

CZU: 616.23/.24-007.17-092.18-053.32

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.11>

MODIFICĂRI HIPOXOCO-ISCHEMICE ÎN DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII PREMATURE

Mariana CEHLAU¹ (ORCID:0009-0009-3322-344X)

Olga TAGADIUC¹ (ORCID:0000-0002-5503-8052)

Rodica SELEVESTRU^{1,2} (ORCID:0000-0002-8923-3075)

Svetlana SCIUCA^{1,2} (ORCID:0000-0003-1091-9419)

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

²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology,

Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: cehlau.mariana@inbox.ru

Rezumat.

Actualitate: Patologia pulmonară la copiii născuți prematur, în perioada de sugar, se caracterizează prin particularitățile formelor nosologice. Înțelegerea și descifrarea unor mecanisme patogenetice, care contribuie la menținerea hipoxiei este extrem de relevantă.

Material și metode. Principiul metodei dozării albuminei ischemic modificate se bazează pe proprietatea albuminelor de a lega ioni de Co^{2+} , ce determină diminuarea intensității colorației soluției, care se măsoară fotometric la 492 nm.

Rezultate. 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. 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 fără DBP.

Concluzii: La copiii cu displazie bronhopulmonară leziunile hipoxice tisulare pot fi evaluate prin valorile AIM crescute semnificativ, iar detectarea lor în afecțiuni cronice respiratorii este considerat un test diagnostic util

Cuvinte cheie: albumina ischemic modificată, displazia bronhopulmonară, copii.

Резюме. Гипоксоко-ишемические изменения при бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Актуальность: Легочная патология у детей, рожденных недоношенными, в младенческом возрасте, характеризуется особенностями нозологических форм. Понимание и расшифровка некоторых патогенетических механизмов, способствующих поддержанию гипоксии, чрезвычайно актуальны [16].

Материал и методы. Принцип модифицированного метода дозирования ишемически модифицированного альбумина основан на свойстве альбуминов связывать ионы Co^{2+} , что вызывает снижение интенсивности окраски раствора, что измеряется фотометрически при 492 нм.

Результаты. Анализ полученных результатов выявил более низкую сатурацию гемоглобина кислородом у детей с бронхолегочной дисплазией по сравнению со здоровыми детьми (на 2%, $p=0,031$), причем различия статистически достоверны. Степень снижения невелика, но данные, свидетельствующие о клеточных окислительных тенденциях, свидетельствуют о недостатке кислорода по сравнению с потребностями клетки. Условия гипоксии, ишемии, ацидоза, а также обострение продукции свободных радикалов вызывают деградацию N-концевого участка сывороточного альбумина с образованием ишемически модифицированный альбумин (ИМА). В нашем исследовании у детей с бронхолегочной дисплазией зафиксирован статистически значимо более высокий уровень ИМА сыворотки (на 74%, $p<0,001$) по сравнению с показателями, выявленными у детей без БЛД.

Выводы. У детей с бронхолегочной дисплазией тканевые гипоксические поражения можно оценить по значительному повышению значений ИМА, а их выявление при хронических респираторных заболеваниях является полезным диагностическим тестом.

Ключевые слова: ишемически модифицированный альбумин, бронхолегочная дисплазия, дети.

Summary. Hypoxoco-ischemic changes in bronchopulmonary dysplasia in premature children.

Background: Pulmonary pathology in children born prematurely, during infancy, is characterized by the peculiarities of nosological forms. Understanding and deciphering some pathogenetic mechanisms that contribute to the maintenance of hypoxia is extremely relevant [16].

Material and methods. The principle of the modified ischemic albumin dosing method is based on the property of albumins to bind Co^{2+} ions, which determines the decrease in the color intensity of the solution, which is measured photometrically at 492 nm [23].

Results. The analysis of the obtained results reveals a lower hemoglobin oxygen saturation in children with bronchopulmonary dysplasia compared to healthy children (by 2%, $p=0.031$), the differences being statistically true. The extent of the decrease is not major, but the data revealing cellular oxidative tendencies attest to a lack of oxygen compared to the needs of the cell. Conditions of hypoxia, ischemia, acidosis, as well as the exacerbation of free radical production cause the degradation of the N-terminal region of serum albumin with the formation of ischemic modified albumin (MIA). In our study, a statistically significantly higher level of serum AIM was recorded in children with bronchopulmonary dysplasia (by 74%, $p<0.001$) compared to the values identified in children without DBP.

