIUCA, 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. ŞCIUCA, S., CURTEANU, A., SELEVESTRU, R., COTOMAN, A., CEAHLĂU M. *Displazia bronho-pulmonară la copii. PCN-393*. Chișinău, 2021. 49 p.

## 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 216 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 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:** 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 ale 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 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.

**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, проксидантный и антиоксидантный статус.

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

**Цель исследования:** оценка гипоксии, проксидантного, антиоксидантного статуса и биоэлементов при бронхолегочной дисплазии для выявления изменений в патогенетическом и эволюционном звене легочного поражения у рожденных преждевременно детей.

**Задачи:** оценка факторов риска и клиничко-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 проксидантным 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, 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:** to evaluate hypoxia, prooxidant and antioxidant status, and bioelements in bronchopulmonary dysplasia (BPD) to identify changes in the pathogenic and evolutionary chain of lung damage in premature infants.

**Objectives:** to estimate the risk factors and clinical and paraclinical status in children with BPD and a history of prematurity. To elucidate the impact of hypoxia and prooxidant and antioxidant status on respiratory health in children with BPD. To investigate changes in bioelements in children with BPD. To identify clinical risks, redox imbalances, and bioelement imbalances in the pathogenesis of BPD in children. To evaluate the usefulness of diagnostic tests for the prooxidant system, antioxidant system, 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, 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 mică la naștere  
GEMN – greutate extrem de mică la naștere  
GP – glutation peroxidaza  
GR – glutation 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 – superoxid dismutaza  
SRO – specii reactive de oxigen  
SRN – specii reactive de azot  
RR (riscul relativ) – riscul de a dezvolta DBP la copii  
RD% (diferența de risc) - semnifică o diferență dintre numărul de cazuri  
Î (95%CI) - intervalul de încredere)  
S<sub>n</sub>- sensibilitatea  
S<sub>p</sub>- specificitatea  
valoarea predictivă pozitivă:  $VPP = a/(a+b)$   
valoarea predictivă negativă  $VPN = d/(c+d)$   
riscul =  $VPP/(100-VPP)$

**FILIMON-CEAHLĂU MARIANA**  
**STATUTUL PROOXIDANT ȘI ANTIOXIDANT ÎN DISPLAZIILE**  
**BRONHOPULMONARE LA COPIII PREMATURI**

**322.01 - PEDIATRIE și NEONATOLOGIE**

Rezumat la teza de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 05.06.2024  
Hârtie 80gr/m2. Tipar laser.  
Coli de tipar 1,92.

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj 30 ex.  
Comanda nr. 3

---

Print - Caro SRL  
str. Columna, 170, Chișinău, MD2004