Conclusions: In children with bronchopulmonary dysplasia, tissue hypoxic lesions can be evaluated by significantly increased MIA values, and their detection in chronic respiratory conditions is considered a useful diagnostic test.

Key words: modified ischemic albumin, bronchopulmonary dysplasia, children.

Introducere.

Patologia organelor respiratorii ocupă un loc de frunte în structura morbidității la copii și adolescenți, devenind astfel un pericol, ce necesită noi tactici și conduit în profilaxie, diagnostic și tratament. Odată cu perfecționarea tehnicilor de îngrijire, metodelor de suport respirator intensiv al nou-născuților prematuri cu masă mică la naștere, devine un imperativ al timpului de a soluționa multiplele situații ceduc la dezvoltarea patologiei cornice pulmonare la acest contingent de copii [3, 18].

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o boală care afectează pulmonii, cu debut în perioada neonatală, care continuă pe tot parcursul vieții. [19].

Frecvența DBP la copii depinde de vârsta gestațională, greutatea corporală, tehnicile utilizate și durata suportului respirator. Potrivit diferitor autorități, aceasta variază între 6% și 70% în lotul copiilor născuți prematur [8].

Datorită incertitudinii impactului factorilor cauzali asupra dezvoltării DBP și a severității evoluției acesteia, este necesar de a explora noi predictorii ai patogenezei bolii [5]. Caracteristica de bază a acestei forme de DBP este inițierea întârziată a alveogenezei, care determină o structură simplificată a acinilor pulmonari, cu o configurație capilară alterată și o dismorfie adaptativă a structurii vasculare [16].

Albumina ischemic modificată (AIM), un marker nonspecific al ischemiei tisulare și al stresului oxidativ (SO) cauzat de ischemie/reperfuzie, a fost identificat pentru prima dată la începutul anilor 1990 și este considerat un nou marker biochimic, cu niveluri crescând în multe boli asociate cu ischemie și hipoxie [17]. Modificarea aminoacizilor N-terminali ai AIM și generarea SRO este amplificată în timpul ischemiei/reperfuziei. Această modificare reduce afinitatea albuminei plasmatice de a se lega de ionii metalelor grele, cum ar fi cobalt și nichel, printre altele [4, 6, 7, 24]. Albumina suferă modificări ca urmare a interacțiunilor cu SRO în condiții care includ stări de ische-

mie/reperfuzie și acidoză. Aceste modificări structurale ale albuminei îi reduc capacitatea de a fixa metale precum cobalt, cupru etc. Structura nou formată este cunoscută sub numele de albumină modificată ischemic [17] și este un marker recunoscut al ischemiei în patologia cardiacă [21].

Surfactantul este implicat în mai multe funcții pulmonare non-respiratorii importante, inclusiv stabilizarea structurilor alveolare și funcționarea anti-atelectatică. Surfactantul ajută macrofagele alveolare să fagociteze bacteriile, absoarbă oxigenul, reglează echilibrul de apă dintre sânge și alveole, este capabil să fie antioxidant și nu în ultimul rând, joacă un rol important în protejarea alveolelor de efectele exogene adverse prin învelișul particulelor organice și anorganice [3, 16, 18].

La copiii cu DBP care suportă hipoxie cronică din contul afectării respiratorii presupunem o alterare a acestor mecanisme. Iar studiul nostru a fost inițiat ca o provocare de a avea răspuns la aceste întrebări complexe.

Scopul cercetării a fost de a evalua markerii biochimici ai hipoxiei tisulare la copiii născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară și analiza lor prin tabelului de contingență ca o modalitate de a rezuma performanța unui test de diagnostic.

Material și metode

La descrierea rezultatelor markerilor biochimici ai hipoxiei tisulare la copiii născuți prematuri cu DBP a fost efectuată o analiză analitică bazată pe un studiu de cohortă. În cercetare au fost incluși 81 de pacienți internați în IMC cu antecedente pozitive pentru nașteri premature, oxigenoterapie postnatală în suferință respiratorie. Pacienții au fost cercetați după un protocol unic, care a inclus examinarea complexă și a cuprins informația din fișa medicală de ambulație (F112/e), fișa medicală a pacientului de staționar (F003/e). Grupurile de comparație vor fi evaluate prospectiv, prin examenul clinic, paraclinic, instrumental.

Copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii născuți prematur cu DBP) și lotul de control (copii născuți prematur care nu au realizat DBP). Vârsta medie la momentul examinării clinice și paraclinice a copiilor cu DBP (41 copii) este egală cu $1,2 \pm 0,5$ ani, comparativ cu vârsta medie a copiilor fără DBP (40 copii) care este nesemnificativ mai mare egală cu $1,28 \pm 0,93$ ani, $F \text{ stat}=0,048$, $p>0,05$. O analiză a cercetării a fost efectuată conform metodologiei descrise în „Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare” [22].

Pulsoximetria este una dintre cele mai rapide, simple și neinvazive metode de determinare a saturației arteriale cu oxigen (SaO_2). Determinarea SaO_2 la pacienții pediatrici cu pneumonie comunitară ne ajută să decidem care este prognosticul și tactica de tratament. Pulsoximetrele se bazează pe legea Beer-Lambert, care demonstrează faptul că concentrația unei soluții necunoscute dizolvată într-un solvent poate fi determinată prin absorbția luminii [14, 15].

Principiul metodei dozării albuminei ischemic modificate (AIM) se bazează pe proprietatea albuminelor de a lega ioni de Co^{2+} , ce determină diminuarea intensității colorației soluției, care se măsoară fotometric la 492 nm [23].

Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii evaluați ai pacienților din eșantionul de studiu, utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info – 3,5* și *SPSS* și Analiza tabelului de contingență ca o modalitate de a rezuma performanța unui test de diagnostic [2, 10, 20].

Rezultate și discuții.

Numeroase cercetări și observații clinice relevă că patologia pulmonară la copii născuți prematur, în perioada neonatală și de sugar, se caracterizează prin particularitățile formelor nosologice. Înțelegerea și descifrarea unor mecanisme patogenetice, care contribuie la menținerea hipoxiei este extrem de relevantă [16].

În studiu au fost incluși copiii cu DBP - 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).

Anemia în sarcină, fiind un factor cu riscuri pentru sănătatea nou-născutului a fost evaluată în cadrul acestui studiu al factorilor perinatali de risc. Astfel, anemia în timpul sarcinii a fost constatată în lotul copiilor cu DBP la 15 copii (36,6%: 95%CI 22,1-53,1) și la 18 copii fără DBP (45%: 95%CI 29,3-61,5), diferențele fiind nesemnificative ($\chi^2 = 0,6$, $p>0,05$). Anemia în sarcină ca un factor de risc pentru hipoxia intrauterină de 0,8 ori poate fi întâlnită mai frecvent la copiii care vor dezvolta ulterior DBP (RR - 0,8: 95%CI 0,5- 1,3).

Pulsoximetria este utilizată în mod curent pentru documentarea hipoxemiei, iar odată documentată hipoxemia este necesară administrarea oxigenului pentru asigurarea unei respirații eficiente a copilului cu insuficiență respiratorie. Pulsoximetria este considerată un indicator informativ al eficienței respirației. Astfel, au urmat analize statistice ale valorilor saturației cu O_2 determinate prin pulsoximetrie la copiii prematuri cu DBP, care era redusă până la concentrații medii de $94,5 \pm 0,4\%$ cu valori *minimum* de 89%, *median* - 95%, *maximum* - 98%, *mode* - 95%, comparativ cu saturația O_2 a copiilor prematuri fără DBP, care este semnificativ mai crescută ($F \text{ stat} = 66,7$, $T \text{ stat} = 8,17$, $p < 0,0001$) și atinge valori medii de $97,85 \pm 0,14\%$, ce se încadrează în limitele normativelor saturației cu O_2 (valori *minimum* de 95%, *median* - 98%, *maximum* - 99%, *mode* - 98%).

Tirajul intercostal, subcostal/costal semnifică un efort respirator crescut și este mai frecvent depistat la copiii de vârstă mică din cauza complianței toracice crescute. Scăderea intensității tirajului la un copil la care s-au instalat semne clinice de epuizare atrage atenția asupra insuficienței respiratorii. Copilul cu manifestări de luptă respiratorie este manifestată prin tiraj al toracelui. În cadrul studiului a fost evaluat tirajul intercostal și cel substernal/costal, care caracterizează afectarea sistemului respirator inferior, cum ar fi în DBP [3, 18].

Tirajul toracic 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 constatată 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 constatată tiraj costal (fig.1).

Scopul oxigenoterapiei este asigurarea unei oxigenări adecvate utilizând cel mai mic flux posibil. Nivelul optim al oxigenării sanguine nu este precis definit cu oxigenoterapia. Este importantă obținerea unui echilibru între aportul și consumul tisular de oxigen cu evitarea hipoxiei. Aportul celular depinde de capacitatea de transport a oxigenului, de perfuzia tisulară, dar și alți factori implicați în aceste procese.

Hipoxia, inclusiv cea specifică displaziei bronhopulmonare, este unul din factorii ce poate amplifica semnificativ producerea de SRO/SRN și declanșarea SO/SN. Astfel, cercetarea markerilor SO/SN și ai SAO este o modalitate de evaluare a echilibrului redox în organismul copiilor prematuri cu și fără DBP pentru evaluarea intensității proceselor SO/SN, a eficienței mecanismelor de protecție antioxidantă și stabilirea rolului potențialelor dezechilibre în patogenia maladiei și a complicațiilor ei [1, 13].

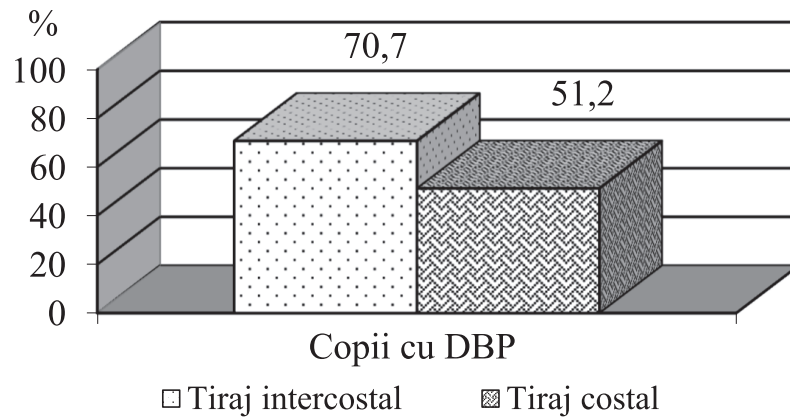


Figura 1. Tirajul intercostal și tirajul costal la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară

Tabelul 1.

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
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 (%); AIM – activitatea lactat dehidrogenazei

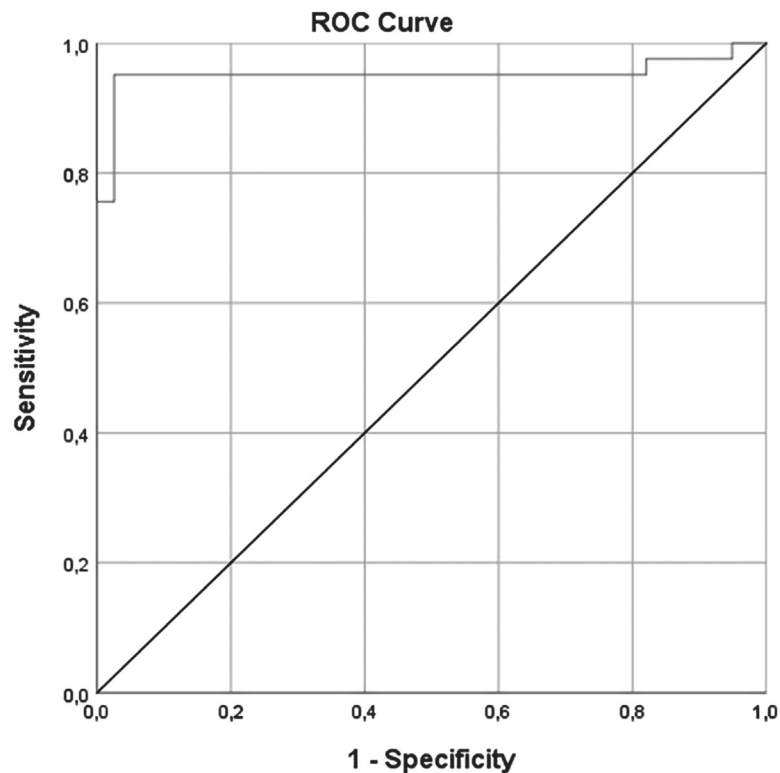


Figura 2. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația AIM

Tabelul 2.

Valorile ariei de sub curbă AUC (Area Under the Curve) pentru valorile AIM, μM/L

AUC -Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,952	0,030	0,000	0,892	1,000

Albumina umană, sintetizată în ficat, este o proteină care menține presiunea coloidalosmotică, transportă o varietate de compuși, cum ar fi bilirubina, acidul glicolic, Ca^{2+} și Mg^{2+} , precum și medicamente [1, 13]. Albumina este cea mai abundentă proteină multifuncțională a sângelui, care are 585 de aminoacizi (66,5 kDa) și are o perioadă de înjumătățire de 19 până la 20 de zile [12]. 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 [1, 25].

Analiza rezultatelor obținute relevă o saturație a hemoglobinei cu oxigen inferioară la copii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu copii 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 (tabelul 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. În studiul nostru a fost înregistrat un nivel statistic semnificativ mai mare al AIM serice la copii cu DBP (cu 74%, $p<0,001$) comparativ cu valorile identificate la copiii care nu au realizat maladia (tabelul 1).

Astfel, modificările descrise denotă prezența hipoxiei la copii cu displazie bronhopulmonară însoțită de modificări metabolice specifice și deteriorarea hipoxică a albuminelor – proteine sangvine responsabile de transportul a numeroși compuși endogeni și exogeni, precum și de menținerea presiunii oncotice.

În vederea aprecierii utilității aprecierea valorilor AIM ca test diagnostic la copiii cu DBP a fost preconizată analiza matricei de confuzie. Astfel, curba ROC (*Receiver Operating Characteristics*) prezintă o curbă bidimensională în metoda de evaluare a unui test diagnostic sau la compararea a două metode diferite de diagnostic, ambele aplicate fiecărui pacient [2].

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 semnificativă între loturi și 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* – $222,6 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 15,5$, $p<0,00001$ (tabelul 1).

Aria inclusă sub curba ROC pentru AUC este egală cu 0,95: 95%CI 0,89-1, ($p=0,000$) (figura 2, tabelul 2).

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 [8, 19].

În patogeneza SDR, un rol major revine factorilor care provoacă disfuncția secundară a sistemului surfactantului. Hipoxia postnatală au un rol deosebit în morbiditatea respiratorie cronică a copiilor, prin urmare, copilul dezvoltă hipoxie, hipercapnie și acidoză [3]. În patogeneza SDR, un rol major revine factorilor care provoacă disfuncția secundară a sistemului surfactantului. Hipoxia postnatală au un rol deosebit în morbiditatea respiratorie cronică a copiilor, prin urmare, copilul dezvoltă hipoxie, hipercapnie și acidoză [3].

Concluzii.

1. Rezultatele cercetării markerilor patobiochimici denotă prezența hipoxiei, ischemiei la copii cu displazie bronhopulmonară însoțită de modificări metabolice specifice și deteriorarea hipoxică a albuminelor ischemic modificate responsabile de transportul compușilor endogeni și exogeni.

2. La copiii cu displazie bronhopulmonară leziunile hipoxice tisulare pot fi evaluate prin valorile albuminei ischemic modificate crescute semnificativ, iar detectarea lor în afecțiuni cornice respiratoria este considerat un test diagnostic util.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie.

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882>
2. Băicuș C. Medicinabatăpedovezi. Cum înțelegem studiile. În: *Editura Medicală*, 2007, p.55
3. Bancalari E.; Jain, D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology* 2019, 115, 384–391
4. Bonorino N.F., Lunardelli, A., Oliveira, J.R. Use of ischemia modified albumin for the diagnosis of myocardial infarction. In: *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2015, vol. 51, nr. 6, pp. 383-388. DOI: 10.5935/1676-2444.20150060
5. Briasoulis A., Androulakis, E., Christophides, T., Tousoulis, D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. In: *Heart Failure Reviews*. 2016, vol. 21, nr. 2, pp. 169-176.
6. Chawla R., Goyal, N., Calton, R., Goyal, S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary

- syndrome. In: *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2006, vol. 21, nr. 1, pp. 77-82. DOI:10.1007/BF02913070
7. 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. In: *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016, vol. 10, nr. 3, pp. BC13-BC16. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15282.7432
 8. Dregheciu D.M. GHID: Diagnosticul și managementul insuficienței respiratorii la nou-născuți sugar Insuficiența respiratorie acută la sugar. Evaluare și tratament imediat. Coordonator elaborare/actualizare ghiduri: Institutu Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu – Rusescu”. Partener Fundația CRED. ISBN: 978-606-9048-44-3
 9. El-Bahr S.M. *Biochemistry of Free Radicals and Oxidative Stress*. Science International. 2013; 1: p. 111-117
 10. Everitt BS. *Dicționarul Cambridge de Statistică*. In: *CUP*. 2002. ISBN 0-521-81099-X
 11. Gibson P.G. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate / P.G. Gibson, R.L. Henry, P. Thomas // *Eur. Respir. J*. 2000. - № 16. - P. 1008-1015
 12. Guven S., Kart C., Guven E.S.G., Cetin E.C., Menteş A. Is the measurement of serum ischemia-modified albumin the best test to diagnose ovarian torsion? *GynecolObstet Invest*. 2015; 79(4): p. 269-275
 13. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radical in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press, Oxford University Press; 2000. p.160–5
 14. <https://ghidulcomparatorului.ro/cel-mai-bun-pulsoxiometru>
 15. Jubran A. Pulseoximetry. In: *Crit Care*. 2015, vol. 19(1), pp. 272. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0984-8>
 16. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R.H. Clark [et al.] // *J. Pediatr*. – 2001. – Vol. 139. - P. 478-486
 17. Nelson DL, Lehninger: *Principles of Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and company. 2004. (4th edn).1119 pp (plus 17 pp glossary), ISBN 0-7167-4339-6
 18. Nuthakki, Sushma, Kaashif Ahmad, Gloria Johnson, and Milenka Cuevas Guaman. 2023. “Bronchopulmonary Dysplasia: Ongoing Challenges from Definitions to Clinical Care” *Journal of Clinical Medicine* 12, no. 11: 3864. <https://doi.org/10.3390/jcm12113864>
 19. Özcan B, Kavurt AS, Aydemir Ö, Gençtürk Z, Baş AY, Demirel N. SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2017;59(2):105-112. doi: 10.24953/turk-jped.2017.02.001. PMID: 29276862
 20. Powers, David MW. Evaluation: From Precision, Recall and F-Score to ROC, Informedness, Markedness& Correlation. *Journal of Machine Learning Technologies*. 2011. 2(1): 37–63
 21. Role of endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension/L.P. Khoo [et al.]//*Circulation*. - 2008. – Vol. 111. – P. 2126–2133
 22. Spinei L., Stefăneț S., Moraru C. Notiuni de baza de epidemiologie și metode de cercetare: Ghidul participantului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”. Școala Management în Sănătate Publică. - Ch.: Bons Offices, 2006. – 224 p.
 23. Tagadiuc O., Gudumac V., Certificat de inovație nr. 4760 din 25.09.2009, brevet de invenție nr. 6476 din 05.12.2010
 24. Wall SB, Oh JY, Diers AR, Landar A. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. *Front Physiol*. 2012; 3: 369: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049513>
 25. Yildirim A., Yildirim S., Topaloglu N., Tekin M., Kucuk A., Erdem H., et al. Correlation of ischemia-modified albumin levels and histopathologic findings in experimental ovarian torsion. *Turk J Emerg Med*. 2016; 16(1): p. 8-11.